КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией
акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса

Учебник
для вузов

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

КУКЕС Владимир Григорьевич

Доктор медицинских наук, профессор,
академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ,
лауреат Государственной премии СССР,
премии им. Г.Ф. Ланга, заведующий кафедрой
клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова,
директор Института клинической фармакологии
ФГУ «НЦ ЭСМП» Минздрава РФ,
автор 372 научных работ, в том числе
16 монографий, справочников
и учебников.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией
акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса

Издание третье,
переработанное и дополненное

Учебник для вузов

Рекомендовано УМО по медицинскому
и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебника
для студентов медицинских вузов

Москва
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
2006

УДК 615(075.8)
ББК 52.8я73
К49

Рецензенты

Зав. кафедрой экспериментальной и клинической фармакологии Дальневосточного государственного медицинского университета, докт. мед. наук, проф. *С.Ш. Сулейманов*

Зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, докт. мед. наук, проф. *В.А. Орлов*

Клиническая фармакология : Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. —
К49 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. —
944 с. : ил.

ISBN 5-9704-0287-7

Третье издание учебника существенно переработано и дополнено новыми сведениями с учетом последних достижений клинической фармакологии. Даны современные представления о метаболизме лекарственных средств, принципы диагностики и лечения нежелательных лекарственных реакций, раскрываются новые механизмы взаимодействия лекарственных средств. Представлены основные клинико-фармакологические «технологии» эффективного и безопасного применения лекарственных средств. Включены новые главы. Клиническая фармакология отдельных групп лекарственных средств представлена с учетом современных представлений о механизме действия, а также результатов многоцентровых контролируемых исследований. Изложена клиническая фармакология новых групп лекарственных средств.

Предназначен для студентов медицинских вузов.

УДК 615(075.8)
ББК 52.8я73

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

ISBN 5-9704-0287-7

© Коллектив авторов, 2004
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Под общей редакцией

Акад. РАМН, засл. деятеля науки РФ, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова проф. **В.Г. Кукеса**

Научные редакторы

Докт. мед. наук, проф. кафедры фармакологии КГМУ **А.З. Байчурина**

Чл.-корр. РАМН, зав. кафедрой фармакологии ММА им. И.М. Сеченова, проф. **В.П. Фисенко**

Авторский коллектив

Акад. РАМН, проф. Кукес В.Г.,
канд. мед. наук Андреев Д.А.,
канд. мед. наук Архипов В.В.,
Батутина А.М.,
проф. Блинков И.Л.,
проф. Верткин А.Л.,
проф. Журавлева М.В.,
канд. мед. наук Игонин А.А.,
канд. мед. наук Кучумов Р.С.,
Максимов М.Л.,
канд. мед. наук Марин Т.В.,
проф. Мосолов С.Н.,
канд. мед. наук Мочкин И.А.,
проф. Остроумова О.Д.,
канд. мед. наук Павлова Л.И.,
Петров И.Н.,
проф. Пинегин Б.В.,
канд. мед. наук Прозорова В.К.,
докт. фарм. наук Раменская Г.В.,
канд. мед. наук Ребров В.Г.,
канд. мед. наук Румянцев А.С.,
канд. мед. наук Сивков А.С.,
чл.-корр. РАМН,
проф. Сидорова И.С.,
канд. мед. наук Синегуб И.Е.,
канд. мед. наук Смолярчук Е.А.,
проф. Стародубцев А.К.,
проф. Страчунский Л.С.,
канд. мед. наук Сычев Д.А.,
канд. мед. наук Топорова Е.А.,
чл.-корр. РАМН,
проф. Фисенко В.П.,
акад. РАМН, проф. Хаитов Р.М.,
проф. Цой А.Н.,
проф. Чернов Ю.Н.,
докт. мед. наук Ших Е.В.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ. *Кукес В.Г.* 11
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 13
Часть I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ 15
Глава 1. Клиническая фармакокинетика.
В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, М.Л. Максимов 17
Основные фармакокинетические параметры 17
Метаболизм лекарственных средств 40
Выведение лекарственных средств из организма 61
Глава 2. Фармакодинамика. *В.Г. Кукес, Р.С. Кучумов* 70
Молекулы-мишени лекарственных средств 70
Характер, сила и длительность действия лекарственных средств 76
Глава 3. Взаимосвязь между фармакодинамикой и фармакокинетикой.
В.Г. Кукес, Г.В. Раменская, Д.А. Андреев 81
Глава 4. Побочные эффекты лекарственных средств.
В.Г. Кукес, Л.С. Страчунский, Е.А. Смолярчук 86
Глава 5. Взаимодействие лекарственных средств.
В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев 104
Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств 106
Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств 115
Взаимодействие лекарственных средств с компонентами пищи 118
Взаимодействие лекарственных средств с компонентами табачного дыма 121
Взаимодействие лекарственных средств с фитопрепаратами 122
Взаимодействие лекарственных средств с алкоголем 125
Факторы риска лекарственного взаимодействия 126
Глава 6. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорождённых и пожилых. *В.Г. Кукес, Д.А. Сычев* 129
Особенности клинической фармакологии у беременных и плода 129
Особенности клинической фармакологии у лактирующих женщин 142
Особенности клинической фармакологии у новорождённых 146
Особенности клинической фармакологии у пожилых людей 151
Глава 7. Клиническая фармакогенетика. *Д.А. Сычев* 154
Глава 8. Фармакоэкономика. *В.В. Архипов* 168
Глава 9. Клинические исследования лекарственных средств. Доказательная медицина. *Е.А. Топорова, В.В. Архипов* 174
Глава 10. Основы рациональной фармакотерапии.
В.Г. Кукес, В.К. Прозорова, Д.А. Андреев 186

Часть II. ЧАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ 203
Глава 11. Лекарственные средства, повышающие тонус сосудов
Т.В. Марин, Л.И. Павлова 205
Стимуляторы альфа- и бета-адренорецепторов 205
Стимуляторы преимущественно альфа-адренорецепторов 210
Стимуляторы альфа-, бета-адренорецепторов
и дофаминовых рецепторов 213
Лекарственные средства преимущественно миотропного действия 215
Принципы выбора препаратов, повышающих тонус сосудов 217
Методы оценки эффективности и безопасности препаратов,
повышающих тонус сосудов 218
Глава 12. Лекарственные средства, понижающие сосудистый тонус. 219
Классификация 219
Агонисты центральных альфа$_2$-адренорецепторов
и I_1-имидазолиновых рецепторов. *Т.В. Марин, Л.И. Павлова* 220
Ганглиоблокаторы. *Т.В. Марин, А.К. Стародубцев* 229
Симпатолитики. *Т.В. Марин, Л.И. Павлова* 233
Альфа-адреноблокаторы *Т.В. Марин, Д.А. Сычев* 237
Бета-адреноблокаторы. *В.Г. Кукес, А.С. Румянцев, Д.А. Сычев* 243
Венозные вазодилататоры. *Т.В. Марин, Л.И. Павлова* 257
Блокаторы медленных кальциевых каналов. *В.Г. Кукес, Д.А. Сычев* 266
Вазодилататоры смешанного действия
(нитропруссид натрия). *Т.В. Марин* 282
Артериальные вазодилататоры. *Т.В. Марин, А.К. Стародубцев, Д.А. Сычев* 284
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. *О.Д. Остроумова* 287
Антагонисты рецепторов ангиотензина II. *О.Д. Остроумова* 297
Принципы выбора лекарственных средств,
понижающих тонус сосудов. *А.К. Стародубцев* 300
Глава 13. Антиаритмические лекарственные средства.
А.К. Стародубцев, И.А. Мочкин, И.Н. Петров 312
Классификация 313
Глава 14. Инотропные лекарственные средства. *В.Г. Кукес, Л.И. Павлова* 335
Сердечные гликозиды 336
Агонисты бета$_1$-адренорецепторов 345
Ингибиторы фосфодиэстеразы 348
Препараты, повышающие чувствительность
сократительных белков к ионам кальция 348
Глава 15. Мочегонные средства. *В.Г. Кукес, Л.И. Павлова* 350
Классификация 350
Ингибиторы карбоангидразы 352
Осмотические диуретики 356
Усиливающие выделение из организма преимущественно Na^+,
K^+, Cl^- (петлевые диуретики) 357
Усиливающие выделение из организма Na^+, Cl^-
(тиазиды и тиазидоподобные диуретики) 359
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов
(антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики) 361

Ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики) 363
Выбор диуретического средства 364
Контроль за эффективностью и безопасностью 365
Глава 16. Лекарственные средства, влияющие на бронхиальную проходимость. *А.Н. Цой, В.В. Архипов* 369
Классификация 369
Стимуляторы адренорецепторов 369
м-Холиноблокаторы 376
Ингибиторы фосфодиэстеразы (производные метилксантина) 377
Алгоритм выбора бронхорасширяющих лекарственных средств 383
Контроль за эффективностью и безопасностью 383
Глава 17. Противовоспалительные антиастматические лекарственные средства. *А.Н. Цой, В.В. Архипов* 386
Стабилизаторы мембран тучных клеток 386
Ингибиторы лейкотриенов 389
Глава 18. Отхаркивающие и противокашлевые лекарственные средства. *А.Н. Цой, В.В. Архипов* 392
Отхаркивающие средства 392
Противокашлевые средства 396
Глава 19. Антигистаминные средства. *В.П. Фисенко, Р.С. Кучумов* 398
Классификация 399
Препараты I поколения 401
Препараты II и III поколений 404
Глава 20. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях органов пищеварения. *И.Л. Блинков, М.В. Журавлева, В.Г. Ребров* 406
Антацидные средства 406
Ингибиторы протонного насоса 410
Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов 413
Гастропротекторы 417
м-Холиноблокаторы 421
Противорвотные препараты 423
Ферментные препараты 427
Желчегонные, гепатопротективные, холелитолитические средства 430
Ингибиторы протеаз 435
Препараты, применяемые при диарее 436
Слабительные средства 438
Прокинетики 441
Препараты, применяемые при дисбактериозе кишечника 443
Глава 21. Лекарственные средства, влияющие на систему свёртывания крови. *Е.В. Ших, И.А. Мочкин* 445
Антикоагулянты прямого действия 445
Антикоагулянты непрямого действия 450
Прокоагулянты прямого действия 454
Прокоагулянты непрямого действия 455
Фибринолитики — активаторы плазминогена 457
Ингибиторы фибринолиза 461
Антиагреганты 464

Активаторы образования тромбопластина ... 471
Препараты, применяемые при гемофилии и недостатке факторов свёртывания ... 473
Глава 22. Гиполипидемические средства. *А.С. Сивков* ... 475
Классификация ... 477
Статины (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы) ... 478
Никотиновая кислота ... 480
Производные фиброевой кислоты (фибраты) ... 482
Пробукол ... 484
Глава 23. Витамины. Средства, активирующие и корригирующие метаболизм. Препараты железа. *Е.В. Ших* ... 486
Витаминные и коферментные препараты ... 486
Препараты, активирующие и корригирующие метаболизм ... 499
Антиоксиданты ... 504
Препараты железа ... 508
Глава 24. Иммуномодуляторы. *Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин* ... 520
Глава 25. Противовоспалительные лекарственные средства ... 534
Нестероидные противовоспалительные средства. *В.К. Прозорова, А.Л. Верткин, Д.А. Сычев* ... 534
Парацетамол. *Д.А. Сычев* ... 548
Базисные, медленно действующие противовоспалительные лекарственные средства. *В.К. Прозорова, И.Н. Петров* ... 551
Глава 26. Антимикробные, противогрибковые и противовирусные препараты. *Л.С. Страчунский, А.С. Румянцев, В.К. Прозорова, А.А. Игонин* ... 569
Общие свойства антимикробных препаратов ... 569
Антибактериальные препараты ... 576
Бета-лактамные антибиотики ... 576
Аминогликозиды ... 591
Хинолоны и фторхинолоны ... 601
Тетрациклины ... 607
Макролиды ... 608
Линкозамиды ... 612
Гликопептиды ... 615
Полимиксины ... 616
Хлорамфеникол ... 617
Фузидовая кислота ... 618
Линезолид ... 619
Рифампицин ... 619
Мупироцин ... 620
Фосфомицин ... 620
Сульфаниламиды ... 620
Нитроимидазолы ... 624
Нитрофураны ... 625
Производные 8-оксихинолина ... 627
Противогрибковые средства ... 629
Полиены ... 630
Азолы ... 631
Аллиламины ... 634

Прочие противогрибковые препараты 634
Противовирусные препараты 636
Противогерпетические препараты 637
Противоцитомегаловирусные препараты 639
Противогриппозные препараты 639
Препараты с расширенным спектром активности 640
Глава 27. Гормональные препараты 646
Стероидные половые гормоны. *И.С. Сидорова, И.Е. Синегуб* 646
Андрогены 646
Анаболические стероидные препараты 649
Антиандрогены 650
Эстрогены. Гестагены (прогестины) 651
Антиэстрогены 657
Гормональные контрацептивы 658
Гипогликемические лекарственные средства.
О.Д. Остроумова, А.М. Батутина 662
Препараты инсулина 662
Пероральные гипогликемические средства 665
Контроль эффективности и безопасности гипогликемических препаратов 675
Принципы выбора гипогликемических препаратов 676
Лекарственные средства, влияющие на функцию щитовидной железы.
О.Д. Остроумова, А.М. Батутина 677
Препараты гормонов щитовидной железы 677
Антитиреоидные средства 679
Глюкокортикоиды. 681
Глава 28. Психотропные лекарственные средства.
С.Н. Мосолов, А.Н. Цой 695
Психолептики 697
Антипсихотические препараты (нейролептики) 697
Анксиолитики (транквилизаторы) 720
Психоаналептики 729
Антидепрессанты 729
Психостимуляторы 750
Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебропротекторы) 757
Нормотимики (тимоизолептики) 759
Снотворные средства 771
Глава 29. Лекарственные растения и клиническая фармакология.
В.Г. Ребров, Е.В. Ших 779
ПРИЛОЖЕНИЯ 794
Таблица 1. Субстраты, ингибиторы и индукторы
изоферментов цитохрома Р450. *В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская* 794
Таблица 2. Взаимодействие лекарственных средств.
В.Г. Кукес, Ю.Н. Чернов, Е.А. Смолярчук 800
Список лекарственных средств 906
ЛИТЕРАТУРА 932
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ 933

ПРЕДИСЛОВИЕ
К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ

Целью обучения студентов основам клинической фармакологии, как писал Б.Е. Вотчал в 1960 г., является формирование «фармакологического мышления у постели больного». Уже более 20 лет клиническую фармакологию преподают в медицинских и фармацевтических высших учебных заведениях как самостоятельную дисциплину.

Представленный учебник содержит сведения, способствующие проведению адекватной, эффективной, безопасной и в тоже время индивидуализированной фармакотерапии.

В учебнике нашли отражение фундаментальные основы фармакологии, изложенные в руководствах и монографиях М.Д. Машковского, К.М. Лакина, Д.А. Харкевича, С.Б. Серединина, П.В. Сергеева.

Третье издание учебника «Клиническая фармакология» имеет свои особенности.

В первой части учебника «Общие вопросы клинической фармакологии» наряду с традиционными представлениями изложены новые сведения о метаболизме лекарственных средств, раскрыты возможности использования знаний их фармакокинетики для оптимизации фармакотерапии. Переписаны главы «Фармакодинамика», «Побочные эффекты лекарственных средств». В главе «Побочные эффекты лекарственных средств», помимо классификаций и характеристики осложнений фармакотерапии, представлена важная для врачей информация о диагностике и лечении нежелательных лекарственных реакций. В главе «Взаимодействие лекарственных средств» рассмотрено значение не только межлекарственного взаимодействия, но и взаимодействия лекарственных средств с пищей, алкоголем, фитопрепаратами и компонентами табачного дыма. Появились новые главы, отражающие современные направления клинической фармакологии: «Клиническая фармакогенетика», «Фармакоэкономика», «Клинические исследования лекарственных средств. Доказательная медицина». Значительно дополнена и переработана глава «Основы рациональной фармакотерапии».

Во второй части учебника «Частная клиническая фармакология» обновлены все главы. Особое внимание уделено сведениям доказательной медицины о проведении фармакотерапии теми или иными лекарственными средствами, а также контролю их эффективности и безопасности. В связи с ростом заболеваемости вторичными иммунодефицитами и возрастающей ролью иммунореабилитации написана новая глава «Иммуномодуляторы». Широкое применение лекарственных растений как средств дополнительной терапии определило включение в учебник ещё одной новой главы «Лекарственные растения и клиническая фармакология».

В подготовке этого издания принимали участие ведущие специалисты в области клинической фармакологии. Коллектив авторов выражает искреннюю признательность д.м.н. профессору кафедры фармакологии КГМУ А.З. Байчуриной и д.м.н. зав. кафедрой фармакологии ММА им И.М. Сеченова профессору В.П. Фисенко за научное редактирование третьего издания, д.м.н. зав. кафедрой клинической фармакологии ВГМА им. Н.Н. Бурденко профессору Ю.Н. Чернову за участие в составлении приложения «Взаимодействие лекарственных средств». Мы благодарим студентов 5 и 6 курсов факультета подготовки научно-педагогических кадров и лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова за активное обсуждение глав «Взаимодействие лекарственных средств», «Инотропные лекарственные средства» и «Мочегонные средства».

Я надеюсь, что эта книга не только будет способствовать повышению уровня подготовки студентов, но и станет настольной книгой практикующих врачей всех специальностей. Я буду благодарен всем читателем, приславшим свои замечания с целью дальнейшего совершенствования учебника.

Академик РАМН,
профессор **В.Г. Кукес**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC — площадь под фармакокинетической кривой

C_0 — начальная концентрация

C1, C2, C3 и т.д. — компоненты системы комплемента 1, 2, 3 и т.д.

CD — кластер дифференцировки (от *cluster of differentiation*)

Cl — клиренс

C_{max} — максимальная концентрация

C_{ss} — равновесная концентрация

$D_{нагр}$ — нагрузочная доза

F — биодоступность

HLA — лейкоцитарные Аг (главного комплекса гистосовместимости) человека (от *human leukocyte antigens*)

Ig — иммуноглобулин

k_{abs} — константа абсорбции

k_{el} — константа элиминации

MRSA — метициллинрезистентные штаммы *S.aureus* (от *meticillin-resistant S. aureus*)

PRSA — пенициллинрезистентные штаммы *S.aureus* (от *penicillin-resistant S. aureus*)

$T_{1/2abs}$ — период полувсасывания

T_{max} — время наступления максимальной концентрации

V_d — кажущийся объем распределения

АВ — атриовентрикулярный (в отношении АВ-блокады и АВ-соединения)

Аг — антиген, антигены

АДГ — антидиуретический гормон

АКТГ — адренокортикотропный гормон, кортикотропин

АЛТ — аланин аминотрансфераза

АПФ — ангиотензин-превращающий фермент

АСТ — аспартат аминотрансфераза

АТ — антитело, антитела

БАВ — биологически активное вещество, биологически активные вещества

в/в — внутривенно

в/м — внутримышечно

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГАМК — γ-аминомасляная кислота

ГМГ-коэнзим А редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза

ГМК — гладкомышечные клетки

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕД — единица действия

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИЛ — интерлейкин, интерлейкины

ИФН — интерферон, интерфероны

КЩС — кислотно-щелочное состояние
ЛГ — лютеинизирующий гормон, лютропин
ЛП — липопротеины
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
ЛТ — лейкотриены
МАО — моноаминоксидаза
МНН — международное непатентованное название
МНО — международное нормализованное отношение
МПК — минимальная подавляющая концентрация
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
$ОФВ_1$ — объём форсированного выдоха за 1 сек
ОЦК — объём циркулирующей крови
п/к — подкожно
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПАСК — парааминосалициловая кислота
Пг — простагландин, простагландины
ПД — потенциал действия
ПИ — протромбиновый индекс
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
СКВ — системная красная волчанка
СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
ССС — сердечно-сосудистая система
$Т_{1/2}$ — период полувыведения
$Т_{1/2}$ — период полувыведения препарата
ТГ — триглицериды
ТТГ — тиреотропный гормон, тиротропин
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВД — функция внешнего дыхания
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин
ХМ — хиломикроны
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХС — холестерин
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография

ЧАСТЬ I.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ГЛАВА 1 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Основные фармакокинетические параметры

Фармакокинетика — раздел клинической фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связь с белками крови, распределение и выведение лекарственных средств (ЛС).

Один из основных показателей, определяющих фармакологический эффект, — концентрация ЛС в области рецептора, однако в условиях целостного организма установить её невозможно. Экспериментально доказано, что в большинстве случаев имеется корреляция между концентрацией препарата в крови и его содержанием в других биологических жидкостях и тканях (рис. 1-1).

Поэтому для определения фармакокинетических параметров ЛС изучают его содержание в крови. Чтобы получить соответствующие представления о поступлении препарата в кровь и выведении его из организма, определяют содержание ЛС в плазме крови в течение длительного времени, используя методы жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунный и иммуноферментный анализы, спектрофотометрический метод. На основании полученных данных строят график (фармакокинетическую кривую), отмечая на оси абсцисс время исследования, а на оси ординат — концентрацию ЛС в плазме крови.

В связи со сложностью описания деталей процесса распределения ЛС во всех органах и тканях, организм условно представляют в виде одной или нескольких изолированных проницаемой мембраной частей (камер), в которых ЛС распределяется. Этот вид моделирования называют камерным. За центральную камеру обычно принимают кровь и хорошо кровоснабжаемые органы (сердце, лёгкие, печень, почки, эндокринные железы), за периферическую — менее интенсивно кровоснабжаемые органы и ткани (мышцы, кожу, жировую ткань). В этих камерах ЛС распределяется с разной скоростью: быстрее — в центральной, медленнее — в периферической.

- К наиболее простым относят однокамерную модель, когда предполагают, что после введения препарата его концентрация убывает по

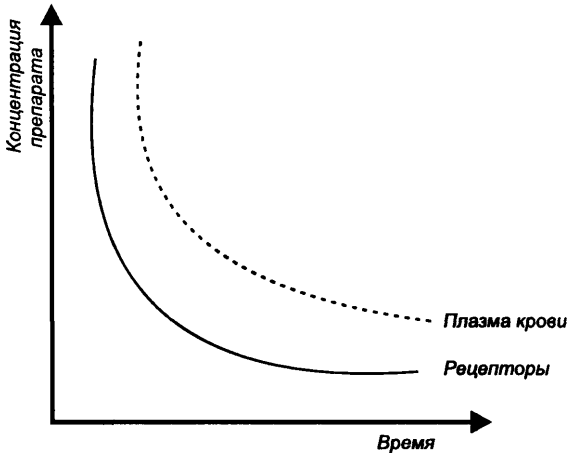

Рис. 1-1. Изменение концентрации лекарственного средства в плазме крови и в области рецептора.

моноэкспоненциальному закону. В соответствии с законами линейной кинетики скорость изменения количества препарата в камере пропорциональна его количеству в этой камере.

Кажущийся объём распределения (V_d) — гипотетический объём жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (введённой дозы) в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови. Этот показатель измеряют в л/кг. При внутривенном введении объём распределения равен отношению дозы ЛС к его начальной концентрации в крови.

- Высокие значения объёма распределения свидетельствуют о том, что ЛС активно проникает в биологические жидкости и ткани. При этом, если ЛС активно связывается, например, жировой тканью, его концентрация в крови может практически мгновенно стать очень низкой, а объём распределения достигнет нескольких сотен литров, превысив реальный объём жидкостей организма. Поэтому этот показатель и называют кажущимся объёмом распределения.
- Объём распределения зависит от различных факторов.
  - Физико-химические свойства ЛС (молекулярная масса, степень ионизации и полярности, растворимость в воде и жирах) влияют на его прохождение через мембраны.
  - Физиологические факторы (возраст, пол, общее количество жировой ткани в организме). Например, у пожилых людей и новорождённых V_d снижен.

– Патологические состояния, особенно заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы (ССС).

Максимальная концентрация (C_{max}) и время наступления максимальной концентрации (T_{max}). При поступлении ЛС в системный кровоток (в случае внесосудистого введения) его концентрация постепенно возрастает, достигая значения (C_{max}) в момент T_{max}, а затем начинает снижаться.

- Если процесс абсорбции имеет линейный характер (скорость процесса прямо пропорциональна количеству ЛС в системе), скорость этого процесса характеризуется константой абсорбции (k_{abs}), измеряемой в часах и рассчитывается через период полувсасывания ($T_{1/2abs}$) — время, в течение которого всасывается $^1/_2$ введённой дозы препарата.

Биодоступность (F) — часть дозы ЛС (в %), достигшая системного кровотока после внесосудистого введения (в этом случае не всё количество препарата достигает системного кровотока).

- Абсолютную биодоступность определяют соотношением значений площади под кинетической кривой (***area under curve***, AUC) при внесосудистом и внутривенном введениях препарата.

$$F = \frac{AUC_{(внесосудистый)}}{AUC_{(в/в)}} \quad \text{(при одинаковых дозах)},$$

$$F = \frac{AUC_{(внесосудистый)}}{AUC_{(в/в)}} \times \frac{D_{(в/в)}}{D_{(внесосудистый)}} \quad \text{(при разных дозах)},$$

где F — биодоступность, AUC — площадь под кинетической кривой, D — доза препарата.

– В рамках однокамерной модели при внутривенном введении площадь под кинетической кривой определяется отношением начальной концентрации в крови (C_0) к константе элиминации (k_{el}):

$$AUC = C_0 / k_{el}$$

– AUC прямо пропорциональна однократной дозе ЛС, введённой внутривенно (в/в), и обратно пропорциональна общему клиренсу препарата. Она связана с величиной объёма распределения:

$$V_d = D / k_{el} \cdot AUC,$$

где V_d — объём распределения, k_{el} — константа элиминации, D — доза, AUC — площадь под кинетической кривой.

- **Биоэквивалентность** (относительная биодоступность) — соотношение количества ЛС, поступившего в системное кровообращение при

применении его в различных лекарственных формах или лекарственных препаратах, выпускаемых различными фирмами. Если сравниваемые ЛС аналогичны (действующее вещество, доза, лекарственная форма), но изготовлены разными производителями, их называют дженериками, и в этом случае необходимо исследование их биоэквивалентности. Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС.

Константа скорости элиминации (k_{el}) — процент снижения концентрации вещества в крови в единицу времени (отражает долю препарата, выводимую из организма за единицу времени). Элиминация складывается из процессов биотрансформации и экскреции. Константа скорости элиминации характеризует элиминацию в рамках однокамерной модели при линейном характере процесса выведения.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) — время, необходимое для снижения концентрации препарата в крови на 50% в результате элиминации. В рамках линейной модели $T_{1/2}$ рассчитывают по формуле:

$$T_{1/2} = 0{,}693 / k_{el}.$$

- Практически за один $T_{1/2}$ из организма выводится 50% ЛС, за два периода — 75%, за 3 периода — приблизительно 90% и т.д.
- Зависимость между $T_{1/2}$ и k_{el} важна для подбора режима дозирования и особенно для определения интервала между дозами.

Клиренс (Cl) — объём плазмы или крови, полностью освобождающийся от ЛС в единицу времени. Этот показатель количественно характеризует выведение препарата и выражается в мл/мин или л/ч. В рамках линейной модели клиренс рассчитывают по формуле:

$$Cl = V_d \cdot k_{el} = D / AUC,$$

где Cl — клиренс, V_d — объём распределения, K_{el} — константа скорости элиминации, D — доза, AUC — площадь под кинетической кривой.

- Общий клиренс представляет собой сумму почечного и печёночного клиренсов (так как эти органы служат основными путями выведения ЛС). (Другие пути выведения или внепечёночный метаболизм при расчёте общего клиренса обычно не учитывают.)
  - Печёночный клиренс характеризует биотрансформацию ЛС в печени (метаболический клиренс) и выведение с жёлчью (жёлчный клиренс).
  - Почечный клиренс отражает выведение препарата с мочой. Например, почечный клиренс циметидина приблизительно состав-

ляет 600 мл/мин, метаболический — 200 мл/мин, жёлчный — 10 мл/мин, поэтому общий клиренс равен 810 мл/мин.

- Основные физиологические факторы, определяющие клиренс, — функциональное состояние основных физиологических систем организма, объём притекающей крови и скорость кровотока в органе. Печёночный клиренс зависит от скорости печёночного кровотока или функциональной способности метаболизирующих ферментов. Например, клиренс лидокаина, интенсивно метаболизируемого печёночными ферментами, зависит прежде всего от скорости его доставки к печени (т.е. от объёма притекающей крови и скорости кровотока), поэтому, например, при застойной сердечной недостаточности он снижен. Клиренс же фенотиазинов зависит в основном от активности метаболизирующих ферментов, поэтому при поражении гепатоцитов клиренс препаратов этой группы резко снижается, вследствие чего концентрация их в крови значительно возрастает.

Равновесная (или стационарная) **концентрация** (C_{ss}) — концентрация, достигнутая при состоянии, когда в каждом интервале между приёмом очередных доз количество всасывающегося ЛС равно количеству элиминируемого [т.е. при стационарном (*steady state*), или равновесном, состоянии]. Т.е. если ЛС вводят в постоянной дозе через фиксированные интервалы времени, продолжительность которых меньше времени элиминации, его концентрация в крови возрастает, а затем колеблется в пределах средней величины между максимальными и минимальными значениями.

- При достижении C_{ss} проявляется в полном объёме клинический эффект ЛС. Чем меньше $T_{1/2}$ ЛС, тем скорее достигается C_{ss} и тем выраженнее будут её колебания. Например, $T_{1/2}$ новокаинамида равен 2–3 ч, и при назначении через каждые 6 ч его C_{ss} характеризуется большим разбросом значений. Поэтому для предупреждения и уменьшения колебаний C_{ss} в крови всё большее распространение получают лекарственные формы с замедленным высвобождением активного вещества.
- На практике C_{ss} вещества можно вычислить по его концентрации в крови после однократного введения:

$$C_{ss} = \frac{1{,}44 \cdot F \cdot D \cdot T_{1/2}}{V_d \cdot t},$$

где F — биодоступность, D — доза, $T_{1/2}$ — период полувыведения, V_d — объём распределения, t — интервал времени между приёмами.

В клинической практике фармакокинетические параметры используют, в частности, для расчёта назначаемых доз препаратов.

- Для расчёта нагрузочной дозы, требуемой для достижения необходимой эффективной концентрации ЛС в крови, используют объём распределения:

$$D_{нагр} = V_d \cdot C,$$

где $D_{нагр}$ — нагрузочная доза, V_D — объём распределения, C — концентрация ЛС в плазме крови.

- Для расчёта поддерживающей дозы, т.е. дозы, необходимой для поддержания нужной концентрации ЛС в крови, используют значение клиренса:

$$D_{под} = Cl \cdot C_{ss},$$

где $D_{под}$ — поддерживающая доза, Cl — общий клиренс, C_{ss} — равновесная концентрация.

Клиническое значение основных фармакокинетических параметров приведено в табл. 1-1.

Таблица 1-1. Клиническое значение основных фармакокинетических параметров

Фармакокинетический параметр	Клиническое значение
1	2
Период полувыведения, $T_{1/2}$	Служит для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации ЛС в крови (обычно 3–5 $T_{1/2}$). Может использоваться для оценки выведения ЛС, но менее точен и информативен, чем общий клиренс
Объём распределения, V_d	Служит для подбора нагрузочной дозы
Клиренс, Cl	Служит для подбора поддерживающей дозы, информативнее для оценки выведения ЛС, чем $T_{1/2}$, зависит от функционального состояния органа выведения и скорости доставки ЛС к нему
Равновесная концентрация, C_{ss}	При равновесной концентрации развивается полный клинический эффект ЛС

Окончание табл. 1-1

1	2
Время наступления максимальной концентрации, T_{max}	Служит для прогнозирования времени развития максимального фармакологического эффекта ЛС
Биодоступность, F	Служит для подбора дозы ЛС для внесосудистого (например, перорального) приёма

К основным фармакокинетическим процессам относят всасывание, метаболизм (биотрансформацию), распределение и выведение ЛС.

Всасывание лекарственных средств

Всасывание (абсорбция) — процесс поступления ЛС из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему. Всасывание зависит от пути введения, растворимости ЛС в тканях в месте введения и кровотока в этих тканях, лекарственной формы и физико-химических свойств ЛС.

От пути введения ЛС зависят скорость развития, выраженность и длительность эффекта, а в отдельных случаях и характер действия ЛС. Выделяют энтеральные [через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)] и парентеральные (минуя ЖКТ) пути введения, всасывание при которых различаются (при внутривенном и внутриартериальном введении ЛС сразу и полностью попадает в общий кровоток).

Всасывание при пероральном введении

Наиболее распространённый и доступный путь введения ЛС — через рот (пероральный).

Механизмы всасывания

При энтеральном введении всасывание реализуется посредством пассивной диффузии, активного транспорта, фильтрации через поры и пиноцитоза (рис. 1-2). При всасывании ЛС обычно преобладает один из перечисленных механизмов в зависимости от пути введения и физико-химических свойств ЛС. Так, в ротовой полости, желудке,

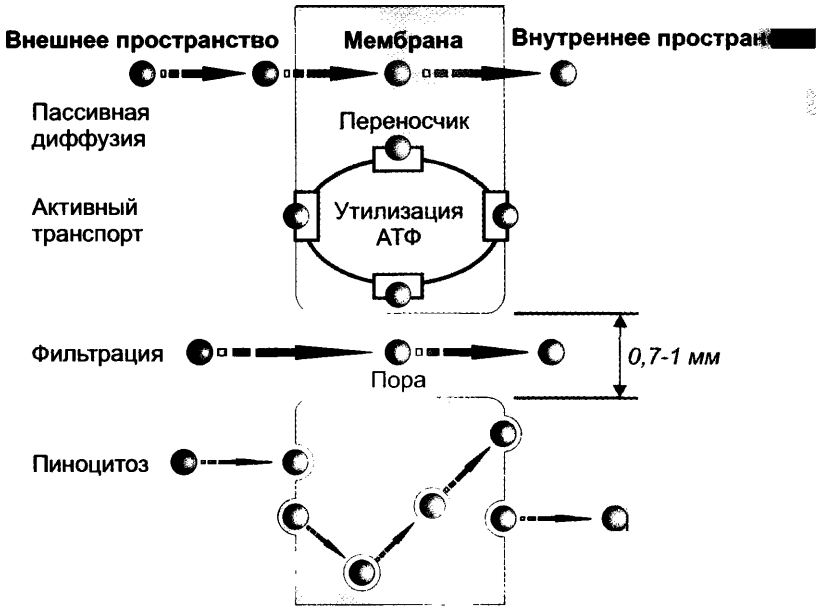

Рис. 1-2. Механизмы всасывания лекарственных веществ при энтеральном введении.

толстой и прямой кишках, а также с поверхности кожи всасывание происходит в основном путём пассивной диффузии и в меньшей степени — фильтрации.

- Пассивная диффузия — наиболее распространённый механизм всасывания ЛС. Он не требует затрат энергии, количество всосавшегося вещества прямо пропорционально градиенту концентрации и коэффициенту распределения в средах «липиды-вода». Жирорастворимые ЛС всасываются быстрее водорастворимых, между двумя ЛС сходного химического состава отсутствует конкуренция за всасывание. При всасывании ЛС сначала проникает в жидкость на поверхности клеточной мембраны, затем растворяется в её липидном слое и, наконец, проникает в водную фазу на внутренней стороне мембраны. Всасывание ЛС зависит от его физико-химических свойств, особенно степени ионизации в просвете ЖКТ. Диффузии подвергаются электролиты, находящиеся в недиссоциированном состоянии. Растворимость и степень ионизации ЛС определяются

pH содержимого желудка и кишечника. При снижении pH лучше всасываются слабые кислоты (в кислой среде они находятся в менее ионизированном состоянии), а повышение pH облегчает всасывание слабых оснований и задерживает всасывание слабых кислот. Теоретически кислоты лучше всасываются в желудке (при низком значении pH желудочного соддержимого они находятся в менее ионизированном состоянии), чем в кишечнике, однако короткий срок их пребывания в желудке и ограниченная по сравнению с кишечником площадь абсорбирующей поверхности практически устраняют значение фактора pH. Необходимо подчеркнуть, что ЛС путём пассивной диффузии хорошо всасываются не только в тонкой, но и толстой, и прямой кишках, что служит основой для разработки многих ЛС с замедленным выделением действующего вещества, а также введения ЛС ректальным путём.

- Активный транспорт подразумевает энергетические затраты для перемещения ЛС через клеточную мембрану, часто против градиента концентрации. Этот механизм высокоспецифичен и характерен для всасывания природных веществ (например, аминокислот, сахаров и некоторых витаминов), а также имеющих с ними структурное сходство ЛС (например, метилдопы). Степень всасывания ЛС зависит от дозы препараты, так как возможен феномен «насыщения белков-переносчиков».
- Фильтрация через поры. Ранее считали, что этим путём могут всасываться лишь ЛС с молекулярной массой менее 100 Да, однако последние исследования свидетельствуют о его большем значении.
- Пиноцитоз — всасывание, заключающееся в поглощении частиц вещества клеточной мембраной. Этот механизм не имеет большого значения во всасывании ЛС.

Факторы, влияющие на всасывание

Всасывание ЛС зависит от физико-химических свойств ЛС и лекарственной формы, состояния ЖКТ пациента, взаимодействия ЛС с содержимым желудка и кишечника, параметров фармакокинетики ЛС.

- Физико-химические свойства ЛС и лекарственной формы:
  - длительность расщепления таблетки или капсулы;
  - время растворения в содержимом желудка и кишечника;
  - присутствие эксципиентов (высушивающих веществ) в таблетке или капсуле;

– стабильность в ЖКТ;
– физико-химические свойства ЛС (жирорастворимость, гидрофильность, pK_a).

- Состояние ЖКТ пациента:
  – pH содержимого ЖКТ;
  – скорость опорожнения желудка;
  – время прохождения ЛС по тонкой кишке;
  – наличие заболеваний ЖКТ;
  – интенсивность кровоснабжения ЖКТ;
  – активность ферментов.
- Взаимодействие ЛС с содержимым желудка и кишечника:
  – взаимодействие с другими ЛС;
  – взаимодействие с пищей.
- Фармакокинетические характеристики препарата:
  – метаболизм в стенке кишечника;
  – метаболизм под действием кишечной микрофлоры.

Форма выпуска ЛС может определять его растворимость и дальнейшее всасывание. Присутствие эксципиентов (высушивающих веществ), ранее считавшихся инертными, также может изменить всасывание препарата. Например, бентонит — компонент некоторых гранулированных форм парааминосалициловой кислоты — может адсорбировать рифампицин и ухудшать его всасывание при комбинированном применении.

Скорость опорожнения желудка определяет скорость попадания ЛС в тонкую кишку, где всасывается большинство ЛС. Обычно ЛС, замедляющие опорожнение желудка, способствуют снижению скорости всасывания большинства ЛС. Однако всасывание некоторых ЛС, например плохо растворимых или неравномерно всасывающихся, может увеличиться при замедлении опорожнения желудка или перистальтики тонкой кишки.

Ухудшение всасывания некоторых ЛС может быть результатом синдрома недостаточности всасывания (мальабсорбции), обусловленным нарушением всасывания через слизистую оболочку тонкой кишки одного или нескольких питательных веществ с последующим нарушением обменных процессов. Выделяют первичный (наследственно обусловленный) и вторичный (приобретённый) синдромы мальабсорбции. Влияние патологии ЖКТ на всасывание ЛС приведено в табл. 1-2.

Таблица 1-2. Влияние заболеваний и патологических состояний ЖКТ на всасывание лекарственных средств

Заболевание, патологическое состояние	Усиление всасывания	Ослабление всасывания
Ахлоргидрия	Ацетилсалициловая кислота	Феноксиметилпенициллин, тетрациклин, цианокобаламин
Постгастрэктомический синдром	Цефалексин, алкоголь, леводопа, феноксиметилпенициллин	Этамбутол, этионамид, фолиевая кислота, препараты железа, хинидин
Целиакия	Ацетилсалициловая кислота, цефалексин, эритромицин, этинилэстрадиол, метилдопа, пропранолол, изопреналин	Парацетамол, рифампицин
Болезнь Крона, стеноз превратника	Эритромицин, пропранолол	Кишечно-растворимые лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты
Панкреатит, стеаторея и синдром мальабсорбции	—	Цианокобаламин, феноксиметилпенициллин, дигоксин, жирорастворимые витамины

На всасывание ЛС могут влиять другие ЛС, а также пищевые продукты (см. главу «Взаимодействие лекарственных средств»).

Влияние лекарственных средств на всасывание пищевых веществ (нутриентов)

Многие ЛС могут ухудшать всасывание нутриентов (белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов и др.), приводят при длительном применении к их дефициту (табл. 1-3).

Некоторые ЛС (например, бигуаниды, акарбоза) уменьшают всасывание углеводов. Бигуаниды также усиливают утилизацию глюкозы в периферических тканях, угнетают глюконеогенез в печени и снижают повышенное содержание инсулина у больных сахарным диабетом II типа и страдающих ожирением. Акарбоза угнетает α-глюкозидазы кишечника и снижает ферментативное разложение ди-,

Таблица 1-3. Влияние лекарственных средств на всасывание пищевых веществ (нутриентов)

ЛС или группа ЛС	Результат нарушения всасывания нутриентов	Механизм нарушения всасывания нутриентов
Антациды	Дефицит железа	Повышение pH содержимого желудка приводит к уменьшению превращения Fe^{2+} в Fe^{3+}, лучше всасывающегося в ЖКТ
	Дефицит витамина B_1	Повышение pH содержимого желудка приводит к разрушению витамина B_1
Цитостатики	Дефицит белков, макро- и микроэлементов	Возникновение рвоты. Повреждение слизистой оболочки кишечника и синдром мальабсорбции
Фенитоин, фенобарбитал	Дефицит витамина D	Нет данных
	Дефицит витамина K	
	Дефицит фолиевой кислоты	
Антибиотики	Дефицит витамина K	Угнетение нормальной кишечной микрофлоры, синтезирующей витамин K
Ионообменные смолы	Дефицит витамина A	Абсорбция витаминов на поверхности
	Дефицит витамина D	
	Дефицит витамина E	
	Дефицит витамина K	
	Дефицит витамина B_{12}	
	Дефицит фолиевой кислоты	
Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов	Дефицит железа	Повышение pH содержимого желудка приводит к уменьшению превращения Fe^{2+} в Fe^{3+}, лучше всасывающегося в ЖКТ

олиго- и полисахаридов до моносахаридов, тем самым уменьшая всасывание глюкозы из кишечника и послеобеденную гипергликемию. Акарбоза снижает абсорбцию большинства углеводов, например крахмала, мальтозы, сахарозы, при этом сам препарат не всасывается.

Существуют ЛС, уменьшающее всасывание жиров, например орлистат — специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз. Он

образует ковалентную связь с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз. Инактивированный фермент теряет способность расщеплять жиры пищи, поступающие в форме триглицеридов (ТГ). Нерасщеплённые ТГ не всасываются.

Пероральные системы доставки лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения

Некоторые ЛС с коротким $T_{1/2}$ (например, прокаинамид) для поддержания устойчивой концентрации в крови необходимо принимать через короткие интервалы времени. При пероральном приёме других ЛС (например, индометацина, карбамазепина) активное вещество быстро высвобождается в ЖКТ и, следовательно, быстро достигается его высокая концентрация в плазме, что может вызвать нежелательные лекарственные реакции. Основное решение этих проблем — разработка лекарственных форм с замедленным высвобождением активного вещества.

- Действие некоторых из имеющихся систем контролируемого высвобождения ЛС зависит от осмоса (рис. 1-3).

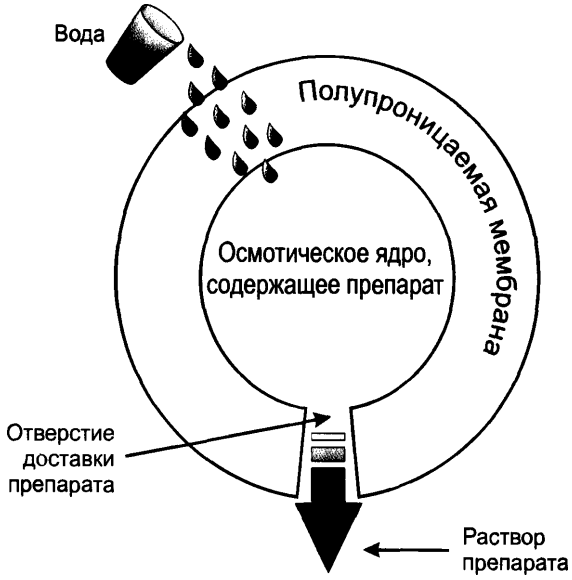

Рис. 1-3. Схематическое изображение типичной осмотической системы доставки препарата (в разрезе).

– Основой системы служит полупроницаемая мембрана, окружающая осмотически активную сердцевину ЛС. В каждой капсуле с применением лазерных технологий просверлено по одному отверстию. После попадания капсулы в ЖКТ вода из тонкой кишки через полупроницаемую мембрану поступает в ядро капсулы, растворяя ЛС на его поверхности. Таким образом, внутри устройства создаётся стабильное осмотическое давление, выталкивающее через отверстие раствор ЛС наружу. Скорость доставки ЛС главным образом регулируется размером отверстия. Скорость высвобождения остаётся постоянной до полного растворения содержимого капсулы, а затем, по мере уменьшения концентрации ЛС в ядре, она постепенно будет снижаться. Впервые эту систему начали широко использовать в пролонгированных лекарственных формах индометацина, затем — β-адреноблокаторов.

- Разработаны различные системы контролируемого высвобождения ЛС. Их назначение следующее:
  – поступление в организм оптимального количества ЛС;
  – обеспечение хорошего контроля приемлемой для пациента лекарственной терапии.
- Разработаны системы контролируемого высвобождения гормональных контрацептивов (подкожные имплантаты), из которых необходимое количество гормона высвобождается с относительно постоянной скоростью в течение нескольких лет.

Всасывание из полости рта и носа

Буккальное и сублингвальное применение ЛС способствуют его быстрому всасыванию, при этом отсутствует эффект «первого прохождения» (отмечаемый при всасывании ряда препаратов из тонкой кишки). К недостаткам этих путей введения относят неприятный вкус препарата и необходимость держать его во рту, не разжёвывая и не проглатывая. Сублингвально традиционно применяют нитраты, однако часто — и другие препараты, например каптоприл, пентазоцин. При сублингвальном применении бупренорфина и морфина аналгезирующее действие развивается быстрее, чем при пероральном приёме в той же дозе.

Интраназально применяют некоторые пептиды, например десмопрессин, кальцитонин. Многие из них при этом пути введения всасываются лучше, если в состав препарата включены «промотеры», т.е.

вещества, способные изменять свойства слизи или ослаблять тесные межклеточные контакты эпителия слизистой оболочки носовой полости.

Всасывание при введении в прямую кишку

Ректальный способ введения ЛС может быть альтернативой парентеральному введению при наличии у больного тошноты или рвоты. Во всасывании ЛС из прямой кишки могут принимать участие те же механизмы, что и при всасывании из других отделов ЖКТ. Площадь всасывающей поверхности при ректальном введении меньше, поэтому в некоторых случаях абсорбция менее полная, чем при пероральном введении.

При ректальном применении ЛС попадают в системный кровоток, минуя печень (отсутствует эффект «первого прохождения»), в результате чего их биодоступность повышается (например, метопролола, метоклопрамида, морфина). Липофильные ЛС (например, барбитураты, бензодиазепины), легко проникающие через клеточную мембрану, хорошо и быстро всасываются при ректальном введении. Введение тиопентала натрия или диазепама может быть использовано для быстрой анестезии (при невозможности внутривенных инфузий) или купирования судорог.

Всасывание при ингаляционном введении

При ингаляционном введении поступающие в лёгкие ЛС (например, средства для ингаляционного наркоза, β_2-адреномиметики, ингаляционные глюкокортикоиды) всасываются быстро, главным образом за счёт пассивной диффузии. Чем меньше размер частицы аэрозоля, тем выше вероятность абсорбции ЛС. Частицы диаметром более 20 мкм оседают в крупных бронхах, затем выделяются наружу и проглатываются. Аэрозольные частицы диаметром 2 мкм могут достичь мелких бронхов.

Всасывание при внутримышечном введении

ЛС назначают парентерально в следующих случаях:

- если они разрушаются в кислой среде желудка (например, препараты бензилпенициллина);

- если они подвергаются активному метаболизму при первом прохождении через печень (например, лидокаин);
- в случае невозможности обеспечения приверженности больного к терапии (деменция и др.);
- для ускорения действия.

Основным фактором, определяющим скорость и полноту всасывания ЛС, служит растворимость его в воде при физиологических значениях pH (такие препараты быстро растворяются в межклеточной жидкости). Липофильность ЛС способствует диффузии его в капилляры. Плохо растворимые в воде ЛС (например, диазепам) или растворимые в воде лишь при нефизиологических значениях pH (например, фенитоин, хлордиазепоксид) имеют малую биодоступность при внутримышечном введении, всасывание их происходит очень медленно, и его степень варьирует. Поэтому их более быстрое и надёжное действие развивается при пероральном или внутривенном применении.

Скорость всасывания ЛС после внутримышечной инъекции зависит также от интенсивности кровообращения в месте инъекции. Например, всасывание может быть замедлено при сердечной недостаточности или респираторном дистресс-синдроме (например, морфин всасывается медленнее при остром инфаркте миокарда), а лидокаин быстрее всасывается после введения в дельтовидную мышцу, чем в большую ягодичную мышцу или латеральную широкую мышцу спины.

Всасывание при трансдермальном и конъюнктивальном применении

Трансдермальный путь введения приобрёл большее значение для системного действия ЛС. Всасывание ЛС происходит лучше либо через тонкую кожу (например, за ушной раковиной), либо через её участки, не находящиеся под постоянным воздействием факторов внешней среды. Обычно (но не всегда) ЛС лучше всасываются через повреждённую кожу.

- Основные преимущества трансдермального введения ЛС по сравнению с пероральным приёмом следующие:
  - отсутствие эффекта «первого прохождения» через печень;
  - отсутствие резких повышения и снижения концентрации препарата в плазме крови;

– возможность быстрого прерывания поступления препарата в организм;
– меньшая индивидуальная вариабельность всасывания;
– большая длительность действия.

- В виде трансдермальных форм ЛС применяют как однократно (например, скополамин для профилактики и лечения морской болезни, тошноты в послеоперационном периоде), так и для длительного лечения (например, нитроглицерин, эстрадиол).
- Схематическое изображение типичной трансдермальной системы доставки лекарственного вещества представлено на рис. 1-4.

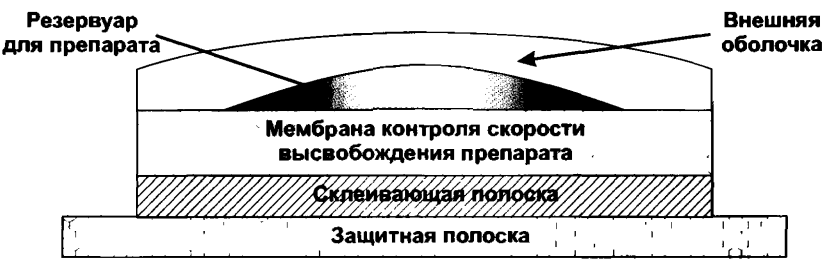

Рис. 1-4. Схематическое изображение типичной трансдермальной системы доставки лекарственного вещества (в разрезе).

Конъюнктивальное применение традиционно используется для местного воздействия, однако через конъюнктиву могут проникать ЛС, предназначенные и для системного действия. Разработаны лекарственные формы препаратов для конъюнктивального применения с замедленным высвобождением действующего вещества (например, пилокарпина).

Всасывание при альтернативных способах введения

В течение последних 10 лет исследуют возможность применения моноклональных антител и липосом для доставки ЛС к месту их действия. Липосомы представляют собой цельные сферические везикулы, формирующиеся при диспергировании в воде некоторых липидов, таких как фосфолипиды и холестерин (ХС). При гомогенизации в водном растворе фосфолипиды образуют единичные или множественные концентрические двуслойные мембраны. Разработана, например, липосомальная форма амфотерицина В — амфотерицин В

липосомальный. Липосомы препарата имеют одинарный бислой с активным веществом, встроенным в мембрану в виде заряженного комплекса с дистеарилфосфатидилглицерином. Липосомы, находясь в крови, могут оставаться интактными длительное время. При попадании в ткани, в которых находятся очаги грибковой инфекции, липосомы связываются с богатой эргостеринами мембраной клеточной стенки гриба, и происходит высвобождение активного вещества. Благодаря интактности к клеткам человека и высокому аффинитету к клеточной стенке гриба, липосомальная форма амфотерицина В обладает меньшей токсичностью. Уже существует липосомальная лекарственная форма амфотерицина В (амбизом), в стадии разработки находятся липосомные формы доксорубицина и гентамицина.

Распределение лекарственных средств в организме

Большинство ЛС распределяется в организме неравномерно. Одни ЛС проникают только через эндотелий капилляров и поэтому распределяются лишь в межклеточной жидкости, другие легко проникают через цитоплазматические оболочки и распределяются по всему организму. Основным результатом процессов распределения с точки зрения клинической фармакологии считают поступление ЛС в место своего действия (в биофазу), где оно связывается со специфическими активными центрами, определяющими его эффект. Чтобы достичь биофазы, небольшим молекулам ЛС достаточно обладать гидрофильностью. Для более крупных молекул основное условие абсорбции и распределения в тканях — растворимость в жирах. Нерастворимые в воде и жирах молекулы могут быть усвоены только в том случае, если они способны проникать в клетку через поры клеточных мембран или при участии транспортных систем.

Содержание ЛС в той или иной ткани в произвольный момент времени равно алгебраической сумме количества вещества, поступившего из крови в ткань и из ткани в кровь.

- Количество ЛС, поступившего из крови в ткань, зависит от соотношения скоростей кровотока и диффузии ЛС. Если потенциально возможная скорость диффузии выше скорости кровотока, скорость поступления препарата в ткань будет равна скорости потока крови через неё. Таким образом, распределение зависит от того, какой из

факторов оказывается лимитирующим (клеточный транспорт или приток препарата с кровью) и определяется величиной фракции ЛС, не связанной с белками крови.

– В месте действия молекулы ЛС могут включаться в различные кинетические процессы:
  - ♦ связываться со специфическими рецепторами, что и определяет клинический эффект данного препарата;
  - ♦ связываться с неспецифическими, неактивными участками, обычно с белками тканей;
  - ♦ оставаться в свободной растворённой форме;
  - ♦ возвратиться в плазму крови в неизменённом виде;
  - ♦ подвергнуться биотрансформации;
  - ♦ выделяться в неизменённом виде.

- При поступлении ЛС из клеток любые факторы, увеличивающие градиент концентрации между внутри- и внеклеточной средой, будут ускорять снижение внутриклеточного уровня вещества, а факторы, снижающие этот градиент, — приводить к накоплению препарата в клетках.
  – Если процесс распределения лимитирован мембранным транспортом, то связывание с белками плазмы снижает интенсивность распределения, а связывание с внутриклеточными компонентами увеличивает её.
  – Если же распределение лимитировано током крови, концентрация ЛС в тканях будет близка к его количеству в крови.
  – В любом случае уменьшение концентрации свободной формы ЛС в плазме крови ниже её содержания в тканях приводит к изменению направления процесса распределения препарата, т.е. его поступлению из тканей в кровь.

Состояние гемодинамики — определяющий фактор в распределении ЛС. Нарушения гемодинамики могут существенно изменить кинетику распределения. Например, при геморрагическом шоке или застойной сердечной недостаточности перфузия большинства органов снижена (кровоснабжение головного мозга и миокарда снижено в меньшей степени), а замедление клубочковой фильтрации и печёночного кровотока снижает соответственно почечный и печёночный клиренс. В результате концентрация ЛС в плазме крови, особенно после внутривенного введения, будет быстро нарастать, а действие препарата (например, тиопентала натрия) — удлиняться.

Связывание с белками плазмы крови

После поступления в кровеносное русло или лимфатические протоки ЛС в той или иной степени связывается с белками плазмы крови, что оказывает существенное влияние на его фармакокинетику и фармакологические эффекты, так как связанное с белком ЛС не взаимодействует с рецепторами, ферментами и не проникает через мембраны.

Белки плазмы крови способны связывать различные вещества активными центрами (табл. 1-4). (Когда говорят о связывании ЛС с белками плазмы крови, имеют в виду суммарное связывание со всеми белками и форменными элементами крови.) Скорость и прочность связывания зависят от конформации и степени комплементарности (соответствия) этих центров и молекул ЛС, а также от характера возникающих при взаимодействии химических связей. По убыванию прочности их можно расположить в следующем порядке: ковалентная, ионная, водородная, ван-дер-ваальсова.

ЛС, как правило, одновременно образует несколько видов связей с биологическими макромолекулами, при этом, например, ван-дер-ваальсова связь стабилизирует ионную. Катионы первичных, вторичных и третичных аминов формируют с анионами карбоновых кислот как ионные, так и водородные связи; при взаимодействии ароматических групп белка и ЛС гидрофобное взаимодействие дополняется комплексообразованием с переносом заряда и т.д. Прочность комплекса, образованного несколькими центрами белка и ЛС, предположительно выше просто суммы участвующих в комплексообразовании

Таблица 1-4. Основные белки плазмы крови и форменные элементы, связывающиеся с ЛС

Белки, форменные элементы крови	ЛС
Альбумины	Фенилбутазон, салицилаты, пенициллины, сульфаниламиды и др. (в основном слабые кислоты)
Липопротеины	Хлорпромазин, имипрамин, хинидин, тетрациклины и др. (в основном слабые основания)
Кислый α_1-гликопротеин	Дипиридамол, хинидин, имипрамин, пропранолол, лидокаин, верапамил, празозин
γ-Глобулины	Кодеин, морфин и др.
Эритроциты	Хинидин, хлорпромазин, имипрамин

отдельных связей, что обусловлено их взаимовлиянием. Полная комплементарность всех потенциальных центров связывания ЛС с биомакромолекулой определяется их специфичностью (например, при взаимодействии антител с антигенами).

Взаимодействие между ЛС и белком — обратимый процесс, подчиняющийся закону действия масс. Эта реакция протекает очень быстро ($T_{1/2}$ приблизительно равен 20 мс) и не определяет скорость удаления вещества из плазмы крови. Лишь несвязанные вещества могут диффундировать в ткани, поскольку комплекс белок–ЛС не проникает через мембрану клетки. Равновесие между связанной и свободной фракциями ЛС наступает при его распределении тогда, когда вводимое количество препарата эквивалентно количеству выводимого. Проходя через печень, лёгкие, почки, мозг, ЛС может связываться с белками. Степень диссоциации в этом случае не всегда пропорциональна количеству комплексов альбумин–ЛС. Поэтому одни препараты накапливаются в тканях, а другие нет. Необходимо учитывать, что ЛС могут связываться с различными белками плазмы, имеющими несколько участков связывания. Например, в молекуле альбумина обнаружено 10 мест связывания с основаниями с малым сродством (поэтому связь непрочная) и лишь 2 центра, обладающих сильным сродством к кислым ЛС. ЛП и кислый α_1-гликопротеин наиболее сильно связываются с основаниями (например, хинидином, хлорпромазином, имипрамином).

Поскольку достигается равновесие между свободной и связанной фракциями ЛС, при выведении из организма свободного ЛС происходит диссоциация комплекса белок–ЛС с высвобождением свободного ЛС. Обратимость процессов образования и разрушения комплекса ЛС–белок неодинакова для различных классов фармакологических средств.

- В большинстве случаев белок играет роль депо, регулирующего баланс между связанным препаратом и его активной (свободной) формой. Обратимость взаимодействия ЛС с белком приводит к тому, что каждая удалённая из циркуляции молекула активного препарата возмещается за счёт диссоциации комплекса ЛС–белок. Это положение правомочно только для ЛС, имеющих одинаковое сродство к белкам плазмы крови и ткани.
- Если сродство ЛС к белкам и жирам ткани выше сродства к белкам плазмы, концентрация его в плазме низкая, а в тканях высокая.
  - Например, тиопентал натрия связывается с белками плазмы на 75%, но после поступления в головной мозг или жировую ткань

активнее связывается с жировой тканью, и его активная фракция восполняется за счёт диссоциации с белками плазмы. Поэтому может наступить период, когда всё количество препарата находится в головном мозге или жировой ткани.

– Ряд тканевых структур активно связывает определённые химические вещества, например ткань щитовидной железы накапливает соединения йода и меди, костная ткань — тетрациклины.

– При большем сродстве ЛС к белкам тканей концентрация ЛС в них выше, чем в тканях. Например, многие противовоспалительные препараты (диклофенак, фенилбутазон) имеют высокое сродство к белкам синовиальной жидкости, поэтому через 12 ч после приёма они практически полностью накапливаются в ткани воспалённого сустава.

– Гентамицин, тобрамицин, ампициллин незначительно связываются с белками плазмы крови и хорошо проникают в интерстициальную жидкость. Цефалоспорины хорошо связываются с белками интерстициальной жидкости, поэтому, например, в асцитической жидкости создаются высокие концентрации препаратов.

Необходимо учитывать, что насыщение белков крови в большинстве случаев происходит при концентрациях ЛС, достигаемых их приёмом в дозах, превышающих терапевтические. Однако оно может происходить при приёме терапевтических доз ЛС. Например, при введении бензилпенициллина при тяжёлых септических состояниях в дозе 50–100 млн ЕД/сут его концентрация в крови превышает предел насыщения белков.

Факторы, влияющие на связывание ЛС с белками

• Обнаружены генотипические, а также возрастные особенности связывания отдельных ЛС с белками крови, например уменьшение связывания ЛС с альбуминами (в связи с невысоким их содержанием) у детей в возрасте до 3 мес и пожилых пациентов.

– Уменьшение количества связывающих ЛС белков плазмы на 10–15% отмечают при старении. Характерно, что эти изменения (наряду со снижением кровотока через элиминирующие органы и ухудшением функций последних) приводят к замедлению выведения ЛС, особенно при определяющей роли органного кровотока, повышению их концентрации в плазме и развитию побочного действия.

- В ряде случаев связывающая способность белков меняется при приёме пищи с высоким содержанием жиров. Например, через 4 ч после приёма 50 г масла способность альбуминов связываться с сульфаниламидами возрастает, и этот эффект продолжается 6–7 ч.
- На связывание ЛС белками влияют различные заболевания. Например, при хронических заболеваниях почек и печени происходят качественные и количественные изменения альбуминов и глобулинов, что приводит к увеличению свободной фракции ЛС в плазме крови. При нарушении функций почек процент связывания с альбумином кислых ЛС (например, фенитоина, фенилбутазона, барбитуратов, салицилатов, сульфаниламидов) уменьшается. Повышение уровня кислых α_1-гликопротеинов в крови (например, при заболеваниях почек, ревматоидном полиартрите, физических стрессах, инфаркте миокарда, болезни Крона и других воспалительных заболеваниях) вызывает увеличение связывания ЛС (слабых оснований) и соответственно снижение их эффективности (например, хлорпромазина, пропранолола) (табл. 1-5).

Таблица 1-5. Изменение содержания белков в плазме крови при некоторых патологических состояниях

Изменение содержания белков	Патологические состояния
Гипоальбуминемия	Ожоги, опухоли, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени, нефротический синдром, сепсис, травмы, длительная иммобилизация, пожилой и старческий возраст
Повышение содержания кислых α_1-гликопротеинов	Инфаркт миокарда, трансплантация почки, послеоперационный период, опухоли, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит
Гипергаммаглобулинемия	Системные заболевания соединительной ткани, хронические заболевания печени, хронические инфекции, множественная миелома

- Снижение связывания хинидина (с 86 до 82%) отмечают при застойной сердечной недостаточности, а повышение — при хронической лёгочной недостаточности (с 84 до 93%) или в послеоперационном периоде (с 78,5 до 87,5%). Последнее обусловлено, по-видимому, конформационными изменениями белков, приво-

дящими к увеличению количества доступных для хинидина центров связывания.

Степень связывания ЛС с белком изменяется при вытеснении из связи с белком одного ЛС другим.

Клинический эффект ЛС в наибольшей степени коррелирует с концентрацией в крови его свободной фракции. В результате снижения связи ЛС с белками плазмы крови концентрация свободной фракции повышается, поэтому в некоторых случаях уменьшают дозу или кратность введения препарата. Конкурентное действие на степень связывания ЛС могут оказывать эндогенные субстраты, концентрация которых повышается при различных заболеваниях (например, жирные кислоты, билирубин).

- Изменение связывания ЛС с белками плазмы крови имеет практическое значение, если препарат связывается с ними более чем на 85%. Например, снижение количества связанной с белками фракции препарата с 98 до 96% приводит к повышению концентрации его свободной фракции в крови в 2 раза и, соответственно, к усилению его фармакологического действия.

Метаболизм лекарственных средств

Метаболизм, или биотрансформация, — общее понятие, отражающее химические изменения, которым подвергаются ЛС в организме. Обычно в результате биотрансформации ЛС снижается его растворимость в жирах (липофильность) и повышается растворимость в воде (гидрофильность), а также изменяется его фармакологическая активность.

- Некоторые ЛС выводятся почками в неизменённом виде (как правило, ЛС, представляющие собой «малые молекулы» или находящиеся в ионизированном состоянии при физиологических значениях pH). Фармакологически активные органические молекулы большинства ЛС липофильны и остаются неионизированными при физиологических значениях pH. Эти ЛС обычно связаны с белками плазмы, плохо фильтруются в почечных клубочках и легко реабсорбируются в почечных канальцах. В результате их метаболизма образуются гидрофильные соединения, экскретируемые почками.
- Изменение фармакологической активности ЛС в результате метаболизма может проходить по следующим направлениям:

– фармакологически активное вещество превращается в неактивное (это направление характерно для большинства ЛС);
– фармакологически активное вещество на первом этапе метаболизма превращается в другое активное вещество (табл. 1-6), т.е. образует активные метаболиты;

Таблица 1-6. ЛС, образующие активные метаболиты

МНН	Активный метаболит
Аллопуринол	Аллоксантин
Амитриптилин	Нортриптилин
Ацетилсалициловая кислота	Салициловая кислота
Верапамил	Норверапамил
Диазепам	Оксазепам
Дилтиазем	Деацетилдилтиазем
Имипрамин	Дезимипрамин
Кодеин	Морфин
Лидокаин	Моноэтилглицинксилидид
Миноксидил	Миноксидила сульфат
Морфин	Морфин-6-глюкуронид
Прокаинамид	N-ацетилпрокаинамид
Пропранолол	4-Гидроксипропранолол
Спиронолактон	Канкренон
Фенилбутазон	Оксифенилбутазон
Хлорохин	Гидроксихлорохин

– фармакологически неактивные вещества (их называют пролекарствами) превращаются в организме в активные (табл. 1-7). Целями создания пролекарств служат улучшение их фармакокинетических параметров (что приводит к ускорению и увеличению всасывания) и/или повышение избирательности их действия ЛС (что повышает их эффективность и безопасность). Например, эналаприл при приёме внутрь всасывается (60% дозы), гидролизуется в печени под влиянием карбоксиэстераз до активного эналаприлата (сам эналаприлат при приёме внутрь всасывается лишь на 10%).

Таблица 1-7. ЛС, являющиеся пролекарствами

МНН	Активный метаболит
Азатиоприн	Меркаптопурин
Хинаприл	Квинаприлат
Ловастатин	Гидроксикислотный метаболит
Озельтамивир	Озельтамивира карбоксилат
Периндоприл	Периндоприлат
Преднизон	Преднизолон
Примидон	Фенобарбитал
Рамиприл	Рамиприлат
Фенацетин	Ацетаминофен
Хлоралгидрат	Трихлорэтанол
Циклофосфамид	4-Кетоциклофосфан
Эналаприл	Эналаприлат

Лекарственные средства с высоким и низким печёночным клиренсом

Метаболизм большинства ЛС происходит в печени. Эти ЛС подразделяют на ЛС с высоким и низким печёночным клиренсом.

- Для ЛС с высоким печёночным клиренсом характерна высокая степень извлечения из крови, что обусловлено значительной активностью (ёмкостью) метаболизирующих их ферментных систем (табл. 1-8). Печёночный клиренс ЛС этой группы определяется величиной и скоростью кровотока.
  - При пероральном приёме ЛС с высоким печёночным клиренсом через систему воротной вены попадают в печень, где подвергаются активному метаболизму (50–80% дозы) до поступления в системное кровообращение. Это явление известно как пресистемная элиминация, или эффект первого прохождения. Поэтому биодоступность этих препаратов низка даже при полном всасывании в ЖКТ. Эффект первого прохождения характерен, например, для хлорпромазина, ацетилсалициловой кислоты, верапамила, гидралазина, изопреналина, имипрамина, кортизона, лидокаина, морфи-

Таблица 1-8. ЛС с высоким печёночным клиренсом

Амитриптилин	Имипрамин	Налтрексон	Скополамин
Верапамил	Изопреналин	Неостигмина метилсульфат	Тестостерон
Гидралазин	Изосорбид динитрат	Нифедипин	Хлорпромазин
Дигидроэрготамин	Кетамин	Нитроглицерин	Цитарабин
Дилтиазем	Меркаптопурин	Папаверина гидрохлорид	Эстрадиол
Доксорубицин	Метопролол	Пентоксифиллин	
	Морфин	Пропранолол	
	Налоксон		

на, метопролола, метилтестостерона, метоклопрамида, нортриптилина, органических нитратов, пропранолола, резерпина. (Следует учитывать возможность незначительного метаболизма ЛС, например в просвете и стенке кишечника, лёгких, плазме крови, почках.)

- ЛС с низким печёночным клиренсом. Их печёночный клиренс зависит от активности ферментов и степени связывания препаратов с белками крови.
  - При одинаковой ёмкости ферментных систем печёночный клиренс ЛС, в большой степени связанных с белками (например, фенитоина, хинидина, толбутамида), ниже, чем у связанных с белками в незначительной степени (например, теофиллина, парацетамола).
  - Ёмкость ферментных систем не является постоянной величиной. Она, например, может уменьшиться при увеличении дозы ЛС (вследствие насыщения ферментов), что может привести к увеличению его биодоступности.

Фазы метаболизма лекарственных средств

Реакции метаболизма ЛС могут быть отнесены к одной из двух категорий, обозначаемых как фазы метаболизма I и II (рис. 1-5) .

- Реакции I фазы — несинтетические реакции (табл. 1-9). При несинтетических реакциях происходит образование из ЛС более гидрофильных соединений вследствие присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -OH, $-NH_2$, -SH), т.е. происходит «взлом» молекулы ЛС.

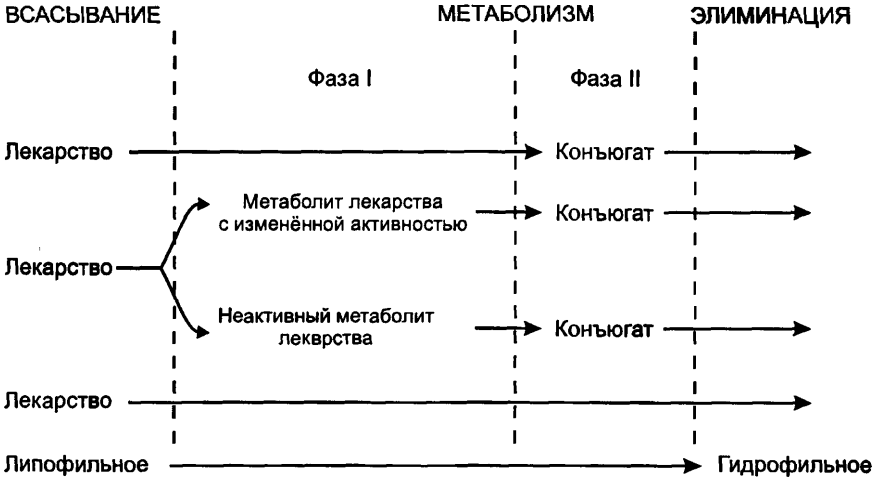

Рис. 1-5. Фазы метаболизма лекарственных средств (из Katzung B.,1998).

Таблица 1-9. Реакции I фазы (Katzung B., 1998, с дополнениями)

Класс реакции	ЛС — субстраты
1	2
Цитохром Р450-зависимое окисление	
Ароматическое гидроксилирование	Пропранолол, фенобарбитал, фенитоин, фенилбутазон, амфетамин, варфарин, эстрадиол, хлорпромазин, лидокаин
Алифатическое гидроксилирование	Хлорпропамид, ибупрофен, фенилбутазон, дигитоксин, тиопентал натрия
Эпоксидация	Карбамазепин
Окислительное N-деалкилирование	Морфин, этилморфин, кофеин, теофиллин, кодеин, атропин, имипрамин, изопреналин, фентанил
Окислительное О-деалкилирование	Кодеин, фенацетин
N-окисление вторичных аминов	Парацетамол, хлорпромазин, имипрамин, морфин
N-окисление третичных аминов	Никотин
S-окисление	Циметидин, хлорпромазин
Дезаминирование	Диазепам, гистамин
Дегалогенизация	Галотан, энфлуран

Окончание табл. 1-9

1	2
Десульфирование	Тиопентал натрия, тиоридазин
Цитохром Р450-независимое окисление	
С участием флавинмонооксигеназы	Хлорпромазин, амитриптилин
С участием аминооксидаз	Эпинефрин
Дегидрогенация	Этанол
Восстановление	
Азо-восстановление	Сульфаниламиды
Нитро-восстановление	Хлорамфеникол, клоназепам, нитразепам
Карбонильное восстановление	Налоксон, преднизолон
Гидролиз	
Эфирный гидролиз	Ацетилсалициловая кислота, норэпинефрин, кокаин, прокаинамид
Амидный гидролиз	Прокаинамид, лидокаин, индометацин, пилокарпин, изониазид, фентанил

– Основные реакции I фазы — реакции окисления, из них наиболее распространена реакция гидроксилирования (присоединение радикала -ОН). Катализаторами этих реакций служат оксидазы со смешанной функцией. Их субстратная специфичность очень низка, поэтому они участвуют в окислении лекарственных веществ различной химической структуры.

– Менее распространены рекации восстановления и гидролиза.

• Реакции II фазы — синтетические реакции (табл. 1-10). Реакции II фазы метаболизма, или синтетические реакции, представляют собой соединение (конъюгацию) ЛС и/или его метаболитов с эндогенными веществами с образованием полярных, хорошо растворимых в воде конъюгатов, легко выводимых почками или с жёлчью. Для вступления в реакцию II фазы в молекуле должен содержаться химически активный радикал, к которому может присоединиться конъюгирующая молекула. Активный радикал может присутствовать в молекуле ЛС изначально (тогда реакция конъюгации может осуществляться, минуя реакции I фазы), либо образоваться в реакциях I фазы.

Таблица 1-10. Реакции II фазы (Katzung B., 1998, с дополнениями)

Тип конъюгации	Конъюгируемая эндогенная субстанция	Фермент (трансфераза)	Типы субстратов	ЛС — субстраты
Глюкуронирование	УДФ-глюкуроновая кислота	УДФ-глюкуронилтрансфераза (микросомальная)	Фенолы, спирты, гидроксиламины, карбоксилкислоты, сульфонамиды	Морфин, диазепам, дигитоксин, дигоксин, парацетамол, налорфин, сульфаниламиды
Ацетилирование	Ацетил-КоА	N-ацетилтрансфераза (цитозольная)	Амины	Сульфаниламиды, изониазид, клоназепам, дапсон, прокаинамид
Конъюгация с глутатионом	Глутатион	Глутатион-SH-S-трансфераза (цитозольная, микросомальная)	Эпоксиды, ареноксиды, гидроксиламины	Этакриновая кислота, парацетамол
Метилирование	S-аденозилметионин	Трансметилазы (цитозольные)	Катехоламины, фенолы, амины, гистамин	Допамин, эпинефрин, гистамин, норэпинефрин, никотиновая кислота
Сульфатирование	Серная кислота	Сульфотрансфераза (цитозольная)	Ариламины, фенолы, катехоламины	Парацетамол, морфин, изопреналин
Водная конъюгация	Вода	Эпоксидгидролаза (микросомальная, цитозольная)	Ареноксиды, алкеноксиды, эпоксиды жирных кислот	Карбамазепин

– Наиболее распространённые реакции II фазы — реакции глюкуронирования, ацетилирования, метилирования, сульфатирования, водной конъюгации. Глюкуронированию подвергаются соединения, содержащие гидроксильные, карбоксильные, карбомоильные, тиоловые, карбонильные группы и нитрогруппы, аце-

тилированию — метаболиты, содержащие нитрогруппу, сульфатированию — соединения с фенольной структурой.

В результате реакций II фазы ксенобиотики обычно полностью утрачивают биологическую активность, однако возможно образование активных метаболитов и канцерогенов.

Метаболизм ЛС может осуществляться в реакциях исключительно I или II фазы, одновременно в обеих (одна часть ЛС — в первой, другах — во второй) либо последовательно в каждой.

Микросомальная система оксидаз со смешанной функцией

Многие ферменты, участвующие в метаболизме ЛС, расположены на мембранах эндоплазматического ретикулума клеток печени и других тканей. При фракционном центрифугировании клеточных гомогенатов образуются мелкие гранулы, представляющие собой обломки мембран эндоплазматического ретикулума, — микросомы. В гладком эндоплазматическом ретикулуме содержатся ферменты, ответственные за окислительный метаболизм ЛС — оксидазы со смешанной функцией (монооксигеназы). Ключевую роль в окислительно-восстановительном процессе играют два микросомальных фермента.

- Флавопротеин НАДФ-Н-цитохром Р450-редуктаза (НАДФ-цитохром С-редуктаза) — акцептор O_2.
- Гемопротеин (цитохром Р450), выполняющий функцию конечной оксидазы. В действительности микросомальная мембрана содержит множество форм цитохрома Р450, число которых возрастает при повторном введении ксенобиотиков. Преобладание цитохромов Р450 над редуктазой печени определяет процесс восстановления его гема лимитирующей стадией в окислении ЛС в печени.

Для микросомального окисления ЛС необходимо наличие цитохрома Р450, цитохрома Р450-редуктазы, НАДФ-Н и молекулярного кислорода. Упрощённая схема окислительного цикла представлена на рис. 1-6. Окисленный (Fe^{3+}) цитохром Р450 соединяется с ЛС с образованием бинарного комплекса. НАДФ-Н служит донором электрона для флавопротеинредуктазы, в свою очередь восстанавливающей окисленный комплекс цитохром Р450–лекарство. Второй электрон переходит от НАДФ-Н через флавопротеинредуктазу, восстанавливающую молекулярный кислород, и формирует комплекс

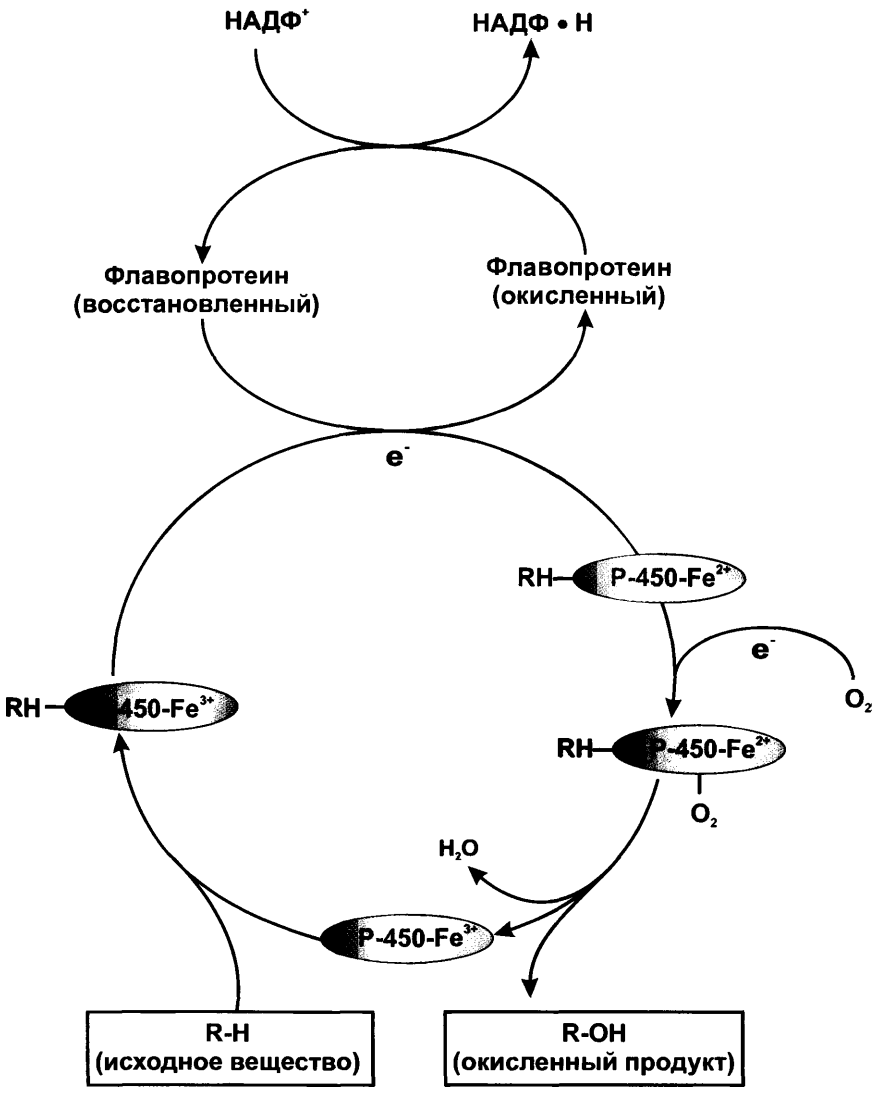

Рис. 1-6. Схема функционирования системы оксидаз со смешанной функцией (из Katzung B., 1998).

«активированный кислород»—цитохром Р450—субстрат, переносящий «активированный» кислород на лекарственный субстрат с образованием окисленного продукта.

Цитохром P450

Цитохром P450 (CYP) представляет собой группу ферментов, осуществляющих метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, а также участвующих в синтезе стероидных гормонов, холестерина, жёлчных кислот, простаноидов (тромбоксана A_2, простациклина I_2). Цитохром P450 является гемопротеином. В восстановленной форме он связывает монооксид углерода с образованием комплекса с максимальным поглощением света при длине волны 450 нм. В геме цитохрома P450 железо связано с атомами азота четырёх лигандов (с образованием порфиринового кольца), а также атомом азота гистидина и атомом серы цистеина, входящими в состав полипептидной цепи белковой части цитохрома P450.

Наибольшее количество цитохрома P450 обнаружено в гепатоцитах. Его изоферменты найдены также в кишечнике, почках, лёгких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте, миокарде. Важнейшее свойство цитохрома P450 — участие в биотрансформации практически всех известных химических соединений, при этом основной реакцией является гидроксилирование (включение одного атома кислорода в субстрат, а второго — в воду, поэтому эти ферменты называют монооксигеназами).

Цитохром P450 имеет множество изоформ — изоферментов.

- По классификации *Nebert* (1987) изоферменты цитохрома P450 подразделяют по идентичности аминокислотного состава на 17 семейств (идентичность более 40%), а последние — на 39 подсемейств (идентичность более 55%). Семейства обозначают римскими цифрами, подсемейства — латинскими буквами. Отдельные изоферменты обозначают следующим образом: арабская цифра, обозначающая семейство, латинская буква, обозначающая подсемейство, и арабская цифра, соответствующая изоферменту.
- Изоферменты цитохрома P450 различаются субстратной специфичностью и регуляторами их активности (ингибиторами и индукторами). В метаболизме ЛС принимают участие изоферменты семейств I, II и III, из них основные — 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4.
- Содержание различных изоферментов цитохрома P450 в печени человека и их участие в окислении ЛС различны (табл. 1-11).
  - Разработаны методы фенотипирования, основанные на субстратной специфичности определённых изоферментов цитохрома P450. Активность того или иного фермента метаболизма

Таблица 1-11. Содержание изоферментов цитохрома P450 в печени человека и их участие в окислении лекарственных препаратов (Lewis и соавт., 1999)

Изофермент цитохрома P450	Содержание в печени, %	Участие в окислении ЛС, %
CYP1A1	< 1	2,5
CYP1A2	13	8,2
CYP1B1	< 1	?
CYP2A6	4	2,5
CYP2B6	< 1	3,4
CYP2C9	18	15,8
CYP2C19	1	8,3
CYP2D6	2,5	18,8
CYP2E1	7	4,1
CYP3A4	28	34,1

Примечание: (?) — данные не обнаружены.

определяют по фармакокинетике «маркёрного» субстрата измерением концентраций неизменённого вещества и его метаболита в сыворотке или плазме крови (табл. 1-12).

Таблица 1-12. ЛС, используемые в качестве «маркёрных» субстратов для фенотипирования некоторых изоферментов цитохрома P450

Изофермент цитохрома P450	ЛС	Определяемый метаболит
1	2	3
CYP2D6	Декстрометорфан	Декстрорфан
CYP2C19	Омепразол	5-Гидроксиомепразол
CYP2B6	S-мефенитоин	N-деметилмефенитоин
CYP2E1	Хлорзоксазон	6-Гидроксихлорзоксазон
CYP1A2	Фенацетин	О-деметилфенацетин
	Антипирин	4-Гидроксиантипирин
	Кофеин	3-Деметилкофеин (параксантин)
CYP2C8	Паклитаксел	6-Гидроксипаклитаксел
CYP2A6	Кумарин	7-Гидроксикумарин
CYP3A4	Дапсон	Дапсон гидроксиламин
	Тестостерон	6-Гидрокситестостерон

Окончание табл. 1-12

1	2	3
	Лидокаин	Моноэтилглицинксилидид
	Нифедипин	2,6-Диметил-4-(2-нитрофенол)-3,5-пиридин карбоксилат
	Эритромицин	N-деметилэритромицин
	Кортизол	6β-Гидроксилкортизол

– Локализация генов, кодирующих соответствующий изофермент цитохрома Р-450, участвующий в метаболизме ЛС, представлена в табл. 1-13. Определение изоферментов цитохрома Р450 путём идентификации генов соответствующих изоферментов, осуществляемое с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), называют генотипированием изоферментов цитохрома Р450 (см. главу «Клиническая фармакогенетика»).

Таблица 1-13. Локализация генов изоферментов цитохрома Р450, участвующих в метаболизме ЛС

Изофермент цитохрома Р450	Хромосома	Локус
1A1	15	15q22–q24
1A2	15	15q22–qter
1B1	2	2q22–q22
2A6	19	19q13.2
2B6	19	19q13.2
2C8	10	10q24.1
2C9	10	10q24.1–24.3
2C18	10	Нет данных
2C19	10	10q24.1–24.3
2D6	22	22q13.1
2E1	10	10q24.3–qter
3A4	7	7q22.1

Ферменты I и II фаз метаболизма ЛС характеризуются генетическим полиморфизмом (см. главу «Клиническая фармакогенетика»), а также способностью к индукции и ингибированию под действием ЛС (см. главу «Взаимодействие лекарственных средств»).

Семейство цитохрома P450 CYPI

Изоферменты семейства CYPI участвуют в метаболизме ксенобиотиков [ЛС и полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) — основных компонентов табачного дыма и продуктов сжигания органического топлива]; эндогенные субстраты для них не обнаружены. Эти изоферменты отличаются способностью индуцироваться под действием ПАУ, в т.ч. диоксина и 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксина (TCDD). Поэтому семейство CYPI называют ПАУ-индуцибельным, диоксин-индуцибельным или TCDD-индуцибельным цитохромом. В организме человека семейство CYPI представлено подсемействами IA и IB. В подсемейство IA входят изоферменты 1A1 и 1A2, в подсемейство IB — изофермент 1B1.

- Изофермент 1A1 (CYP1A1) обнаружен в основном в лёгких, в меньшей степени в лимфоцитах и плаценте. CYP1A1 не участвует в метаболизме ЛС, однако в лёгких активно метаболизирует ПАУ, часть которых, например бензопирен и нитрозамины, превращается в канцерогенные вещества (процесс «биоактивации канцерогенов»). Подобно другим цитохромам семейства CYPI, CYP1A1 индуцируется ПАУ: последние, проникнув в клетку, соединяются с Ah-рецептором (белком-регулятором транскрипции), этот комплекс с участием белка ARNT проникает в ядро и стимулирует экспрессию гена CYP1A1, связываясь с его специфическим, диоксин-чувствительным участком. Таким образом у курящих табак индукция CYP1A1 происходит наиболее интенсивно, что приводит к биоактивации канцерогенов, это объясняет высокий риск развития рака лёгких у курильщиков.
- Изофермент 1A2 (CYP1A2) обнаружен в основном в печени. В отличие от цитохрома CYP1A1, CYP1A2 метаболизирует не только ПАУ, но и ряд ЛС (см. Приложение, табл. 1). В качестве «маркёрных субстратов» для фенотипирования CYP1A2 используют фенацетин, кофеин и антипирин.
  - Определение клиренса кофеина — важный диагностический тест оценки функционального состояния печени (в связи с тем, что основной метаболизирующий фермент кофеина — CYP1A2, тест служит показателем его активности), однако он высоко чувствителен лишь при выраженном поражении, например циррозе.
    - Пациент получает внутрь кофеин, меченый радиактивным изотопом углерода C^{13}, затем в течение 1 ч собирают выдыхаемый пациентом воздух с последующим его анализом. По соотноше-

нию в выдыхаемом воздухе $C^{13}O_2/C^{12}O_2$ (измеряют с помощью масс-спектроскопии) определяют клиренс кофеина.

- ♦ Модификация вышеизложенного теста: методом жидкостной высокоэффективной хроматографии определяют концентрацию кофеина и его метаболитов в плазме крови, моче и слюне, взятых натощак. В этом случае в метаболизме кофеина участвуют также цитохромы CYP3A4 и CYP2D6.
- ♦ На результат теста влияют курение (индукция CYP1A2), возраст, применение ЛС — ингибиторов или индукторов изоферментов цитохрома P450.

– CYP1A2 — основной фермент, метаболизирующий теофиллин (рис. 1-7).

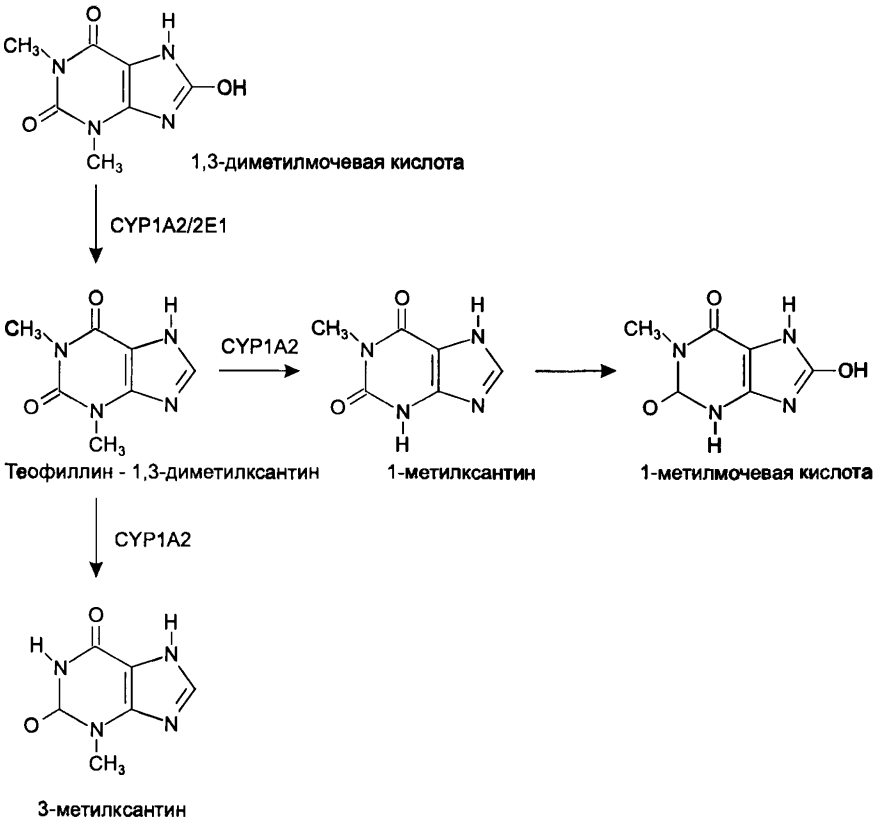

Рис. 1-7. Метаболизм теофиллина.

Подсемейство цитохрома P450 CYPIIA

Общее свойство изоферментов подсемейства цитохрома P450 CYPIIA — способность к индукции под действием фенобарбитала, поэтому второе название этого подсемейства — фенобарбитал-индуцибельный цитохром. Наиболее важную роль в метаболизме ЛС играет изофермент цитохрома P450 2A6 (CYP2A6).

- Изофермент 2A6 выявляют в основном в печени. Он участвует в метаболизме немногих ЛС и химических веществ, например в превращении никотина в кетинин, 7-гидроксилировании кумарина, циклофосфамида и ифосфамида, метаболизме ритонавира (см. Приложение, табл. 1). CYP2A6 принимает участие в биоактивации компонентов табачного дыма нитрозаминов, обладающих канцерогенным действием, способствует биоактивации сильных мутагенов 6-амино(х)ризена и 2-амино-3-метилмидазо[4,5-f]кванолина.

Подсемейство цитохрома P450 CYPIIC

Общее свойство цитохромов подсемейства CYPIIC — 4-гидроксилазная активность по отношению к противосудорожному препарату мефенитоину, маркёрному субстрату изоферментов подсемейства CYPIIC, поэтому их второе название — мефенитоин-4-гидроксилаза. Из изоферментов этого подсемейства наиболее важное значение для метаболизма ЛС имеют изоферменты 2C9 (CYP2C9) и 2C19 (CYP2C19), для которых характерен генетический полиморфизм (см. главу «Клиническая фармакогенетика»).

- Изофермент 2C9 обнаружен в основном в печени. Он метаболизирует ряд ЛС, в том числе многие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), фенитоин, варфарин (см. Приложение, табл. 1).
- Изофермент 2C19 также принимает участие в метаболизме ЛС (см. Приложение, табл. 1).

Подсемейство цитохрома P450 CYPIID

Подсемейство включает один изофермент — 2D6 (CYP2D6). Он локализован в основном в печени и метаболизирует приблизительно 20% известных ЛС, в т.ч. нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, β-адреноблокаторы (см. Приложение, табл. 1). Маркёрные субстраты для фенотипирования цитохрома 2D6 — деб-

ризохин, декстрометорфан и спартеин. CYP2D6, в отличие от других изоферментов цитохрома P450, не имеет индукторов. CYP2D6 обладает генетическим полиморфизмом (см. главу «Клиническая фармакогенетика»).

Подсемейство цитохрома P450 CYPIIE

Общее свойство изоферментов этого подсемейства — способность к индукции под влиянием этанола, поэтому второе название подсемейства — этанол-индуцибельный цитохром. Наибольшее значение для метаболизма ЛС имеет изофермент 2E1 (CYP2E1). В печени взрослых он составляет 7% всех изоферментов цитохрома P450.

- Субстратами CYP2E1 служат некоторые ЛС (см. Приложение, табл. 1), этанол, нитрозоамины, ароматические углеводороды типа бензола и анилина, алифатические хлоруглеводороды. CYP2E1, например, катализирует гидроксилирование дапсона, N_1- и N_7-деметилирование кофеина, дегалогенизацию хлорфторуглеводородов и средств для ингаляционного наркоза (например, галотана). Маркёрным субстратом для CYP2E1 служит хлорзоксазон.
- CYP2E1 вместе с CYP1A2 катализирует превращение ацетаминофена в N-ацетилбензохинонимин, обладающий сильным гепатотоксическим действием.
- CYP2E1 — важнейший изофермент цитохрома P450, окисляющий ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Подсемейство цитохрома P-450 CYPIIIA

Подсемейство цитохрома P-450 CYPIIIA включает четыре изофермента — 3A3, 3A4, 3A5 и 3A7, составляющих 30% всех изоферментов цитохрома P450 в печени и 70% — в стенке ЖКТ. В печени содержится преимущественно изофермент 3A4 (CYP3A4), в стенках желудка и кишечника —изоферменты 3A3 (CYP3A3) и 3A5 (CYP3A5). Изофермент 3A7 (CYP3A7) выявлен лишь в печени плода. Наибольшее значение в метаболизме ЛС имеет изофермент CYP3A4.

- Изофермент 3A4 метаболизирует приблизительно 60% известных ЛС (см. Приложение, табл. 1), в т.ч. блокаторы медленных кальциевых каналов, антибиотики-макролиды, некоторые противоаритмические препараты. CYP3A4 катализирует реакцию 6-β-гидроксилирования эндогенных стероидов, в т.ч. тестостерона, прогестерона и кортизола. Маркёрные субстраты для определения активности

CYP3A4 — дапсон, эритромицин, нифедипин, лидокаин, тестостерон и кортизол.

– Метаболизм лидокаина происходит в гепатоцитах, где путём оксидативного N-деэтилирования CYP3A4 образуется моноэтилглицинксилидид. Определение активности CYP3A4 по этому метаболиту служит наиболее чувствительным и специфичным тестом, характеризующим функциональное состояние печени при её острых и хронических заболеваниях и сепсисе. При циррозе печени концентрация моноэтилглицинксилидида коррелирует с прогнозом заболевания.
– Существует внутривидовая вариабельность метаболизма ЛС с участием CYP3A4, предположительно связанная с нарушением экспрессии факторов транскрипции гена CYP3A4.

Реакции II фазы метаболизма

Глюкуронирование

Глюкуронирование — основная реакция II фазы метаболизма ЛС. Глюкуронирование представляет собой конъюгацию субстрата с УДФ-глюкуроновой кислотой. Эта реакция катализируется надсемейством УДФ-глюкуронилтрансфераз (UGT), включающим 2 семейства (UGT1 и UGT2) и более 20 изоферментов. Глюкуронирование приводит к увеличению полярности химических соединений, что облегчает их растворимость в воде и элиминацию из организма. В организме новорождённых активность УДФ-глюкуронилтрансфераз низкая, но к 1–3 мес жизни она такая же, как у взрослых.

- УДФ-глюкуронилтрансферазы обнаружены в печени, кишечнике, лёгких, головном мозге, почках, однако основной орган, где происходит глюкуронирование, — печень.
  – Изофермент УДФ-глюкуронилтрансферазы UGT1A1, катализирующий реакцию глюкуронирования билирубина, содержится в основном в печени.
  – Изоферменты UGT1A6 и UGT1A9, ответственные за глюкуронирование фенола, выявлены в печени и почках.
  – Изоферменты, входящие в состав семейств УДФ-глюкуронилтрансферазы человека, локализация генов и маркёрные субстраты изоферментов для фенотипирования представлены в табл. 1-14.

Таблица 1-14. Семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы человека, локализация генов и маркёрные субстраты изоферментов

Семейство	Локализация генов		Изофермент	Маркёрный субстрат
	хромосома	локус		
UGT1	1	1q21–q23	UGT1A2P	–
			UGT1A3	–
			UGT1A5	–
			UGT1A4	Имипрамин
			UGT1A1	Билирубин
			UGT1A6	Ацетаминофен
			UGT1A8	Пропофол
UGT2	4	4q13	UGT2B11	–
			UGT2B4	Хенодеокси-холевая кислота
			UGT2B9	–
			UGT2B7	Морфин
			UGT2B15	–
			UGT2B10	–
			UGT2B8	Андростендиол
			UGT2A обонятельного эпителия	–

Примечание: (–) — сведения не обнаружены.

- Физиологическая роль УДФ-глюкуронилтрансфераз — глюкуронирование эндогенных соединений, например билирубина (что препятствует накоплению его свободной формы), гормонов (тироксина, трийодтиронина, стероидных гормонов), жёлчных кислот, ретиноидов.
- Примеры ЛС, подвергаемых глюкуронированию, представлены в табл. 1-15.
- Глюкуронированию подвергаются ЛС — производные следующих химических групп (содержат функциональные группы, являющиеся акцепторами для УДФ-глюкуроновой кислоты):
  – фенолы (например, пропофол, парацетамол, налоксон);
  – спирты (например, хлорамфеникол, кодеин, оксазепам);

Таблица 1-15. ЛС, подвергаемые глюкуронированию различными изоферментами УДФ-глюкуронилтрансферазы

UGT1A1	UGT1A4	UGT1A6	UGT1A10	UGT1A9	UGT1B7
Бупренорфин	Имипрамин Амитриптилин Хлорпромазин Ламотриджин Доксепин Прометазин Ципрогептидин Кетотифен	Фенол Парацетамол Буметанид Ибупрофен Вальпроевая кислота	Микофенольная кислота	Фенол Вальпроевая кислота Напроксен Кетопрофен Лабетолол Пропранолол Этинилэстрадиол Дапсон Микофенольная кислота	Клофибрат Фенопрофен Зомепирак Дифлунизал Фенопрофен Ибупрофен Кетопрофен Оксазепам Морфин

– алифатические амины (например, циклопирокс, ламотриджин, амитриптилин);
– карбоновые кислоты (например, фенилбутазон);
– карбоксильные кислоты (например, напроксен, кетопрофен).

- В результате глюкуронирования образуются полярные, легко экскретируемые, неактивные метаболиты. Однако возможно образование и активного метаболита, например морфин превращается в морфин-6-глюкуронид, обладающий выраженным анальгетическим, но слабым рвотным действием. Глюкуронирование может привести к биоактивации канцерогенов. К канцерогенным глюкуронидам относят N-глюкоуронид 4-аминобифенила, N-глюкуронид N-ацетилбензидина, О-глюкуронид 4-[(гидрокисметил) нитрозо-амино]- 1-(3-пиридил)-1-бутанона.

Ацетилирование

Ацетилирование эволюционно относят к одним из ранних механизмов адаптации. Этим путём происходит биотрансформация многих ЛС, бытовых и промышленных ядов. В ацетилировании участвуют N-ацетилтрансфераза и кофермент А. Интенсивность ацетилирования в организме человека контролируют β_2-адренорецепторы, пан-

тотеновая кислота, пиридоксин, тиамин, липоевая кислота; она генетически детерминирована. Ацетилирование зависит также от функционального состояния печени и других органов, содержащих N-ацетилтрансферазу. Выделено два изофермента N-ацетилтрансферазы — N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2).

- NAT1 ацетилирует небольшое количество ариламинов и не обладает генетическим полиморфизмом.
- NAT2 — основной фермент ацетилирования многих ЛС (табл. 1-16). Ген NAT2 локализован в хромосоме 8, локусе 8p23.1–p21.3, характерен генетический полиморфизм (см. главу «Клиническая фармакогенетика»).

Таблица 1-16. ЛС, подвергаемые ацетилированию

Группа ЛС	МНН
Сердечно-сосудистые средства	Прокаинамид, гидралазин
Сульфаниламиды	Сульфасалазин, сульфаметоксазол, сульфадиазин натрия, сульфацетамид
Ингибиторы синтеза стероидов	Аминоглутетимид
Противотуберкулёзные препараты	Изониазид
Бензодиазепины	Нитразепам
Другие препараты	Кофеин

Связь реакций I и II фаз метаболизма

Связь и взаимодействие реакций I и II фаз метаболизма демонстрирует метаболизм парацетамола и изониазида.

- 80–90% парацетамола вступает в реакции глюкуронирования и сульфатирования с образованием нетоксичных и легко выводимых почками метаболитов. 10–17% дозы подвергается окислению CYP2E1 и CYP1A2 с образованием N-ацетилбензохинонимина (рис. 1-8). Последний соединяется с глутатионом с образованием неактивного соединения, выводимого почками. При увеличении дозы парацетамола увеличивается количество образующегося N-ацетилбензохинонимина, и (вследствие возникшего дефицита глутатиона)

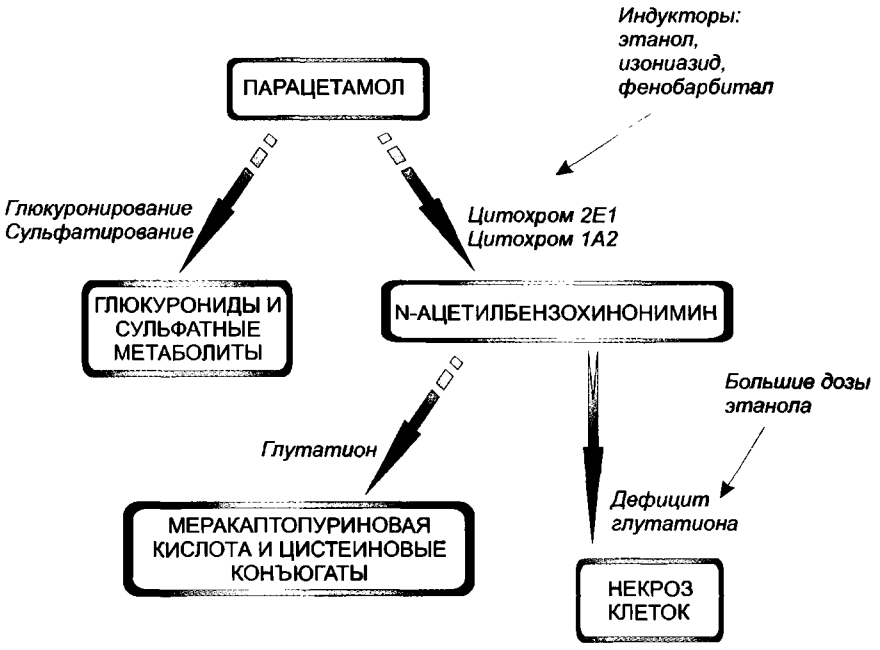

Рис. 1-8. Метаболизм парацетамола.

тормозится его дальнейший метаболизм. В результате проявляется гепатотоксическое действие N-ацетилбензохинонимина: соединяясь с нуклеофильными группами белков гепатоцитов, он вызывает некроз печёночной ткани. Поэтому для лечения отравления парацетамолом эффективно применение в первые 10–12 ч N-ацетилцистеина, восполняющего запасы глутатиона в печени. Гепатотоксическое действие парацетамола усиливается при хроническом злоупотреблении алкоголем, так как последний истощает запасы глутатиона в печени, а также вызывает индукцию цитохрома CYP2E1 (т.е увеличение образования N-ацетилбензохинонимина).

- 60–70% изониазида подвергается окислению с участием CYP2E1 с образованием нетоксичного и неактивного метаболита — изоникотиновой кислоты, легко выводимой почками. 30–40% препарата подвергается ацетилированию с образованием ацетилизониазида. Последний частично выводится почками, а частично подвергается амидному гидролизу с образованием ацетилгидразина — вещества с выраженным гепатотоксичным действием.

Роль кишечника в метаболизме ЛС

Кишечник — второй (после печени) по значимости орган метаболизма ЛС. В стенке кишечника происходят реакции I и II фаз метаболизма. Метаболизм ЛС в стенке кишечника может играть важную роль в эффекте первого прохождения (пресистемного метаболизма), например, циклоспорина, нифедипина, мидазолама, верапамила.

- Из ферментов, участвующих в I фазе метаболизма, в стенке кишечника в основном присутствуют изоферменты цитохрома P450, при этом их содержание уменьшается от проксимальных отделов кишечника к дистальным. Наибольшее количество этих изоферментов выявлено в верхушках ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки и минимальное — в криптах. 70% всех изоферментов цитохрома P450 кишечника составляет CYP3A4.
- Из ферментов II фазы метаболизма ЛС в стенке кишечника наиболее изучены УДФ-глюкуронилтрансфераза и сульфотрансфераза. Их содержание, как и изоферментов цитохрома P450, уменьшается от проксимальных отделов кишечника к дистальным. Сульфатирование некоторых ЛС (например, тербуталина, изопреналина) происходит в основном в стенке кишечника.

Выведение лекарственных средств из организма

Основные пути выведения ЛС из организма представлены в табл. 1-17.

Таблица 1-17. Основные пути выведения ЛС из организма

Пути выведения	Механизмы выведения	ЛС
1	2	3
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство ЛС в не связанной с белками форме
С жёлчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммонивые соединения

Окончание табл. 1-17

1	2	3
Через кишечник	Пассивная диффузия, жёлчная секреция без реабсорбции	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия, активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол
Через лёгкие	Пассивная диффузия	Ингаляционные общие анестетики, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком	Пассивная диффузия, активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики, тиреостатики, литий, карбамазепин

Выведение почками

Почки — основной орган экскреции ЛС и их метаболитов, поступающих в мочу путём клубочковой фильтрации (пассивный процесс) и канальцевой секреции (активный процесс).

- В результате фильтрации в первичную мочу попадают растворённые в плазме крови вещества с молекулярной массой до 5000 Д, не связанные с белками. Вещества с молекулярной массой выше 60 000 Д практически не фильтруются. В промежуточном диапазоне молекулярной массы скорость фильтрации невелика и зависит от свойств вещества.
- В результате активной секреции ЛС поступают в просвет канальцев против градиента концентраций, что требует затрат энергии (табл. 1-18).
  - Связывание с белками плазмы крови ионизированных слабых органических кислот или оснований незначительно влияет на скорость их секреции.

Процесс реабсорбции происходит в дистальных отделах извитых почечных канальцев, как правило, посредством простой диффузии по градиенту концентрации. Лучше реабсорбируются неионизированные и хорошо растворимые в жирах ЛС. Кроме того, существуют специфические транспортные системы, переносящие обратно в кровь

Таблица 1-18. ЛС, выделяемые путём активного транспорта в почечных канальцах

Слабые кислоты	Слабые основания
Ацетазоламид, этакриновая кислота, фуросемид, спиронолактон, гидрохлоротиазид, ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, индометацин, метотрексат, пенициллины, сульфаниламиды, фенобарбитал, хлорпропамид, налидиксовая кислота, хлорпромазин	Амитриптилин, имипрамин, амфетамин, гистамин, морфин, хинин, хинидин

из ультрафильтрата аминокислоты, глюкозу, аскорбиновую и мочевую кислоты и некоторые другие, в том числе и ЛС. Основная масса полярных веществ, кроме изотонического раствора натрия хлорида и некоторых эндогенных соединений, по мере абсорбции воды из ультрафильтрата концентрируется и быстро выводится с мочой.

Итоговую скорость экскреции ЛС и их метаболитов с мочой определяет баланс скоростей указанных выше трёх основных процессов. Количественно скорость экскреции ЛС оценивают почечным клиренсом, численно равным объёму плазмы крови (в литрах или миллилитрах), полностью освобождаемому от ЛС в единицу времени.

Факторы, влияющие на почечный клиренс ЛС

- Степень ионизации ЛС. Как правило, почечный клиренс ионизированных и полярных ЛС выше, чем липофильных, так как при прочих равных условиях первые меньше реабсорбируются и быстрее выводятся из организма. Жирорастворимые вещества в значительной степени подвергаются реабсорбции и имеют низкий почечный клиренс.
  - Неионизированные липофильные формы ЛС, являющихся слабыми основаниями или кислотами, диффундируют из почечных канальцев обратно в кровь, что обусловливает снижение их концентрации в моче до величин, соответствующих содержанию несвязанных их форм в плазме крови. Степень ионизации этих ЛС определяется кислотностью мочи и объясняет зависимость их почечного клиренса от её pH. Слабые органические основания [константа ионизации (pK_a) 7,5–10,0] лучше ионизируются, медленнее реабсорбируются и быстрее выводятся в кислой среде, а слабые кислоты (pK_a 3,0–7,5) — в нейтральной или щелочной среде.

– Следовательно, изменение pH мочи в ту или другую сторону может ускорить или замедлить выведение ЛС (табл. 1-19).

Таблица 1-19. Зависимость скорости экскреции некоторых ЛС от pH мочи

Скорость экскреции выше в щелочной среде	Скорость экскреции выше в кислой среде
Аминокислоты, ацетазоламид, стрептомицин, барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды, нитрофурантоин, налидиксовая кислота, фенилбутазон	Имипрамин, хлорохин, кодеин, хинин, хинидин, мексилетин, фенфлурамин, морфин, амфетамин, прокаин, прокаинамид

– Некоторые ЛС способны изменять pH крови и мочи, что необходимо учитывать при их совместном назначении. Например, аммония хлорид, аскорбиновая кислота, ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты вызывают закисление мочи. Ощелачивание мочи происходит при использовании ацетазоламида, антацидов, натрия гидрокарбоната, тиазидных диуретиков.

- Влияние ЛС на фильтрационно-реабсорбционную функцию почек и конкуренция при взаимодействии с другим ЛС за активный транспорт. Взаимодействие ЛС на стадии их выведения из организма может привести к развитию побочных действий, как системных, так и локализованных непосредственно в экскретирующем органе (см. главу «Взаимодействие лекарственных средств»).
- Возраст больного. Так, количество ЛС, активно выделяемых канальцами почек, у пациентов пожилого возраста меньше, чем у молодых. У пожилых снижена также скорость клубочковой фильтрации ряда препаратов, например прокаинамида, пенициллинов, метилдопы, высокополярных сердечных гликозидов. У детей, особенно первого года жизни, выведение ЛС почками также снижено по сравнению со взрослыми. Эти особенности необходимо учитывать при выборе ЛС и режима его дозирования.
- Функциональное состояние почек.
  – При почечной недостаточности дозы многих ЛС необходимо снижать, что связано со следующими причинами, приводящими к усилению основного действия и/или побочных эффектов.
    ♦ Уменьшение клубочковой фильтрации, нарушение секреции и реабсорбции приводят к замедлению выведения ЛС и их метаболитов и повышению их концентрации в плазме крови (табл. 1-20, 1-21).

♦ Повышение токсичности ЛС и/или их метаболитов в связи с нарушением функций основных оганов и систем организма.

Таблица 1-20. Константы выведения ЛС из организма при нормальной функции почек и при анурии

ЛС	В норме	При анурии	Фракция внепочечного выведения
За 1 ч			
Бензилпенициллин	1,4	0,03	0,02
Стрептомицин	0,27	0,01	0,04
Гентамицин	0,3	0,007	0,02
Тетрациклин	0,08	0,01	0,13
Прокаинамид*	0,21	0,007	0,03
Метилдопа*	0,17	0	0,18
Рифампицин	0,25	0,25	1,00
Изониазид**	0,2–0,5	0,1–0,3	0,6–0,5
За 1 сут			
Дигоксин	0,45	0,15	0,33
Дигитоксин	0,1	0,07	0,7
Строфантин	1,2	0,3	0,25

*ЛС, образующие активные метаболиты.
**Наличие зависимости от скорости ацетилирования.

Таблица 1-21. Фармакологически активные метаболиты ЛС, накапливающиеся в организме при почечной недостаточности, и их нежелательные эффекты

ЛС	Метаболит	Нежелательные лекарственные реакции
Аллопуринол	Оксипуринол	Кожная сыпь, угнетение ксантиноксидазы
Метилдопа	О-сульфатметилдофамин	Артериальная гипотензия
Нитропруссид натрия	Тиоцианат	Тканевая гипоксия, метаболический ацидоз
Прокаинамид	N-ацетилновокаинамид	Сердечные аритмии
Сульфанил-амиды	Ацетилированные метаболиты	Снижение антибактериальной активности, повышение токсичности препарата

- ♦ Изменение метаболизма ЛС, приводящее к снижению скорости их элиминации.
- ♦ Уменьшение количества ЛС, связанного с белками плазмы крови, и соответственно увеличение свободной фракции.

– Для коррекции режима дозирования ЛС при почечной недостаточности используют специальные номограммы. По ним, исходя из уровня креатинина в крови, массы тела и роста больного, определяют клиренс креатинина, являющийся показателем скорости клубочковой фильтрации. По клиренсу креатинина можно прогнозировать почечный клиренс ЛС у конкретного пациента и корректировать дозу.

– Поэтому при уменьшении клиренса креатинина необходимо снижение дозы ЛС, чтобы его C_{ss} в крови больного с почечной недостаточностью была такой же, как при нормальных функциях почек.

– Выбор оптимального режима дозирования ЛС при лечении различных заболеваний у больных с почечной недостаточностью во время проведения им гемодиализа или перитонеального диализа представляет собой ещё одну сложную проблему. При диализе выводится определённое количество препарата, что меняет его фармакокинетические параметры. Например, $T_{1/2}$ ацетилсалициловой кислоты, равный при тяжёлой хронической почечной недостаточности (ХПН) 23 ч, снижается в результате диализа до 4 ч, фенобарбитала — с 115 до 8 ч. Зная основные физико-химические и фармакокинетические свойства ЛС, можно прогнозировать интенсивность его выведения при диализе. ЛС с малой молекулярной массой (до 500 Д) хорошо проходят через диализную мембрану, крупные молекулы, например гепарин (молекулярная масса 6000–20000 Д), ванкомицин (молекулярная масса 3300 Д), выводятся в незначительном количестве. К ЛС, интенсивно выводимым из организма при диализе, относят, например, аминогликозиды, пенициллины, некоторые сульфаниламиды, триметоприм, цефалоспорины, салицилаты, теофиллин, изониазид, циметидин.

Экскреция с жёлчью

Многие полярные ЛС с молекулярной массой не менее 300 Д могут выводиться с жёлчью различными путями.

- Простая диффузия через мембрану гепатоцитов. Концентрация ЛС в жёлчи при этом близка к его концентрации в плазме крови.

- Выделение в жёлчь с помощью активного транспорта, при этом важную роль играют глутатион-S-трансферазы.
- Многие ЛС в неизмённом виде не экскретируются с жёлчью, но их более полярные метаболиты, в частности конъюгаты, эффективно проникают из плазмы крови в жёлчь.

Высокая молекулярная масса ЛС и их связывание с белками плазмы не затрудняют экскрецию с жёлчью. Для большинства ЛС это не основной путь выведения. Тем не менее, преимущественное выведение некоторых ЛС с жёлчью обеспечивает создание в ней высокой концентрации этих препаратов, что позволяет с успехом применять их при инфекциях жёлчных путей (например, ампициллин), а также для воздействия на патогенную флору в просвете кишечника (например, фталилсульфатиазол, сульфагуанидин).

Из кишечнике ЛС и их метаболиты могут выделиться с калом (необратимая экскреция) или частично всасываться в кровь (например, глюкурониды после деконъюгации кишечной микрофлорой), а затем повторно экскретироваться с жёлчью (печёночно-кишечная, или энтерогепатическая, циркуляция), что может привести к возникновению пиков на кривой концентрация–время.

Выведение через лёгкие

Выведение ЛС с выдыхаемым воздухом через лёгкие зависит от физико-химических свойств препарата, его растворимости в крови и тканях, а также лёгочной вентиляции и лёгочного кровотока. Этот путь выведения является основным только для некоторых ЛС, например средств для ингаляционного наркоза, йодидов, камфоры, эфирных масел, этанола. Через лёгкие выводится небольшое количество этанола (около 90% окисляется в печени), однако содержание в выдыхаемом воздухе коррелирует с его концентрацией в крови, что имеет большое практическое значение.

Выведение с грудным молоком

Этот путь экскреции не имеет существенного значения с точки зрения фармакокинетики ЛС, однако его необходимо всегда иметь в виду при назначении ЛС кормящим матерям. Концентрация ЛС в молоке может быть равна или даже выше, чем в крови кормящей (табл. 1-22).

Таблица 1-22. Параметры выведения с грудным молоком некоторых ЛС

ЛС	Отношение концентрации ЛС в молоке к концентрации в плазме кормящей	Отношение концентрации ЛС в плазме новорождённого к концентрации в плазме кормящей
Фенилбутазон	0,1–0,3	0,2–0,4
Диазепам	0,1	0,1–0,4
Дигоксин	0,9	0,09
Соли лития	0,3–0,7	0,2–0,7
Метронидазол	0,6–1,4	0–0,15

Концентрация ЛС и его метаболитов в грудном молоке, и, следовательно, общее количество, поступающее в организм ребёнка, зависят от физико-химических свойств ЛС, степени связывания его с белками крови, дозы, кратности и пути введения, режима кормления и других факторов. ЛС, в значительной степени связывающиеся с белками, остаются в плазме крови кормящей, а имеющие сродство к липидам (например, барбитураты) концентрируются в молоке. Концентрация теофиллина в молоке равна 70% его содержания в плазме крови, хлорамфеникола — 50%, пенициллинов и цефалоспоринов — до 20%. Хорошо проникают в молоко эритромицин, тетрациклин, изониазид, сульфаниламиды, литий, мепробамат, ацетилсалициловая кислота, тербуталин. Следует также учитывать, что даже малые концентрации ЛС в молоке могут вызывать разнообразные аллергические реакции у грудных детей.

Большинство ЛС при их поступлении в организм ребёнка с молоком матери относительно безопасно (исключая аллергизирующее действие). Однако имеются препараты, при назначении которых необходимо прекратить грудное вскармливание, например препараты лития, противоопухолевые препараты, изониазид, хлорамфеникол, радиоактивные диагностические средства. Женщинам, кормящим грудью, следует также избегать контакта с инсектицидами, обладающими высокой жирорастворимостью и поступающими в значительных количествах в молоко.

Экскреция со слюной

Выведение ЛС со слюной имеет значение для определения его фармакокинетических параметров, если концентрация препарата в слюне коррелирует с его концентрацией в крови (табл. 1-23).

Таблица 1-23. Выведение лекарственных средств со слюной

ЛС	Отношение концентрации в слюне к концентрации в крови
Парацетамол	1,4
Антипирин	0,92
Карбамазепин	0,26
Кофеин	0,55
Диазепам	0,029
Дигоксин	0,66
Изониазид	1,02
Лидокаин	1,78
Литий	2,85
Фенацетин	0,6
Фенобарбитал	0,32
Прокаинамид	3,5
Хинидин	0,5
Стрептомицин	0,15
Теофиллин	0,75
Толбутамид	0,012

Основной механизм экскреции ЛС со слюной — пассивная диффузия. Скорость выведения зависит от липофильности и pK_a препарата, степени его связывания с белками плазмы крови, а также от pH слюны. Значительная вариабельность скорости выведения резко ограничивает возможности использования слюны для оценки индивидуальных фармакокинетических параметров. Практически это удаётся осуществить лишь для ЛС с pK_a около 7,0 (т.е. неионизированных при физиологическом pH), так как для них зависимость скорости экскреции от pH слюны минимальна. Например, антипирин используют для оценки общей активности смешанных оксидаз печени.

Другие пути экскреции

Экскреция ЛС с потом, слёзной жидкостью, вагинальным секретом не имеют существенного практического значения. Усиление выведения препаратов с потом отмечают при выраженном потоотделении, повышении тонуса симпатической нервной системы, внезапном падении АД, но даже в этих случаях количество выводимого ЛС незначительно и не имеет практического значения при оценке фармакокинетических параметров.

ГЛАВА 2 ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС у человека.

Большинство ЛС, связываясь с рецепторами или другими молекулами-мишенями, образуют комплекс ЛС-рецептор, что приводит к количественному изменению физиологических или биохимических процессов в организме человека (оказывают прямое действие). ЛС в этом случае, как правило, имеет структурное сходство с эндогенным медиатором. Если условно принять эффект медиатора, связывающегося с рецептором, за единицу, ЛС можно подразделить на следующие группы.

- Агонисты — ЛС, связывающиеся с рецепторами эндогенных медиаторов и вызывающие эффект, равный или превышающий единицу. (Все медиаторы — агонисты своих рецепторов.)
- Антагонисты — ЛС, связывающиеся с рецепторами эндогенных медиаторов и вызывающие эффект, равный нулю.
- Частичные агонисты, или агонисты-антагонисты, — ЛС, связывающиеся с рецепторами эндогенных медиаторов и вызывающие эффект больше нуля, но меньше единицы.
- Суперантагонисты — ЛС, связывающиеся с рецепторами эндогенных медиаторов и вызывающие «отрицательный» эффект, т.е. эффект, противоположный «естественному».

Опосредованное действие — влияние ЛС на метаболические процессы путём изменения активности ферментов.

Некоторые ЛС не имеют своих молекул-мишеней, однако служат субстратами ряда метаболических реакций. Эти ЛС применяют для восполнения дефицита необходимых организму субстратов (аминокислот, витаминов, витамино-минеральных комплексов, глюкозы и т.д.). Это действие ЛС называют субстратным.

Молекулы-мишени лекарственных средств

ЛС, связываясь с молекулой-мишенью (клеточной или внеклеточной), вызывает усиление, ослабление или стабилизацию филогене-

тически детерминированных реакций организма. Молекулы-мишени ЛС можно подразделить на следующие категории.

- Рецепторы.
  - Мембранные (рецепторы I–III типов).
  - Внутриклеточные (рецепторы IV типа).
- Нерецепторные молекулы-мишени цитоплазматической мембраны.
  - Цитоплазматические ионные каналы.
  - Неспецифические белки и липиды цитоплазматической мембраны.
- Иммуноглобулиновые молекулы-мишени.
- Ферменты.
- Неорганические соединения (соляная кислота, металлы и др.).
- Чужеродные молекулы-мишени (расположенные, например, на микроорганизмах).

Молекулы-мишени обладают комплементарностью к эндогенным медиаторам и соответствующим ЛС, заключающейся в определённом пространственном расположении ионных, гидрофобных, нуклеофильных или электрофильных функциональных групп. Многие ЛС (например, антигистаминные препараты I поколения, трициклические антидепрессанты) могут связываться с морфологически близкими, но функционально различающимися молекулами-мишенями.

Между ЛС и молекулами-мишенями могут возникнуть ван-дер-ваальсовы, гидрофобные, водородные, ионные и ковалентные связи (расположены в порядке их усиления).

- Ван-дер-ваальсовы связи (самые слабые) обусловлены дипольными взаимодействиями и наиболее часто определяют специфичность взаимодействия ЛС с молекулами-мишенями.
- Гидрофобные связи характерны для ЛС стероидной структуры. Гидрофобность стероидных гормонов и липидного бислоя плазматической мембраны позволяет ЛС легко проникать через цитоплазматическую и внутриклеточные мембраны внутрь клетки и ядра к своим рецепторам.
- Водородные связи образуются между атомами водорода и кислорода соседних молекул.
  - Условие образования водородных и ван-дер-ваальсовых связей — наличие комплементарности ЛС и молекул-мишеней. Эти связи обычно возникают между агонистом (или антагонистом) и рецептором.

- Ионные связи возникают при достаточно сильной поляризации, например между ионами металлов и остатками сильных кислот.
- Ковалентные связи необратимы (при образовании комплекса ЛС-рецептор). Антагонисты необратимого действия связываются с рецепторами обычно ковалентно. Важное значение имеет образование координационных ковалентных связей, их простой моделью служат стабильные хелатные комплексы. Образование ковалентной связи обычно «выключает» молекулу-мишень, что имеет значение как для формирования стойкого фармакологического эффекта [например, антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты, развивающегося вследствие необратимого её связывания с циклооксигеназой (ЦОГ 1) в тромбоцитах], так и для развития нежелательных лекарственных реакций (например, ульцерогенного действия ацетилсалициловой кислоты в результате её необратимого связывания с ЦОГ 1 в клетках слизистой оболочки желудка).

Рецепторы

Рецепторы, представляют собой белковые макромолекулы, часто соединённые с полисахаридами и остатками жирных кислот (например, гликопротеины, липопротеины). ЛС связывается с участком рецептора «сайтом связывания» и вызывает изменения конформации, приводящие к функциональным изменениям других отделов рецептора. Типичную схему влияния ЛС на рецептор можно представить в виде следующих этапов.

1. Связывание ЛС с рецептором, расположенным на клеточной поверхности или внутриклеточно.

2. Образование комплекса ЛС-рецептор и как следствие — изменение конформации рецептора.

3. Передача «сигнала» от комплекса ЛС-рецептор клетке через различные эффекторные системы, многократно его усиливающие и интерпретирующие.

4. Клеточный ответ (первичный и вторичный).

Рецепторы ЛС подразделяют на четыре типа. Рецепторы типов I–III входят в состав цитоплазматической мембраны (тип I — ионные каналы, тип II — рецепторы, сопряжённые с G-белками, тип III — тирозиновые протеинкиназы), а тип IV представляет собой растворимые внутриклеточные рецепторы.

- Рецепторы типа I представляют собой ионные каналы, имеющие участки связывания с ЛС или медиатором, и индуцируют открытие ионного канала, образуемого рецептором.
  - Типичный представитель рецепторов типа I — н-холинорецептор, являющийся гликопротеином, состоящим из пяти трансмембранных полипептидных субъединиц четырёх типов: две субъединицы однотипны (α), типы каждой из трёх оставшихся различны (β, γ, δ). Эти субъединицы можно представить в виде цилиндров, пронизывающих мембрану и окружающих узкий канал. Каждый тип субъединиц кодирует собственный ген. Участки связывания ацетилхолина расположены на внеклеточных «концах» α-субъединиц. При связывании ЛС с этими участками канал расширяется, облегчается его проходимость для Na^+, что приводит к деполяризации мембраны.
  - К рецепторам типа I относят также $ГАМК_A$-рецепторы, глициновые и глутаматные рецепторы.
- Рецепторы типа II наиболее широко представлены в организме. С ними связывается большинство нейромедиаторов, гормонов и ЛС. К рецепторам типа II относят, например, вазопрессиновые, ангиотензиновые, α- и β-адренергические, м-холинергические, опиатные, дофаминовые, аденозиновые, гистаминовые рецепторы.
  - Рецептор этого типа представляет собой полипептидную цепь, N-конец которой расположен внеклеточно, а С-конец — в цитоплазме. Цепь 7 раз пронизывает цитоплазматическую мембрану клетки (имеет 7 трансмембранных сегментов). Специфичность рецептора зависит как от последовательности аминокислот, так и от длины и соотношения «петель» цепи вне и внутри клетки.
  - Рецепторы связаны с мембранными G-белками. G-белки состоят из трёх субъединиц: α, β и γ. В результате образования комплекса ЛС-рецептор происходит активация G-белков, в свою очередь стимулирующих или ингибирующих различные эффекторные системы, например аденилатциклазу, фосфолипазу С, ионные каналы, цГМФ-фосфодиэстеразу.
- Рецепторы типа III — рецепторы пептидных гормонов, регулирующих рост, дифференцировку и развитие (например, инсулина), фактора роста эпидермиса, тромбоцитарного фактора роста. Связывание гормона с рецептором активирует тирозинкиназу, представляющую собой внутриклеточную часть (домен) рецептора. Цитоплазматическим доменом рецептора может служить гуанилатциклаза,

катализирующая образование цГМФ (например, рецепторов предсердного натрийуретического пептида).

- Рецепторы типа IV — рецепторы стероидных, тиреоидных гормонов, ретиноидов и витамина D. Это внутриклеточные рецепторы, не связанные с плазматической мембраной, обычно локализованные в ядре клетки. Каждый рецептор имеет область связывания лиганда и участок, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК, и регулирует транскрипцию определённых генов. В целом через эти рецепторы опосредуется модификация биохимического и функционального статуса, метаболических процессов клетки.

Сигналы с рецепторов на эффекторы (исполнительные молекулы), опосредующие ответ клетки на сигнал, передаются разными путями в зависимости от типа рецептора.

- Рецепторы типа I — открытие ионных каналов, приводящее к деполяризации или гиперполяризации клеточной мембраны. Например, связывание ацетилхолина с н-холинорецептором мышечного волокна прямо приводит к открытию натриевого канала и деполяризации клеточной мембраны, что обуславливает сокращение мышцы.
- Рецепторы типа II.
  - Аденилатциклазный путь [например, β-адренорецепторы, рецепторы тиреотропного гормона (ТТГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), паратгормона (в костной ткани), вазопрессина (в почках), глюкагона (в жировой ткани)].
    - ♦ Активация аденилатциклазы (G_s-белок).
    - ♦ Ингибирование аденилатциклазы (G_i-белок).
  - Фосфоинозитидный путь (например, α_1-адренорецепторы, мускариновые $м_1$- и $м_2$-, серотониновые 5-$НТ_2$-, ангиотензиновые рецепторы.
    - ♦ «Классический» фосфоинозитидный путь.
    - ♦ Фосфоинозитидный путь с активацией фосфолипазы $А_2$.
  - Влияние на проницаемость ионных каналов или «обменников» через G-белки (например, кальциевые и калиевые каналы, натриево-водородный «обменник»).
- Рецепторы типа III — активация рецепторной тирозиновой протеинкиназы (рецептор инсулина) или рецепторной гуанилатциклазы (рецептор предсердного натрийуретического пептида).
- Рецепторы типа IV — активация рецептора приводит к увеличению сродства и связыванию определённых участков с ДНК с последующей модификацией активности соответствующих генов.

К основным вторичным посредникам относят (цАМФ), ионы кальция, инозитолтрифосфат и диацилглицерол.

Нерецепторные молекулы-мишени плазматической мембраны

С нерецепторными молекулами-мишенями плазматической мембраны связываются, например, средства для ингаляционного наркоза. Препараты этого класса (например, галотан) неспецифически связываются с белками (ионными каналами) и липидами плазматической мембраны нейронов ЦНС, что приводит к нарушению проводимости каналов (например, натриевых) и препятствует возникновению потенциала действия. Молекулами-мишенями для местноанестезирующих препаратов также служат нерецепторные плазматические структуры — потенциал-зависимые натриевые каналы. В результате связывания с ними в аксонах и нейронах ЦНС местные анестетики препятствуют деполяризации мембраны и тем самым блокируют проведение импульса в чувствительных нервах (а в токсических дозах — и в ЦНС).

Иммуноглобулиновые молекулы-мишени (иммуноглобулиновые рецепторы)

Иммуноглобулиновые рецепторы необходимы для адгезии клетки с клеткой или клетки с антигеном (Аг). К рецепторам этого типа относят и антитела (АТ). Основные представители иммуноглобулинового типа (суперсемейства) рецепторов: АТ (иммуноглобулины, Ig), Т-клеточные рецепторы, гликопротеины MHC I и II (Major Histocompatibility Complex, т.е. главный комплекс гистосовместимости), гликопротеины клеточной адгезии (например, CD2, CD4 и CD8), некоторые полипептидные цепи комплекса CD3, ассоциированного с Т-клеточными рецепторами, Fc-рецепторы на лейкоцитах.

Ферменты

ЛС, связываясь с ферментами, ингибируют или активируют их обратимо или необратимо. Например, антихолинэстеразные средства усиливают действие ацетилхолина, блокируя ацетилхолинэстеразу, ингибиторы карбоангидразы — группа диуретиков, уменьшающих

реабсорбцию Na^+ в проксимальных почечных канальцах, НПВС ингибируют ЦОГ (ацетилсалициловая кислота — необратимо), ингибиторы моноаминооксидазы (МАО) угнетают фермент необратимо или обратимо.

Неорганические соединения

Некоторые ЛС нейтрализуют или связывают активные формы различных неорганических соединений (например, антациды нейтрализуют избыток соляной кислоты желудочного сока, комплексоны, связываясь с металлами, образуют химически инертные комплексные соединения).

Чужеродные молекулы-мишени

С влиянием на эти молекулы-мишени связаны механизмы действия антибактериальных, антипротозойных, антигельминтозных, противогрибковых и противовирусных ЛС. Например, β-лактамные антибиотики, гликопептиды, изониазид оказывают бактерицидное действие, связываясь с белками клеточной стенки микроорганизмов и блокируя синтез её компонентов, полимиксины нарушают целостность цитоплазматической мембраны, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды и левомицетин угнетают синтез белка бактериальных клеток. Молекулами-мишенями противогельминтных ЛС (например, левамизола) служат н-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов гельминтов.

Характер, сила и длительность действия лекарственных средств

Характер и сила взаимодействия ЛС и молекулы-мишени проявляется фармакологическим ответом, наиболее часто обусловленным прямым действием препарата, реже — изменением сопряжённой системы, иногда — рефлекторным действием.

- Основное действие ЛС — эффект, используемый в лечебных целях у данного пациента. Другие фармакологические эффекты рассматриваемого ЛС второстепенные. В тех случаях, когда они вызывают функциональное нарушение, их рассматривают как нежелательные ле-

карственные реакции (см. главу «Побочные эффекты лекарственных средств»). Один и тот же эффект в одном случае считают основным, а в другом — второстепенным.

- Оказываемое ЛС действие проявляется системно (генерализованно) или местно (локально). Местные эффекты вызывают, например, мази, присыпки, таблетки, применяемые внутрь, но не всасывающиеся в ЖКТ. В большинстве случаев при проникновении ЛС в биологические жидкости организма проявляется его системное действие.
  - Способность многих ЛС при монотерапии воздействовать на различные уровни регуляции и процессы клеточного метаболизма одновременно в нескольких функциональных системах или органах объясняет полиморфизм их фармакологического эффекта. С другой стороны, многообразие мишеней взаимодействия на всех уровнях регуляции объясняет одинаковые фармакологические эффекты ЛС с различными механизмами действия.
- Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса, обозначают термином аффинитет. Благодаря хаотическому движению молекул ЛС оказывается вблизи определённого участка и при высоком аффинитете к рецепторам вызывает эффект даже при низкой концентрации. При увеличении концентрации молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым у них меньший аффинитет, возрастает количество фармакологических эффектов, исчезает их селективность действия. Например, β_1-адреноблокаторы в небольших дозах блокируют только β_1-адренорецепторы, однако при увеличении дозы действуют на все β-адренорецепторы. Поэтому при увеличении дозы одновременно с некоторым усилением основного эффекта ЛС возрастает и количество нежелательных лекарственных реакций.
  - При прогнозировании и оценке эффективности действия ЛС необходимо учитывать состояние молекул-мишеней как в основной, так и в сопряжённой системе. Нередко преобладание нежелательных реакций над клиническим эффектом обусловлено нарушением физиологического баланса вследствие индивидуальных различий или характера заболевания.
  - Более того, сами ЛС могут изменять количество активных молекул-мишеней, влияя на скорость их синтеза или разрушения или индуцируя различные модификации мишеней под действием внутриклеточных факторов, что приводит к изменениям аффинитета и определяет одну из форм лекарственного взаимодействия.

По фармакологическим эффектам все ЛС можно подразделить на оказывающие специфическое и неспецифическое действие.

- Препараты, оказывающие неспецифическое действие, вызывают широкий спектр фармакологических эффектов, влияя на различные биохимические системы. К этой группе ЛС относят в первую очередь витамины, глюкозу, аминокислоты, макро- и микроэлементы, растительные адаптогены (например, препараты женьшеня, элеутерококка). Эти ЛС имеют широкие показания к применению в связи с отсутствием чётких границ, определяющих их основной фармакологический эффект.
- Если ЛС влияет как агонист или антагонист на рецепторный аппарат определённых систем, его действие рассматривают как специфическое. К этой группе ЛС относят антагонисты и агонисты, например, различных подтипов адрено-, холинорецепторов. Влияние этих препаратов на рецепторы проявляется независимо от того, в каких органах они расположены. Поэтому, несмотря на специфичность действия этих средств, их фармакологическое действие будет разнообразным. Так, ацетилхолин вызывает сокращение гладких мышц бронхов, ЖКТ, увеличивает секрецию слюнных желёз, а атропин оказывает противоположное действие.
  - Избирательность (селективность) действия проявляется, когда ЛС изменяют активность отдельных подтипов рецепторов, например пропранолол блокирует все β-адренорецепторы, а атенолол — селективно β_1-адренорецепторы.
  - Избирательность действия ЛС обусловлена способностью накапливаться в эффекторной ткани (что определяется физико-химическими свойствами препарата) и/или сродством к молекуле-мишени.
  - Избирательность действия проявляется в небольших дозах, при их увеличении селективно действующие ЛС обычно вызывают фармакологический эффект, соответствующий специфическому действию препарата.

Фармакологический эффект наступает быстрее и более выражен, если основная часть рецепторов взаимодействует с ЛС. Это происходит лишь при высоком аффинитете ЛС, молекула которого может иметь структуру, сходную с естественным агонистом. Активность ЛС в большинстве случаев пропорциональна скорости образования и диссоциации комплекса с рецептором. При повторном введении ЛС часто не все рецепторы освобождаются от предыдущей дозы или происходит истощение

количества медиатора, поэтому повторный эффект бывает слабее первого. Подобное состояние называют тахифилаксией.

При введении ЛС возможны следующие реакции.

- Ожидаемый фармакологический ответ.
- Гиперреактивность — повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС.
- Толерантность — снижение чувствительности к применяемому ЛС (например, при длительном приёме β_2-адреномиметиков).
- Идиосинкразия — индивидуальная чрезмерная чувствительность (непереносимость) к данному ЛС. Она может быть обусловлена генетически отсутствием ферментов, метаболизирующих данное ЛС (см. главу «Клиническая фармакогенетика»).
- Тахифилаксия — быстро развившаяся толерантность (например, к нитратам при непрерывном применении).

После введения препарата выделяют латентный период действия, время развития максимального действия, периоды удержания эффекта и последействия.

- Длительность латентного периода действия ЛС определяет его выбор, особенно при ургентных ситуациях. В одних случаях латентный период равен секундам (сублингвальная форма нитроглицерина), в других — дням и неделям (спиронолактон, ауротиопрол). Длительность латентного периода может зависеть от связывания препарата с белками плазмы крови (например, дигитоксина), накопления (например, гидроксихлорохина) в месте воздействия или опосредованного действия (например, гипотензивный эффект β-адреноблокаторов).
- Время развития максимального эффекта также определяет выбор препарата при различных состояниях (например, пенициллинов), а также его следует учитывать при применении некоторых ЛС (например, препараты инсулина короткого действия назначают за 30 мин до еды).
- Время удержания эффекта — объективный фактор, определяющий кратность назначения и длительность приёма ЛС.
- Период последействия также следует учитывать при применении некоторых ЛС (например, снотворных длительного действия).

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

- Скорость, способ введения и доза ЛС, вступающего во взаимодействие с рецептором (например, внутривенное струйное введение

40 мг фуросемида вызывает более быстрый и выраженный диуретический эффект, чем введение 20 мг в/в или приём 40 мг внутрь).

- Состояние функциональных систем, скорость и последовательность включения звеньев реакций, определяющих желаемый эффект. При сохранной функциональной системе скорость развития фармакологического эффекта на адекватное воздействие обычно бывает предсказуема. При чрезмерном или недостаточном воздействии, а также при органических изменениях в системе может развиться нежелательный эффект. Так, при сильном болевом синдроме вследствие снижения АД нарушаются как всасывание ЛС, принимаемых внутрь, так и реакции функциональных систем. Функциональное состояние основных систем зависит и от возраста пациента. Важно также, что некоторые ЛС эффективны лишь при наличии патологических изменений, например ненаркотические анальгетики снижают лишь повышенную температуру, антидепрессанты оказывают специфическое действие лишь при депрессии и т.д.
- Взаимодействие применяемых ЛС (см. главу «Взаимодействие лекарственных средств»).

ГЛАВА 3

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФАРМАКОДИНАМИКОЙ И ФАРМАКОКИНЕТИКОЙ

Фармакологический эффект ЛС зависит от его дозы: чем она выше, тем эффект более выражен (до определённого предела). Однако зависимость не всегда прямо пропорциональная и однозначная, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к препарату рецепторы оказывает лишь достигшая их часть ЛС. Это объясняет тесную связь между фармакодинамикой и фармакокинетикой ЛС. Объяснить возникновения различий в степени и характере терапевтического эффекта и тем более его отсутствие, активно влиять на него, стремясь к индивидуализации и оптимизации фармакотерапии, невозможно без рассмотрения взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики.

Рассмотрим простейшие транспортные пути ЛС в организме. При внутривенном введении фаза всасывания отсутствует, поэтому величина первичного эффекта определяется концентрацией ЛС в области чувствительных к нему рецепторов. Если содержащий их орган (органы), имеет хорошее кровоснабжение, поступление ЛС к месту его действия происходит достаточно быстро, и концентрация ЛС в этой области будет пропорциональна его концентрации в крови. Однако многие ЛС достигают места действия медленно, поэтому их концентрация в области рецепторов не соответствует их содержанию в крови в начале и середине фазы распределения. Постепенно это соотношение меняется, и к концу фазы распределения достигается равновесие концентраций ЛС в плазме крови и месте локализации его действия. Считают, что в этот период содержание ЛС в плазме крови отражает его фармакологический эффект.

Связь между дозой и эффектом ЛС определена единством его фармакокинетики и фармакодинамики. Концентрация ЛС в плазме крови зависит от введённой дозы и определяется его фармакокинетикой (всасыванием, распределением, биотрансформацией и экскрецией), а последовательность биологических реакций характеризует фармакодинамику ЛС.

При прогрессирующем увеличении концентрации ЛС в крови выраженность фармакологического эффекта постепенно приближается к максимальной. Учитывая, что не всегда возможно достижение мак-

симального эффекта, целесообразно проведение корреляционного анализа в период, когда существует корреляция между концентрацией и выраженностью эффекта (от 20% до 80% максимального эффекта).

- Минимальная терапевтическая концентрация ЛС — величина концентрации ЛС в крови, вызывающая эффект, равный 50% максимального (ED_{50}).
- Терапевтический диапазон (коридор безопасности, терапевтическое окно) — интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочного действия.
- Терапевтическая широта ЛС — отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижней границе, промежуточное значение терапевтического диапазона — средняя терапевтическая концентрация. Чем больше эти величины, тем реже развиваются побочные эффекты и больше возможностей подобрать оптимальную дозу ЛС (например, фуросемида, бензилпенициллина).
- Терапевтический индекс — показатель, отражающий отношение средней летальной дозы к средней терапевтической (LD_{50}/ED_{50}). Чем он выше, тем безопаснее ЛС.

После однократного приёма концентрация ЛС в крови нарастает, достигает максимума, затем снижается. Когда концентрация ЛС в крови достигает терапевтического диапазона, развивается выраженный терапевтический эффект, сохраняющийся до уменьшения её ниже минимальной терапевтической. Таким образом, чем дольше концентрация поддерживается в пределах терапевтического диапазона, тем фармакологический эффект продолжительнее. Простейший способ продления эффекта ЛС — увеличение дозы, однако возможности этого способа ограничены, так как если концентрация ЛС превысит верхнюю границу терапевтического диапазона, могут развиться побочные эффекты.

Выраженность первичного эффекта ЛС определяется также состоянием чувствительных к нему рецепторов. Иногда индивидуальные различия в чувствительности рецепторов к ЛС (например, β-адреноблокаторам) настолько велики, что средние значения границ терапевтического диапазона не имеют большого значения для индивидуального подбора доз.

Другой фактор, нередко осложняющий выбор дозы для установления терапевтического диапазона, — образование активных метаболитов (см. главу «Клиническая фармакокинетика»). В таких случаях необходимо определение и их концентраций в плазме крови. Однако

эффекты метаболитов нередко отличаются от эффектов исходного препарата, что осложняет проблему оценки границ терапевтического диапазона.

Знание границ терапевтического диапазона и фармакокинетических параметров ЛС даёт возможность рассчитать режим дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации ЛС в пределах терапевтического диапазона.

- Например, если у больного клиренс препарата значительно ниже, чем средние значения в общей популяции, ему следует назначить соответственно более низкую поддерживающую дозу во избежание кумуляции.
- Если $T_{1/2}$ существенно короче, чем у пациентов из общей популяции, для эффективности терапии ЛС следует назначать через меньший интервал времени.
- Если у больного нарушены функции почек, применение в терапевтической дозе препарата, выводимого с мочой полностью или большей частью в неизменённом виде, может привести к кумуляции и развитию токсического действия. Поэтому при снижении клиренса креатинина дозу такого ЛС следует снизить до установления C_{ss} ЛС в крови, равной таковой у больного с нормальными функциями почек. (Режим дозирования ЛС при снижении клиренса креатинина разработан практически для всех ЛС и приведён в справочной литературе.)
- При заболевании печени корригируют дозу ЛС, подвергающегося биотрансформации в печени. Необходимо учитывать, что клиренс ЛС при циррозе печени или гепатите может уменьшаться или увеличиваться. Однако степень изменений невозможно расчитать или предсказать по результатам обычных функциональных проб. Установлено, что при значительном снижении печёночного кровотока клиренс ЛС уменьшается (приблизительно в 2–5 раз). Поэтому косвенное определение печёночного кровотока позволяет предположить возможный характер изменения печёночного клиренса ЛС. Однако наиболее достоверны оценка клинического эффекта ЛС и определение его концентрации в плазме крови.
- При остром и хроническом нарушении кровообращения снижаются перфузия тканей, кровоток в печени, почках, что приводит к снижению клиренса ЛС и накоплению его в организме. В то же время концентрация ЛС в артериальной крови в первые дни приёма остаётся невысокой, но постепенно она повышается и может достичь токсических значений. Поскольку функциональное состояние многих

рецепторов вследствие гипоксии изменено, развитие фармакологических эффектов может быть непрогнозируемым.

- Особое внимание необходимо уделить вопросу фармакотерапии при болевых реакциях. Учитывая, что всасывание лекарственного препарата при боли уменьшено и увеличен объём венозной крови во внутренних органах, поступление ЛС при пероральном применении в системный кровоток снижено и, следовательно, эффект от назначенной дозы может отсутствовать.
- При заболеваниях, сопровождаемых гипоальбуминемией, связывание ЛС, особенно имеющих кислые и нейтральные значения pH, уменьшено, а концентрация свободной фракции повышена, поэтому возрастает риск токсического действия. В связи с этим дозу ЛС, связывающихся с белками в плазме крови на 85% и более, следует уменьшить (см. главу «Клиническая фармакокинетика»).

Определение границ терапевтического диапазона ЛС и средних значений фармакокинетических параметров даёт возможность рассчитать режим дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации ЛС в пределах терапевтического диапазона.

При многократном назначении ЛС стационарная концентрация в крови устанавливается через 5–7 $T_{1/2}$. Контроль за стационарной концентрацией ЛС в крови у конкретного пациента — терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). При значительном отклонении этой концентрации от терапевтических значений производят индивидуальную коррекцию режима дозирования препарата. Применение ТЛМ особенно эффективно при назначении ЛС с узким терапевтическим диапазоном (табл. 3-1).

Таким образом, задача фармакокинетики и фармакодинамики — дать обоснованные рекомендации по режиму назначения препаратов

Таблица 3-1. Терапевтический диапазон ЛС

ЛС	Терапевтический диапазон
1	2
Сердечно-сосудистые средства	
Дигитоксин	10–20 нг/мл
Дигоксин	0,8–2 нг/мл
Лидокаин	2–7 мкг/мл
Мексилетин	0,8–2 мкг/мл
Хинидин	3–6 мкг/мл

Окончание табл. 3-1

1	2
Средства, действующие на ЦНС	
Амитриптилин	100–250 нг/мл
Галоперидол	20–250 нг/мл
Диазепам	10–100 нг/мл
Имипрамин	100–250 нг/мл
Клоназепам	30–60 нг/мл
Оксазепам	1–2 мкг/мл
Мезокарб	100–400 нг/мл
Хлордиазепоксид	1–3 мкг/мл
Хлорпромазин	50–300 нг/мл
Противосудорожные средства	
Карбамазепин	5–10 мкг/мл
Фенитоин	10–20 мкг/мл
Фенобарбитал	10–40 мкг/мл
Этосуксимид	40–80 мкг/мл
Другие средства	
Парацетамол	1–10 мкг/мл
Вальпроевая кислота	50–100 мкг/мл
Варфарин	1–10 мкг/мл
Индометацин	0,5–3 мкг/мл
Теофиллин	5–20 мкг/мл
Толбутамид	50–100 мкг/мл

(поддерживающим дозам и кратности приёма), способному обеспечить быстрое достижение и длительное поддержание концентрации ЛС в пределах терапевтического диапазона.

ГЛАВА 4 ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Определение побочного действия лекарственных средств

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), побочные реакции (неблагоприятные лекарственные реакции) — вредные, опасные для организма реакции, развивающиеся при приёме ЛС в дозах, используемых у человека для профилактики, диагностики и/или лечения заболеваний, а также для коррекции и модификации физиологических функций.

Дополненное определение ВОЗ, учитывающее степень тяжести неблагоприятных реакций на лекарственные препараты, а также реакций на контаминанты (например, в фитопрепаратах) и, предположительно, неактивные эксципиенты (например, консерванты), следующее: побочные реакции, или неблагоприятные лекарственные реакции, — вредные реакции, возникающие в результате вмешательства, связанного с использованием лекарственного продукта, делающие продолжение его приёма опасным и требующие профилактики или специфического лечения, или изменения режима дозирования, или отмены препарата.

Термины «побочные (неблагоприятные) реакции» и «побочные (неблагоприятные) эффекты» взаимозаменяемы, однако слово «реакции» используют для характеристики ответа пациента, а «эффекты — свойств лекарственного препарата.

Токсические эффекты, в отличие от побочных, развиваются в результате превышения дозы ЛС и не возникают при обычных терапевтических дозах, при этом степень их выраженности дозозависима (например, головная боль при приёме блокаторов медленных кальциевых каналов).

Эпидемиология побочных эффектов

Степень риска развития побочных эффектов при использовании различных лекарственных препаратов вариабельна. Например, при применении нистатина риск развития побочных эффектов практи-

чески равен нулю, а при использовании иммунодепрессантов или цитостатиков — очень велик.

Ежегодно увеличивается число людей, не переносящих от одного до нескольких ЛС. Побочные эффекты возникают у 18–40% пациентов, принимающих лекарственные препараты, но служат поводом обращения к врачу лишь у 4–6% (0,3–5 % из них необходима госпитализация, в т.ч. 3% — в отделение интенсивной терапии).

- Частота развития побочных реакций и их тяжесть зависят от индивидуальных особенностей пациента, его пола и возраста, тяжести основного и сопутствующего заболеваний, фармакодинамических и фармакокинетических характеристик ЛС, его дозы, длительности применения, пути введения, а также лекарственного взаимодействия.
- Одна из причин увеличения количества побочных реакций — нерациональное и необоснованное применение ЛС (лишь в 13–14% случаев оно оправданно, в 23% — сомнительно и в 63–64% — нецелесообразно).
- Росту осложнений фармакотерапии способствует также всё большее распространение самолечения.

Побочное действие ЛС возникает при их применении как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

- При амбулаторном лечении побочные реакции часто вызывают сердечные гликозиды, гормоны, антигипертензивные средства, антикоагулянты, некоторые диуретики, антибиотики, НПВС. Наиболее часто развиваются аллергические реакции; приём ацетилсалициловой кислоты (в т.ч. в качестве антиагреганта) у 8% пациентов может вызвать развитие язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ.
- При стационарном лечении побочные реакции на ЛС отмечают у 17–30% больных (по данным отечественной литературы). Побочные эффекты вызывают антибиотики (до 25–30% всех побочных эффектов), анальгетики, психотропные средства, сердечные гликозиды, мочегонные и антидиабетические препараты, сульфаниламиды, препараты калия. Наиболее распространены поражения кожи (у 25%) и печени, тромбозы и тромбоэмболии, нарушения гемопоэза и свёртываемости крови, поражения ЖКТ, нарушения психики, содержания электролитов, анафилактические реакции.
  - Побочные эффекты ведут к летальным исходам у 0,24–5% больных, находящихся на стационарном лечении. Их причины — желудочно-кишечные кровотечения и осложнения пептических язв

(при использовании глюкокортикоидов, НПВС, антикоагулянтов), другие кровотечения (при применении цитостатиков), апластическая анемия и агранулоцитоз (при назначении хлорамфеникола, цитостатиков, препаратов золота, некоторых НПВС), поражения печени (наиболее часто при применении противотуберкулёзных и психотропных препаратов, цитостатиков, тетрациклина), анафилактический шок (особенно при применении пенициллинов и новокаина), поражения почек (при приёме НПВС, аминогликозидов), снижение резистентности к инфекциям (при назначении цитостатиков, глюкокортикоидов).

Особенно часто лекарственные осложнения развиваются в следующих группах риска:

- Пациенты с нарушениями функций печени и почек.
- Пациенты, одновременно принимающие несколько лекарственных препаратов, а также препараты с низким терапевтическим индексом.
- Пациенты пожилого возраста. Увеличение частоты побочных реакций связано с самолечением, одновременным приёмом большого количества лекарственных препаратов (при применении 4–5 препаратов лекарственное взаимодействие развивается у 4,5% пациентов, 20 препаратов — у 40–45%), возрастными изменениями функций органов и систем организма, уменьшением объёма распределения ЛС, особенностями фармакодинамики ЛС (например, уменьшением чувствительности или плотности β-адренорецепторов). Наиболее часто отмечают нарушения функций ЦНС и ЖКТ, геморрагические осложнения. Поэтому больным пожилого и старческого возраста необходимо снижение дозы ЛС (иногда в 1,5–2 раза).
- Беременность. С особой осторожностью и тщательностью должна подбираться лекарственная терапия (при необходимости) у беременных, особенно ЛС, обладающих тератогенным действием (см. главу «Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорождённых и пожилых»).

Классификации побочных эффектов

Существует несколько классификаций побочных эффектов ЛС.

- По прогнозируемости:
  - Прогнозируемые — обусловленные фармакологическим действием ЛС. Они развиваются часто (составляют 80% всех побочных реакций), дозозависимы и имеют определённую клиническую

картину (например, артериальная гипотензия при приёме β-адреноблокаторов, лекарственный паркинсонизм при курсовом приёме хлорпромазина, артериальная гипертензия при приёме глюкокортикоидов).

– Непрогнозируемые — не связанные с фармакологическим действием ЛС. Они не дозозависимы, развиваются значительно реже прогнозируемых, обычно обусловлены нарушениями иммунной системы и воздействием внешних факторов среды и не имеют определённых клинических проявлений.

- По характеру возникновения — прямые и опосредованные.
- По локализации проявлений — местные и системные.
- По течению:
  – Острые формы, развивающиеся в течение первых 60 мин после приёма ЛС (например, анафилактический шок, тяжёлый бронхоспазм, острая гемолитическая анемия, рвота).
  – Подострые формы, развивающиеся через 1–24 ч после приёма ЛС (например, сывороточная болезнь, аллергические васкулиты, диарея).
  – Латентные формы, возникающие через 2 сут и более после приёма ЛС (например, кожные высыпания, отсроченные дискинезии ЖКТ, органотоксичность).
- По тяжести клинического течения:
  – Лёгкая степень (например, кожный зуд, крапивница, извращение вкуса), при которой отсутствует необходимость в отмене препарата; побочные действия исчезают при снижении его дозы или кратковременном применении антигистаминных препаратов.
  – Средней степени тяжести (например, экзематозный дерматит, токсико-аллергический миокардит, лихорадка, гипокалиемия) — необходимы коррекция терапии, отмена препарата и проведение специфического лечения, например глюкокортикоидами (по 20–40 мг/сут в течение 4–5 дней в стационарных условиях).
  – Тяжёлая степень — состояния, представляющие угрозу для жизни или продлевающие нахождение пациента в стационаре (например, анафилактический шок, эксфолиативный дерматит). Необходимы отмена препарата и лекарственная терапия осложнений (например, назначение глюкокортикоидов, иммуномодуляторов, антигистаминных препаратов).
- Клиническая классификация:
  – Общие реакции (например, анафилактический шок, отёк Квинке, геморрагический синдром).

– Поражения кожи и слизистых оболочек (например, синдром Лайелла).
– Поражение органов дыхания (например, бронхиальная астма, аллергический плеврит и пневмония, отёк лёгких).
– Поражения сердца (например, нарушения проводимости, токсический миокардит).

• Одна из наиболее распространённых классификаций, учитывающая механизм и время развития, а также клинические особенности побочных эффектов:
– Тип A — прогнозируемые эффекты.
♦ Первично токсические реакции, или передозировка ЛС (например, развитие печёночной недостаточности при назначении высоких доз парацетамола).
♦ Собственно побочные эффекты (например, седативное действие антигистаминных препаратов).
♦ Вторичные эффекты (например, диарея вследствие дисбактериоза при приёме антибиотиков).
♦ Лекарственное взаимодействие (например, токсическое действие теофиллина при его сочетании с эритромицином).
– Тип B — непрогнозируемые эффекты.
♦ Индивидуальная непереносимость ЛС — нежелательный эффект, вызванный их фармакологическим действием в терапевтических или субтерапевтических дозах (например, шум в ушах при приёме ацетилсалициловой кислоты).
♦ Идиосинкразия (например, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, вызванная приёмом антиоксидантов).
♦ Гиперчувствительность, или аллергия (например, анафилаксия при приёме пенициллинов).
♦ Псевдоаллергические реакции — реакции, внешними проявлениями сходные с аллергическими, однако не имеющие иммунного характера (например, при введении рентгеноконтрастных веществ).
– Тип C — реакции при длительном применении ЛС (например, зависимость от бензодиазепиновых транквилизаторов, нефропатия при приёме анальгина, вторичная надпочечниковая недостаточность при применении системных глюкокортикоидов).
– Тип D — отсроченные (отдалённые) эффекты (например, тератогенность, канцерогенность).
– Тип E — непредсказуемая неэффективность лечения.

Авторами предложена этиопатогенетическая классификация побочного действия ЛС.

1. Токсические эффекты.

1.1. Абсолютное увеличение концентраций ЛС в крови — при их передозировке.

1.2. Относительное увеличение концентраций ЛС в крови.

- ♦ Вследствие генетически обусловленных изменений фармакокинетики или фармакодинамики ЛС.
- ♦ Вследствие не обусловленных генетически изменений фармакокинетики (например, при нарушениях функций печени, почек, щитовидной железы) и фармакодинамики (например, при изменении чувствительности β-адренорецепторов, связанном с длительным применением ингаляционных β-адреномиметиков) ЛС.

1.3. Отдалённые эффекты без существенного изменения концентрации ЛС (например, тератогенное и канцерогенное действия).

2. Эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС.

2.1. Прямые неблагоприятные фармакодинамические эффекты (например, ульцерогенный эффект НПВС и глюкокортикоидов, ортостатические реакции на ганглиоблокаторы).

2.2. Опосредованные неблагоприятные фармакодинамические эффекты.

- ♦ Суперинфекция и дисбактериоз (например, при применении антибактериальных средств).
- ♦ Бактериолиз (реакция Яриша–Херксхаймера) при назначении антибиотиков.
- ♦ Синдром отмены (например, развитие тяжёлых гипертонических кризов при резкой отмене клофелина).
- ♦ Лекарственная зависимость.

3. Истинно аллергические реакции.

3.1. Медиаторный или реагиновый тип.

3.2. Цитотоксический тип.

3.3. Иммунокомплексный тип.

3.4. Гиперчувствительность замедленного типа.

4. Псевдоаллергические реакции (например, обострение бронхиальной астмы вследствие высвобождения гистамина при применении холиномиметических средств).

5. Идиосинкразия — генетически обусловленная, извращённая реакция на первое введение ЛС.

6. Психогенные эффекты (например, головная боль, потливость).

7. Ятрогенные эффекты (например, при полипрагмазии, неправильном введении лекарственных препаратов).

Токсические эффекты

Передозировка ЛС может быть связана с разными причинами.

- Одна из причин абсолютной передозировки ЛС — рекомендуемые дозы препаратов ориентированы на человека с массой тела 60–70 кг, что не учитывают при их назначении пациенту со значительно меньшей массой. Проявления интоксикации в этом случае прямо связаны с фармакологическими свойствами препарата.
- Осознанное применение больших доз ЛС, например парентериальное введение высоких доз бензилпенициллина (более 200 млн ЕД/сут) при сепсисе.
  - Риск развития токсических побочных эффектов особенно высок при введении препаратов с низким терапевтическим индексом, например стрептомицина, канамицина, варфарина, инсулина, дигоксина, теофиллина, фенитоина, карбамазепина.
- Генетически обусловленные особенности фармакокинетики ЛС. В этом случае токсические эффекты могут развиться при применении средних терапевтических доз препаратов. Например, развитие псевдоволчаночного нефрита при приёме прокаинамида или гидралазина у пациентов с низкой скоростью ацетилирования. Генетические изменения, приводящие к повышению концентрации препаратов в плазме крови, можно выявить при изучении активности изоферментов цитохромов P450 в печени, кишечнике и лёгких.
- Наличие сопутствующих заболеваний. Например, при заболеваниях печени снижается интенсивность метаболизма препаратов (в частности, противоаритмических), уменьшается содержание альбуминов в крови и, соответственно, возрастает токсичность препаратов, интенсивно связывающихся с белками плазмы крови; заболевания почек способствуют замедлению выведения из организма строфантина, коргликона.
- Увеличение абсорбции ЛС. Например, приём нифедипина на «пустой» желудок способствует быстрому всасыванию препарата и дос-

тижению пиковой концентрации в плазме крови, что проявляется головной болью и покраснением кожи.

- Лекарственное взаимодействие (см. главу «Взаимодействие лекарственных средств»).
- Изменение чувствительности молекул-мишеней к ЛС. Например, повышение чувствительности миокарда к адреналину при наркозе фторотаном, приводящее к аритмиям.
- Специфическая токсичность ЛС в отношении того или иного органа или одновременно нескольких органов и систем, например, дозозависимая нефро-, ото-, нейротоксичность антибиотиков-аминогликозидов, тератогенность и канцерогенность.
  - Тератогенность может проявляться угнетением репродуктивной функции, нарушениями эмбриогенеза, медикаментозной фетопатией и т.д. Выделяют хромосомные, моногенные наследственные, полигенные мультифакторные и экзогенные нарушения. ЛС вызывают две последние формы нарушений, составляющих приблизительно 80% всей тератогенной патологии. Лекарственные препараты могут оказывать прямое эмбриотоксическое действие, нарушать метаболизм фолиевой кислоты и гормонов. Тератогенное действие оказывают антагонисты витаминов и аминокислот, гормоны (андрогены, прогестерон, АКТГ, глюкокортикоиды), антимитотические средства (колхицин), антибиотики (тетрациклин, стрептомицин), противоопухолевые препараты (например, меркаптопурин), препараты йода, фенилин, хлорпромазин, барбитураты, алкалоиды спорыньи. Воздействие тератогенных веществ на этапах органогенеза приводит к развитию эмбриопатии, а на поздних стадиях развития — к ранней (гистологической и функциональной незрелости органов, вызывающей гибель плода) или поздней (поражение нормально заложенных и развившихся органов) фетопатии. Следовательно, применение тератогенных веществ в первые 2 недели беременности приводит к преждевременному её прерыванию, а в последующие сроки — к нарушению развития внутренних органов.
  - Сведения о канцерогенном действии ЛС противоречивы. Например, считают, что приём иммунодепрессантов повышает риск развития лимфомы, саркомы, рака кожи, губ. К ЛС, способствующим развитию неоплазий, относят препараты, содержащие радиоизотопы (например, фосфора), цитостатики (циклофосфамид) и др.

– Результаты экспериментального изучения тератогенного и канцерогенного действий ЛС у животных не позволяют точно оценить риск их развития у человека.

Побочные эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами лекарственных средств

Побочные эффекты ЛС при применении в терапевтических дозах в большинстве случаев обусловлены их фармакологическими свойствами. Например, трициклические антидепрессанты могут вызвать головную боль, тошноту, сухость во рту и нарушения зрения, цитостатики вызывают нарушения кроветворения, атропин, применяемый для лечения брадикардии, вызывает сухость во рту, расширение зрачков, повышение внутриглазного давления, замедление моторики кишечника, β-адреноблокаторы — быструю утомляемость, сексуальную дисфункцию, бронхоспазм.

Основные фармакологические эффекты препаратов могут вызвать опосредованные биологические реакции, например, дисбактериоз, суперинфекцию, возникновение устойчивых штаммов возбудителей, бактериолиз, угнетение иммунных процессов.

- Дисбактериоз — количественное и качественное изменение состава микрофлоры ЖКТ, вызванное применением антимикробных препаратов. Восстановление состава микрофлоры кишечника иногда происходит после прекращения приёма препарата, вызвавшего его нарушение, однако, возможно и стойкое нарушение функций ЖКТ с нарушениями белкового обмена, всасывания ионов кальция, железа, развитие гиповитаминоза (особенно витаминов группы В).
- Суперинфекция — возникновение и интенсивное развитие условнопатогенных микроорганизмов вследствие подавления жизнедеятельности нормальной микрофлоры. Это осложнение могут вызвать, например, антибиотики или иммунодепрессанты. Суперинфекции могут быть эндогенными (обычно вызванные стафилококками, синегнойной и кишечной палочками, протеем) и экзогенными (обусловленные вторичным инфицированием новым возбудителем или устойчивым штаммом микроорганизмов, вызвавших первичное заболевание, например развитие кандидамикоза или аспергиллёза. При суперинфекции обычно поражается слизистая оболочка кишечника, реже развиваются висцеральные формы с атипичной клиничес-

кой картиной (например, кандидамикоз лёгких проявляется интерстициальной пневмонией с затяжным течением, трудно диагностируемой рентгенологически).

- Бактериолиз (реакция Яриша–Херксхаймера) может развиться при применении бактерицидных антимикробных препаратов в больших дозах. Клиническая симптоматика характеризуется быстрым ухудшением общего состояния пациента или кратковременным нарастанием симптомов соответствующей патологии в связи с быстрым распадом микробных клеток (сальмонелл, спирохет, кишечной и синегнойной палочек, протея) и высвобождением большого количества эндотоксинов.
- Угнетение иммунных процессов, вызываемое антибактериальными препаратами (например, левомицетином), зависит от их дозы, способа введения и длительности применения.
- Синдром отмены, как правило, развивается при внезапном прекращении приёма некоторых ЛС, например, отмена хинидина может привести к тяжёлым аритмиям, антиангинальных препаратов — к приступу стенокардии, антикоагулянтов — к тромбоэмболическим осложнениям.

Аллергические реакции

Аллергические реакции (составляют от 20 до 70% всех побочных эффектов) — изменённый иммунный ответ, проявляющийся в развитии специфической гиперчувствительности организма к аллергенам в результате предшествовавшего контакта. Они, как правило, не развиваются при первом приёме ЛС (за исключением перекрёстных аллергических реакций на ЛС, которые пациент принимал ранее).

Аллергены подразделяют на экзогенные и эндогенные.

- Экзогенные аллергены делятся:
  - По пути проникновения в организм — на контактные, ингаляционные, алиментарные, парентеральные.
  - По происхождению — на бытовые (например, домашняя пыль), эпидермальные (например, эпидермис, пух, перхоть, шерсть домашних животных), пыльцевые (пыльца деревьев, трав), химические вещества (например, косметические средства, красители, растворители), ЛС (например, антибиотики, сульфаниламиды, вакцины, витамины), пищевые и бактериальные.
- Эндогенные аллергены образуются в организме под воздействием различных факторов.

Аллергические реакции имеют фазовое течение (периоды сенсибилизации, разрешения и десенсибилизации).

- Сенсибилизация развивается в течение нескольких дней (от момента первичного попадания аллергена до формирования иммунной реакции) и сохраняется значительное время, длительность которого определяют природа аллергена, его доза, путь проникновения в организм, длительность воздействия, а также состояние иммунной системы организма.
- Стадия разрешения развивается либо на повторное попадание аллергена, либо на аллерген, сохраняющийся в организме более 2 нед. Она может быть немедленного (от нескольких секунд до 6 ч) и замедленного (в течение 24–48 ч) типа.
- При десенсибилизации реактивность организма может возвратиться к исходному состоянию спонтанно при устранении воздействия аллергена либо после курсов введения аллергена в микродозах.

Риск развития лекарственной аллергии повышают полипрагмазия, длительное применение ЛС, наследственная предрасположенность, а также сопутствующие заболевания (например, бронхиальная астма, поллиноз, грибковые поражения).

Аллергические реакции могут вызвать любые ЛС (полноценные аллергены, например вакцины, сыворотки, инсулин, или приобретающие антигенные свойства после связи с белками). ЛС может стать аллергеном в результате трансформации при хранении, а также после биотрансформации (например, витамины группы В, фенотиазины). Высокой антигенной активностью обладают ЛС, содержащие NH^{2-}-группы и Cl^{-}, связанные с бензольным кольцом (например, прокаин, синтомицин). Риск развития лекарственной аллергии при пероральном приёме препарата ниже, чем при других путях введения, и максимален при внутривенном применении.

В зависимости от механизмов, участвующих в реализации аллергических реакций, выделяют следующие их типы.

- Реакция типа I (реакции немедленного типа, атопические, анафилактические). На Аг вырабатываются АТ (IgE), вызывающие активацию тучных клеток или базофилов. При повторном попадании аллергена в организм наступает стадия разрешения, протекающая в 3 фазы: иммунологическая (образование комплекса аллергена с фиксированным на базофилах и тучных клетках IgE и изменение свойств клеточных мембран), биохимическая (дегрануляция тучных клеток и базофилов с высвобождением медиаторов аллергии,

главным образом, гистамина) и патофизиологическая (характеризуется развитием как местных патологических процессов, например воспаления, повышения проницаемости сосудистых стенок, расстройств регионарного кровообращения, гипоксии, тромбоза микрососудов, отёка тканей, так и генерализованными расстройствами жизнедеятельности организма). Примеры реакций типа I — поллинозы, экзогенная бронхиальная астма, анафилактический шок, крапивница, дерматит. К этому же типу относят псевдоаллергические реакции (развиваются без видимого периода сенсибилизации после попадания в организм различных агентов, в т.ч. ЛС).

– Анафилаксия характеризируется развитием беспокойства, головокружения, резким падением артериального давления (АД), удушьем, резкими болями в животе, тошнотой и рвотой, непроизвольными мочеиспусканием и дефекацией, а также судорогами, потерей сознания при развитии анафилактического шока.
– Атопия развивается при наследственной предрасположенности и проявляется бронхиальной астмой, крапивницей, поллинозом (аллергическим ринитом, обычно развивающимся на пыльцевые аллергены), ангионевротическим отёком или детской экземой (развивается на пищевые аллергены).
– ЛС с высоким риском развития анафилактической или анафилактоидной реакции и механизмы их развития представлены в табл. 4-1.

• Реакция типа II (цитотоксическая). АТ (обычно IgG или IgM) направлены против Аг, находящихся на поверхности собственных клеток организма и являющихся изменёнными в результате повреждения бактериями, вирусами, лекарственными препаратами, белковыми компонентами клеточной мембраны или неклеточными структурами, например, печени, миелина, базальной мембраны клубочков почек, коллагена. Это приводит к фагоцитозу, активации клеток-киллеров или опосредованному системой комплемента лизису клеток. Примеры клинических проявлений реакций гиперчувствительности типа II — поражения крови (иммунные цитопении, например «лекарственные» эритро-, лейко-, тромбоцитопении), аллергические или инфекционно-аллергические формы нефрита, миокардита и т.д.

– К ЛС, вызывающим реакции данного типа, относят метилдопу, хинидин, фенацетин, салицилаты, сульфаниламиды, цефалоспорины, пенициллины.

Таблица 4-1. ЛС с высоким риском развития анафилактической или анафилактоидной реакции и механизмы их развития

Механизм развития	ЛС
IgE-опосредованный	Пенициллины
	Цефалоспорины
	Альбумин
	Адъюванты к лекарственным веществам
	Бензодиазепины
Активация системы комплемента	Рентгеноконтрастные вещества
	Декстраны
	Протамина сульфат
Гистаминолибераторный	Декстраны
	Рентгеноконтрастные вещества
	Альбумин
	Маннитол
	Морфин
	Полимиксин В
	Тиопентал натрия
	Протамина сульфат
	Тубокурарина хлорид
Иные механизмы	Белки плазмы крови
	Местные анестетики (например, прокаин)
	НПВС

– Цитотоксический тип реакции лежит в основе патогенеза лекарственной волчанки, развивающейся при применении прокаинамида, гидралазина, хлорпромазина, изониазида, метилдопы, пеницилламина. Клинические проявления (лихорадка, снижение массы тела, поражение опорно-двигательного аппарата, лёгких и плевры, почек, печени, сосудов, крови) развиваются обычно через 1 год после начала лечения перечисленными выше препаратами и исчезают самопроизвольно в течение 4–6 нед после отмены.

• Реакция типа III (иммунокомплексная) опосредована образованием комплексов Аг с соответствующим АТ, имеющих критические размеры. Не удаляемые из кровотока комплексы задерживаются в капил-

лярах тканей организма, где активируют систему комплемента (особенно фракций С3а, С4а и С5а) и вызывают повышение проницаемости сосудов и хемотаксис нейтрофилов, что с одновременной активацией кининовой системы, высвобождением активных аминов и повышением агрегации тромбоцитов приводит к развитию системного васкулита с микротромбозами, дерматита, альвеолита. Клинические примеры болезней иммунных комплексов: сывороточная болезнь (после введения чужеродных белков или лекарственных препаратов), системная красная волчанка (СКВ), гломерулонефрит, альвеолиты, ревматоидный артрит.

– К ЛС, вызывающим этот тип реакции, относят НПВС, ретинол, изониазид, метотрексат, хинидин, пенициллины.

- Реакция типа IV (гиперчувствительность замедленного типа) представляет клеточный иммунный ответ. Она развивается на гаптены, микробные и лекарственные аллергены, изменённые клетки организма. ГЗТ протекает в несколько фаз: вначале происходит сенсибилизация организма с образованием большого количества Т-лимфоцитов (эффекторов и киллеров), через 24–48 ч разивается фаза разрешения, когда сенсибилизированные Т-лимфоциты распознают Аг и выделяют лимфокины, что приводит к развитию воспалительной реакции. Клеточно-опосредованные реакции лежат в основе кореподобной сыпи и контактного аллергического дерматита. Лекарственные аллергические побочные эффекты проявляются самыми разнообразными формами дерматопатологии — от эритемы на месте введения препарата и фиксированной лекарственной сыпи до генерализованной папулёзной или везикулёзной сыпи. Наиболее часто развитие этих синдромов вызывают сульфаниламиды, противосудорожные средства, НПВС, аллопуринол, вакцины и сыворотки. Выделяют особые формы аллергических кожных реакций, например синдром Лайелла и синдром Стивенса–Джонсона (тяжёлая форма экссудативной полиморфной эритемы).

Частоту сенсибилизации организма к лекарственным препаратам значительно повышают их высокие дозы, частая кратность применения, различные добавки (эмульгаторы, растворители), использование препаратов пролонгированного действия. Факторы, предрасполагающие к развитию аллергических реакций: переходный возраст, беременность, менструации, климакс, воздействие солнечной радиации, эмоциональные стрессы. Доказана также генетическая предрасположенность, маркёрами лекарственной аллергии служат Аг HLA-

B40, Cw1, а также гаплотипы A2B40 и A3B40 (например, у лиц с фенотипом HLA-Cw3, гаплотипом A2B17 повышен риск развития аллергии на антибиотики, а наличие HLA-D7, гаплотипа A9B7 в фенотипе ассоциируется с развитием поливалентной лекарственной непереносимости).

У 78–80% пациентов лекарственная аллергия заканчивается выздоровлением, а в 10–12% случаев она принимает хроническое течение в виде атопической бронхиальной астмы, рецидивирующего агранулоцитоза, лекарственного гепатита и интерстициального нефрита. В 0,005% случаев возможен летальный исход, наиболее частые причины которого — анафилактический шок, агранулоцитоз, геморрагический энцефалит, миокардит, апластические анемии.

Псевдоаллергические реакции

Псевдоаллергические реакции клиническими проявлениями могут иметь сходство с аллергическими, однако, их развитие не связано с изменениями иммунной системы. В их патогенезе основное значение имеет высвобождение тучными клетками гистамина, либерина и других медиаторов аллергии на фоне дефицита C1 компонента комплемента. ЛС, вызывающие псевдоаллергические реакции, — йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, миорелаксанты (тубокурарин), опиоиды, некоторые антибактериальные средства (ванкомицин, полимиксин B), десфероксамин.

Выраженность псевдоаллергических реакций зависит от дозы ЛС. Клинически реакции могут проявляться в виде крапивницы, гиперемии и кожного зуда (в т.ч. на месте введения), головной боли, снижения АД. Метилдопа, фентоламин, препараты раувольфии могут вызвать отёк и гиперемию слизистой оболочки носа, приём НПВС у пациентов с аспириновой триадой — бронхоспазм.

Идиосинкразия

Это генетически обусловленная извращённая реакция на определённый лекарственный препарат, проявляющаяся повышенной чувствительностью к нему и сильным и/или длительным эффектом и связанная с генетически детерминированными дефектами ферментативных систем. Примером таких реакций может служить развитие гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, принимающих сульфаниламиды,

фуразолидон, хлорамфеникол, ацетилсалициловую кислоту, или метгемоглобинемии у больных с дефицитом метгемоглобин-редуктазы при приёме нитратов. К идиосинкразии можно отнести почечную экскрецию пуринов при лечении подагры у пациентов с дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибоксил-трансферазы и развитие приступа печёночной порфирии вследствие индукции синтетазы аминолевулиновой кислоты барбитуратами. С наследственной недостаточностью холинэстеразы сыворотки крови связано удлинение действия дитилина до 2–3 ч.

Лекарственная зависимость

Под лекарственной зависимостью понимают психическое и (иногда) физическое состояние, характеризующееся поведенческими и другими реакциями, которые всегда включают настоятельную потребность в постоянном или периодическом приёме определённых ЛС для того, чтобы испытать его действие на психику или избежать неприятных симптомов, возникающих без приёма этого ЛС. Лекарственная зависимость может развиться к одному или нескольким ЛС. Характерно одновременное развитие толерантности.

- Синдром психической зависимости — состояние организма, характеризующееся патогической потребностью в приёме какого-либо психотропного вещества с тем, чтобы избежать нарушений психики или дискомфорта, возникающих при прекращении применения. Этот синдром протекает без явлений абстиненции.
- Синдром физической зависимости — состояние, характеризующееся развитием абстиненции при прекращении приёма ЛС или после введения его антагонистов. Характерен, в первую очередь, для ЛС, обладающих наркотическим эффектом.

Диагностика побочных действий лекарственных средств

Для диагностики побочного действия ЛС предлагают следующее.

- Установление факта приёма пациентом ЛС (в т.ч. препаратов безрецептурного отпуска, фитопрепаратов).
- Установление связи между побочным эффектом и применением ЛС по следующим показателям.
  - Время приёма препарата и появления побочной реакции.

– Соответствие типа побочной реакции фармакологическому действию препарата.
– Частота появления данного побочного эффекта в популяции, в т.ч. и от предполагаемого ЛС.
– Концентрация подозреваемого ЛС в плазме крови.
– Реакция на провокационные тесты с подозреваемым ЛС (сначала отмена ЛС, затем его повторное назначение).
– Реакция на кожные тесты (информативны при реакциях немедленного типа на полипептиды, например антилимфоцитарный глобулин, инсулин, стрептокиназу, менее информативны при применении низкомолекулярных веществ, например пенициллинов). Положительный результат свидетельствует о наличии специфических IgE, отрицательный результат — либо об их отсутствии, либо о неспецифичности тестового реагента.
– Результаты контактного теста.
– Результаты биопсии кожи при кожной сыпи неясной этиологии (иногда).

• Проведение диагностических тестов.
– Общие лабораторные тесты при органоспецифичных поражениях (например, активность трансаминаз сыворотки крови при поражении печени).
– Биохимические и иммунологические маркёры активизации иммунобиологических путей.
♦ Определение концентрации общего гемолитического компонента и антинуклеарных АТ при лекарственной волчанке.
♦ Определение метаболитов гистамина в моче при анафилаксии.
♦ Определение концентрации триптазы (маркёра активизации тучных клеток). Повышение содержания α-формы свидетельствует о повышении количества тучных клеток, а β-формы — об их активации при анафилактоидных и анафилактических реакциях. Кровь для исследования рекомендовано брать в течение 1–2 ч от начала анафилаксии. Нормальные показатели концентрации триптазы — менее 1 мкг/л, повышение концентрации более 1 мкг/л свидетельствует об активизации тучных клеток, более 5 мкг/л — о системной анафилаксии.
♦ Тест трансформации лимфоцитов.

Следует отметить, что не существует тестов, способных однозначно подтвердить или опровергнуть побочную реакцию на ЛС.

Лечение побочных эффектов лекарственных средств

При развитии лекарственных побочных реакций следует отменить вызвавший их препарат или снизить его дозу, а также провести десенсибилизацию и симптоматическую терапию.

С целью уменьшения риска развития побочного действия ЛС следует учитывать следующее.

- Принадлежность ЛС к фармакологической группе, что определяет все возможные фармакологические эффекты.
- Возраст и антропометрические характеристики пациента.
- Функциональное состояние органов и систем организма, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику ЛС.
- Наличие сопутствующих заболеваний.
- Образ жизни (при интенсивной физической нагрузке скорость выведения ЛС повышена), характер питания (у вегетарианцев скорость биотрансформации ЛС снижена), вредные привычки (курение способствует ускорению метаболизма некоторых ЛС).

ГЛАВА 5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Взаимодействие ЛС — изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС, ксенобиотиками, пищей, алкоголем и курением. Клинически значимы взаимодействия ЛС, приводящие к изменению эффективности и/или безопасности фармакотерапии.

- На взаимодействии ЛС, повышающем эффективность и/или безопасность фармакотерапии, основано рациональное комбинирование ЛС. Примеры рациональных комбинаций ЛС приведены в табл. 5-1.

Таблица 5-1. Примеры рациональных комбинаций ЛС

Комбинация ЛС	Результат взаимодействия	Примечание
1	2	3
Комбинации ЛС, повышающие эффективность фармакотерапии		
Ампициллин + оксациллин	Расширение широты противомикробного действия	Выпускают комбинированный препарат ампициллин+оксациллин (например, ампиокс)
Ингибитор АПФ + тиазидный диуретик	Повышение эффективности антигипертензивной терапии	Выпускают комбинированный препарат каптоприл+гидрохлоротиазид (капозид)
β-Адреноблокатор + дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов	Повышение эффективности антигипертензивной и антиангинальной терапии	
Ненаркотический анальгетик + прокинетик	Усиление и ускорение наступления анальгетического эффекта	Комбинация ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида рекомендована при приступах мигрени

Окончание табл. 5-1

1	2	3
Железа сульфат + аскорбиновая кислота	Усиление всасывания железа и повышение эффективности терапии железодефицитной анемии	Выпускают комбинированный препарат железа сульфат + аскорбиновая кислота (например, ферроплекс)
Комбинации ЛС, повышающие безопасность фармакотерапии		
Тиазидный диуретик + калийсберегающий диуретик	Предупреждение развития гипокалиемии	Выпускают комбинированный препарат гидрохлоротиазид + амилорид (модуретик)
НПВС + синтетический аналог простагландина Е	Уменьшение риска ульцерогенного действия НПВС	Комбинированный препарат артротек содержит диклофенак натрия и мизопростол
Леводопа + ингибитор ДОФА-декарбоксилазы	Уменьшение частоты и выраженности нежелательных лекарственных реакций, связанных с образованием дофамина в периферических тканях (ортостатическая гипотензия, нарушения сердечного ритма и др.)	Выпускают комбинированный леводопа + карбидопа (например, синемет)
β-Адреномиметик + верапамил	Уменьшение выраженности тахикардии	
Цитостатик + противорвотное средство	Уменьшение тошноты и рвоты	Трописетрон улучшает переносимость химиотерапии

- Нерациональные комбинации ЛС снижают эффективность фармакотерапии. Например, НПВС снижают эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.
- Потенциально опасные комбинации ЛС — взаимодействия ЛС, приводящие к снижению безопасности фармакотерапии. Эти комбинации могут привести к развитию тяжёлых нежелательных лекарственных реакций, представляющих угрозу для жизни больного или увеличивающих расходы на их лечение (составляют 50% затрат на терапию всех лекарственных осложнений).

Различают фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС.

- Фармакокинетическое взаимодействие — влияние одного ЛС на фармакокинетику другого. Результат взаимодействия — изменение концентрации ЛС в плазме крови и, следовательно, в области молекул-мишеней.
- Фармакодинамическое взаимодействие — влияние одного ЛС на процесс возникновения и реализации фармакологического эффекта другого ЛС (концентрация ЛС в плазме может не изменяться).

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может происходить на уровне их всасывания, распределения, метаболизма и выведения.

Взаимодействие при всасывании

Этот вид взаимодействия ЛС может приводить к уменьшению или увеличению их всасывания в (ЖКТ. Взаимодействие ЛС при всасывании развивается при их одновременном приёме или при интервале между приёмами ЛС менее 2 ч (если он превышает 4 ч, взаимодействие практически отсутствует), поэтому его можно избежать, если между приёмами ЛС делать интервал не менее 4 ч. Взаимодействие при всасывании особенно значимо для ЛС с коротким $T_{1/2}$ (менее 12 ч), а также для ЛС, для развития фармакологических эффектов которых необходимо быстрое достижение максимальной терапевтической концентрации в крови (например, снотворных, ненаркотических анальгетиков), так как даже при незначительном торможении их всасывания достигаются лишь субтерапевтические концентрации в крови и, следовательно, не развивается необходимый эффект. Изменение всасывания практически не влияет на биодоступность ЛС с $T_{1/2}$ более 12 ч.

Изменение всасывания в ЖКТ одних ЛС под действием других происходит в результате образования хелатных соединений и комплексов, изменения pH желудочного содержимого, влияния на нормальную микрофлору кишечника, повреждения слизистой оболочки кишечника, изменения моторной функции ЖКТ или содержания гликопротеина P.

- Образование комплексов и хелатных соединений, не всасывающихся в ЖКТ (например, при приёме активированного угля или антацидов).
  - Назначение активированного угля — неотъемлемый компонент терапии отравлений ЛС (барбитуратами, бензодиазепинами и др.).
  - Сочетание фторхинолонов (например, ципрофлоксацина, левофлоксацина) с антацидами или сукральфатом снижает эффективность антибактериальной терапии в результате образования в ЖКТ не всасывающихся хелатных соединений фторхинолонов с ионами магния, алюминия, кальция или с сукральфатом.
  - Тетрациклин образует в ЖКТ не всасывающиеся хелатные соединения с ионами алюминия, кальция, цинка, магния, висмута или железа, поэтому его всасывание уменьшается при сочетании с антацидами, препаратами висмута, а также продуктами питания, содержащими кальций, например молочными продуктами, а при сочетании с препаратами железа приводит к снижению эффективности как антибактериальной терапии, так и лечения железодефицитной анемии.
- Изменение pH желудочного содержимого. Поскольку неионизированные ЛС всасываются в ЖКТ лучше ионизированных, повышение pH желудочного содержимого уменьшает всасывание слабых кислот (повышает их ионизацию) и улучшает всасывание слабых оснований.
  - Антациды, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса тормозят всасывание слабых кислот, например кетоконазола и других противогрибковых препаратов — производных азола, непрямых антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, дигоксина, сульфаниламидов, нитрофуранов, барбитуратов (практически полностью препятствуют развитию снотворного действия).
  - Повышение pH желудочного содержимого (например, при приёме антацидов) приводит к увеличению всасывания ЛС — слабых оснований. Так, приблизительно на 25% увеличивается всасывание глибутида (повышается вероятность развития гипогликемии), ускоряется растворение оболочки кишечно-растворимых таблеток (всасывание начинается до их поступления в тонкую кишку).
- Изменение состояния нормальной микрофлоры ЖКТ. Нормальная микрофлора ЖКТ принимает активное участие во всасывании некоторых ЛС (например, дигоксина, эстрогенов), поэтому антибак-

териальные ЛС, особенно широкого спектра действия, подавляя нормальную микрофлору ЖКТ, могут изменять всасывание ЛС.

– При приёме внутрь 10% дозы дигоксина метаболизируется до неактивных метаболитов представителем нормальной микрофлоры кишечника *Eubacterium lentum*. Сочетание препарата с эритромицином приводит к повышению концентрации первого в крови, что может сопровождаться развитием нежелательных лекарственных реакций вплоть до гликозидной интоксикации.

– При сочетании с антибиотиками широкого спектра действия снижается эффективность пероральных контрацептивов, так как этинилэстрадиол (компонент комбинированных гормональных контрацептивов) после всасывания в печени подвергается конъюгации, затем конъюгаты с жёлчью поступают в кишечник, где с участием ферментов нормальной микрофлоры гидролизуются до этинилэстрадиола, который затем вновь всасывается. Подавление нормальной микрофлоры кишечника приводит к нарушению кишечно-печёночной рециркуляции этинилэстрадиола.

• Повреждение слизистой оболочки кишечника тормозит всасывание некоторых ЛС.

– Цитостатики (например, циклофосфамид, винкристин) могут угнетать всасывание дигоксина и снижать его эффективность.

– Повреждение слизистой оболочки кишечника — причина нарушения всасывания препаратов железа, цианокобаламина, фолиевой кислоты при их сочетании, например, с полимиксинами, тетрациклинами, неомицином.

• Изменение моторики ЖКТ может приводить либо к ускорению, либо к замедлению всасывания ЛС.

– Увеличение скорости опорожнения желудка при приёме прокинетиков (например, метоклопрамида, домперидона) обычно увеличивает скорость всасывания быстро всасывающихся ЛС (например, этанола, парацетамола, тетрациклина, диазепама, циклоспорина, пропроналола), поскольку ЛС быстрее поступает в тонкую кишку с большой поверхностью всасывания, что может привести к быстрому развитию как терапевтического эффекта (например, аналгезирующего действия ненаркотических анальгетиков, быстрее достигающих тонкой кишки, где происходит их всасывание), так и желательных лекарственных реакций. Однако прокинетики уменьшают всасывание медленно всасывающихся ЛС (например, дигоксина, циметидина).

– При стимуляции сокращений кишечника (например, слабительными средствами) всасывание и биодоступность многих ЛС снижается.

– При удлинении времени прохождения ЛС по ЖКТ при приёме, например, антихолинергических ЛС, наркотических анальгетиков, блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов, производных фентиазина может увеличиться всасывание и биодоступность ЛС (например, сердечных гликозидов, препаратов железа) и, следовательно, повыситься риск развития нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, ЛС, замедляющие моторику ЖКТ, способствуют более длительному контакту ЛС с местнораздражающим действием (например, ацетилсалициловой кислоты) со слизистой оболочкой желудка и способствуют развитию их ульцерогенного дейтсвия).

- Влияние на активность гликопротеина Р. Гликопротеин Р представляет собой АТФ-зависимый белок-переносчик, локализованный на мембране клеток слизистой оболочки кишечника и участвующий в выведении из них некоторых ЛС (его субстратов) в просвет кишечника. [Гликопротеин Р также располагается на мембране гепатоцитов, в структурах гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), опухолевых клетках и т.д.] Концентрация в крови субстратов гликопротеина Р при сочетании с его ингибиторами может повыситься, что может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций. Так, хинидин — сильный ингибитор гликопротеина Р, способствует повышению концентрации его субстрата дигоксина и, соответственно, повышает риск развития побочных эффектов последнего при комбинированном применении (вплоть до дигиталисной интоксикации). Субстраты и ингибиторы гликопротеина Р представлены в табл. 5-2.

Таблица 5-2. Субстраты и ингибиторы гликопротеина Р

Субстраты гликопротеина Р		
Винбластин	Домперидон	Рифампицин
Винкристин	Ингибиторы	Хинидин
Гидрокортизон	ВИЧ-протеиназы	Циклоспорин
Дексаметазон	Колхицин	Эритромицин
Дигоксин	Ловастатин	Этопозид
Доксорубицин	Лоперамид	
	Ондансетрон	

Окончание табл. 5-2

Ингибиторы гликопротеина Р		
Верапамил	Мидазолам	Хинидин
Ингибиторы ВИЧ-протеиназы	Тамоксифен	Циклоспорин
Кетоконазол		

Взаимодействие при распределении

Распределение ЛС зависит от степени кровоснабжения органов и тканей. При хронической сердечной недостаточности в результате снижения почечного кровотока меньшее количество петлевого диуретика достигает точки приложения, и диуретический эффект ослабляется. Применение ЛС с положительным инотропным действием (например, сердечных гликозидов, добутамина) приводит к улучшению кровоснабжения почек и, следовательно, к усилению эффекта петлевых диуретиков.

- Наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие ЛС на уровне связи с белками плазмы крови. Многие ЛС имеют высокое сродство к белкам плазмы крови (ЛС — слабые кислоты связываются с альбуминами, слабые основания — с α_1-кислым гликопротеином). При поступлении в общий кровоток ЛС с более высоким сродством к белкам крови способно вытеснить из связи с ними другое ЛС, что приводит к увеличению концентрации в крови свободной фракции последнего, тем самым усиливая его фармакологическое действие, в т.ч. и нежелательные эффекты. Этот механизм взаимодействия клинически значим, если ЛС характеризуется небольшим объёмом распределения (менее 35 л) и связывается с белками плазмы более чем на 90%.
  - Если ЛС связывается с белками плазмы менее чем на 90%, его вытеснение из связи с ними не приведёт к значимому изменению концентрации в крови свободной фракции ЛС. При объёме распределения, превышающем 35 л, повышение концентрации в крови активной фракции ЛС не имеет клинического значения в связи с перераспределением ЛС в ткани.
  - К ЛС, обладающим высоким сродством к белкам плазмы и небольшим объёмом распределения, относят, например, фенитоин (связь с белком 90%, объём распределения 35 л), толбутамид

(связь с белком 96%, объём распределения 10 л), варфарин (связь с белком 99%, объём распределения 9 л). Например, при вытеснении из связи с белками плазмы непрямых антикоагулянтов сульфаниламидами или фенилбутазоном увеличивается частота развития кровотечений.

Взаимодействие при метаболизме (биотрансформации)

ЛС способны вызывать как повышение активности (индукцию) ферментов метаболизма ЛС, так и её снижение (ингибирование) (см. Приложение, табл.1).

- Индукция ферментов метаболизма ЛС — абсолютное увеличение содержания и/или активности ферментов вследствие применения какого-либо химического соединения, в т.ч. ЛС. Индукции могут подвергаться ферменты как фазы I метаболизма (изоферменты цитохрома P450), так и фазы II (например, УДФ-глюкуронил трансфераза). ЛС, вызывающие индукцию ферментов, липофильны, часто служат субстратами ферментов, ими индуцируемых, имеют, как правило, большой $T_{1/2}$. Интенсивность индукции ферментов метаболизма одним и тем же ЛС у различных индивидуумов варьирует.
  - Основные механизмы индукции следующие.
    - ♦ Непосредственное воздействие индуктора на регуляторную область гена, ответственного за синтез фермента. Этот механизм наиболее характерен для аутоиндукции, т.е. увеличения активности фермента, метаболизирующего ксенобиотик, под действием этого же ксенобиотика, (например, аутоиндукция в отношении цитохромов подсемейства IIB фитонцидом чеснока диалил сульфидом, к типичным аутоиндукторам относят барбитураты).
    - ♦ Стабилизация молекулы изофермента вследствие образования комплекса (например, индукция изофермента цитохрома P450 2E1 этанолом или кетоновыми телами при голодании и сахарном диабете).
    - ♦ Взаимодействие молекулы индуктора со специфическими рецепторами, относящимися к классу белков-регуляторов транскрипции (индукция изоферментов цитохрома P450 1A1, 3A4, 2B6).
  - В результате индукции ферментов метаболизм ЛС — субстратов соответствующих ферментов ускоряется, фармакологическая

активность, как правило, снижается. В клинической практике наиболее широко применяют рифампицин (индуктор изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7) и барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома P450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7).

♦ Индукция ферментов барбитуратами развивается в течение нескольких недель, а рифампицина — быстро (выявляют через 2–4 дня, наиболее выражена через 6–10 дней приёма). Индукция ферментов, вызванная рифампицином и барбитуратами, может приводить к снижению фармакологической эффективности непрямых антикоагулянтов, циклоспорина, глюкокортикоидов, кетоконазола, теофиллина, хинидина, дигитоксина и верапамила, поэтому для получения необходимого действия возникает необходимость в повышении доз перечисленных препаратов. Следует подчеркнуть, что при отмене индуктора ферментов метаболизма ЛС, дозу сочетаемого с ним ЛС следует снизить.

• Ингибирование ферментов метаболизма ЛС — угнетение активности ферментов метаболизма под действием ЛС и ксенобиотиков.

– Основные механизмы ингибирования следующие.

♦ Связывание ЛС (например, циметидина, флуоксетина, омепразола) с геном, регулирующим синтез определённых изоферментов цитохрома P450.

♦ Прямая инактивация изоферментов цитохрома P450 или угнетение взаимодействия цитохрома P450 с НАДФ-Н-цитохром P450 редуктазой (например, флавоноиды).

♦ Метаболическая конкуренция, т.е. ингибирование ЛС с высоким сродством к определённым ферментам (верапамилом, нифедипином, исрадипином, хинидином) метаболизма ЛС с более низким сродством к этим же ферментам.

– Ингибирование ферментов метаболизма ЛС приводит к повышению концентрации в крови ЛС — субстратов ферментов и увеличению их $T_{1/2}$, что может стать причиной развития нежелательных лекарственных реакций. Ингибирование развивается быстрее индукции (выявляют уже через 24 ч после введения препарата). На скорость ингибирования активности фермента влияют доза ингибитора (чем она выше, тем быстрее и сильнее он действует), а также путь введения (при внутривенном введении взаимодействие развивается быстрее). Некоторые ингибиторы в больших дозах угнетают активность одновременно нескольких изоформ

ферментов метаболизма (например, флуконазол в дозе 100 мг/сут угнетает активность изофермента цитохрома P450 2C9, а в дозе 400 мг/сут — и изофермента 3A4).

- Фторхинолоны (ципрофлоксацин и, в меньшей степени, норфлоксацин) ингибируют изофермент цитохрома P450 1A2 (основной фермент, участвующий в метаболизме теофиллина), поэтому *при сочетании этих препаратов концентрация теофиллина* в крови повышается в 4–5 раз, что приводит к усилению его кардиотоксичности. При наличии в молекуле фторхинолонов радикалов в положениях N1 и C7, препятствующих связыванию с цитохромом 1A2, взаимодействие не развивается, поэтому комбинированное применение, например, ломефлоксацина с препаратами теофиллина не противопоказано.
- Сочетание варфарина (субстрат изофермента цитохрома P450 2C9) с сульфаниламидными препаратами (ингибиторами изофермента цитохрома P450 2C9) приводит к усилению антикоагулянтного эффекта и повышению риска развития кровотечений.
- Макролидные антибиотики ингибируют изофермент цитохрома P450 3A4. По ингибирующей способности их можно разделить на три группы (Periti P., 1992): сильные ингибиторы (эритромицин), умеренные ингибиторы (кларитромицин), не влияющие на активность изофермента (азитромицин). При сочетании препаратов первых двух групп с ЛС — субстратами изофермента цитохрома P450 3A4 могут развиться нежелательные лекарственные реакции.

ЛС могут также изменять величину печёночного кровотока, «лимитирующего» метаболизм ЛС с высоким печёночным клиренсом (см. главу «Клиническая фармакокинетика»). ЛС, уменьшающие величину печёночного кровотока, угнетают метаболизм и, соответственно, увеличивают биодоступность других препаратов, характеризующихся эффектом «первого прохождения через печень». Например, β-адреноблокаторы (особенно пропранолол) вызывают через несколько дней применения торможение как собственного метаболизма, так и метаболизма лидокаина, хлорпромазина, верапамила и других ЛС.

Взаимодействие при выведении

Взаимодействие ЛС при выведении может осуществляться вследствие изменения скорости клубочковой фильтрации, канальцевой секреции или канальцевой реабсорбции.

- Изменение скорости клубочковой фильтрации. Сочетание ЛС, снижающих скорость клубочковой фильтрации, с ЛС, выделяющимися преимущественно путём пассивной фильтрации, приводит к повышению концентрации последних в крови и развитию нежелательных лекарственных реакций. Например, фуросемид повышает концентрацию аминогликозидных антибиотиков и повышает риск их нефротоксичности. Аминогликозиды вследствие уменьшения количества функционирующих клубочков могут способствовать накоплению в организме других ЛС, например дигоксина. Дигоксин при сердечной недостаточности по мере достижения компенсации кровообращения и увеличения скорости клубочковой фильтрации способен увеличить выведение фуросемида с соответствующим увеличением его диуретического действия.
- Изменение канальцевой секреции. Некоторые ЛС активно секретируются в проксимальной части канальца нефрона. Конкурируя за активный транспорт при секреции в канальцах нефрона, одно ЛС снижает выведение и повышает содержание в организме другого препарата (табл. 5-3), что может привести к развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий. Например, хинидин, ингибируя канальцевую секрецию дигоксина, повышает его концентрацию в крови в 2 раза, что может привести к кумуляции последнего, а циклоспорин повышает концентрацию в крови этопозида и увеличивает риск возникновения его токсических эффектов (гемато- и нейротоксичности).

Таблица 5-3. Взаимодействие ЛС на уровне канальцевой секреции

Ингибиторы канальцевой секреции	ЛС, канальцевая секреция которых ингибируется
Фенилбутазон Сульфаниламиды Ацетилсалициловая кислота Тиазидные диуретики Индометацин	Пенициллины Зидовудин Индометацин
Верапамил Амиодарон Хинидин	Дигоксин
Диуретики	Соли лития
Ацетилсалициловая кислота НПВС	Метотрексат

- Изменение канальцевой реабсорбции. Реабсорбции подвергаются лишь неионизированные молекулы ЛС. В связи с тем, что на степень ионизации вещества большое влияние оказывает кислотность раствора, колебания pH, вызываемые другими препаратами (например, повышение pH натрия гидрокарбонатом и снижение его аскорбиновой кислотой), могут существенно изменить реабсорбцию ЛС. Так, при кислой реакции мочи возрастает выведение слабых оснований (например, морфина, кодеина), а при щелочной — слабых кислот (ацетазоламида, бутадиона, барбитуратов, сульфаниламидов, салицилатов) (табл. 5-4), что используют на практике для лечения

Таблица 5-4. ЛС, канальцевая реабсорбция которых угнетается при изменениях pH мочи

Снижение pH	Повышение pH
Амфетамин	Аминокислоты
Имипрамин	Барбитураты
Кодеин	Налидиксовая кислота
Морфин	Нитрофурантоин
Прокаин	Салицилаты
Хинин	Сульфаниламиды
Хлорохин	Фенилбутазон

отравлений барбитуратами. При лечении сульфаниламидами для предупреждения развития их побочных эффектов рекомендовано щелочное питьё.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

В звисимости от конечного результата фармакодинамического взаимодействия ЛС различают антагонизм и синергизм.

- Антагонизм — взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или устранению фармакологических эффектов (отдельных или всех) одного или обоих ЛС.
  - Примером клинически значимого антагонистичного взаимодействия служит снижение НПВС (вследствие торможения синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках) эффективности антигипертензивных ЛС (например, ингибиторов АПФ, диуретиков, β-адреноблокаторов).

- Синергизм — однонаправленное действие двух и более ЛС, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем у каждого ЛС в отдельности.
  - В результате синергичного фармакодинамического взаимодействия усиливаются основные и/или побочные эффекты. Например, пропранолол и верапамил оказывают отрицательные инотропное и хронотропное действия, а также угнетают атриовентрикулярную (АВ) проводимость. Поэтому при сочетании этих препаратов фармакологические эффекты усиливаются, что может быть причиной осложнений терапии. Гипогликемическое действие инсулина может значительно усилиться пероральными гипогликемическим средствами — производными сульфонилмочевины, что иногда используют в лечебных целях, но с осторожностью, так как возможно развитие тяжёлой гипогликемии. Комбинированное применение теофиллина с агонистами β_2-адренорецепторов оказывает более сильное бронхорасширяющее действие, чем при монотерапии этими ЛС, однако при этом повышается риск развития нарушений ритма сердца. Изменение кишечной микрофлоры, вызываемое антимикробными средствами, приводит к нарушению синтеза ими витамина K и, тем самым, потенцирует эффект антикоагулянтов непрямого действия.
  - Различают следующие виды синергизма.
    - ♦ Сенситизирующее действие — усиление фармакологического эффекта одного ЛС другим ЛС, самостоятельно не вызывающим этого фармакологического эффекта.
    - ♦ Аддитивное действие — фармакологическое действие комбинации ЛС сильнее, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы.
    - ♦ Суммация действия — эффект комбинации ЛС равен сумме эффектов каждого из компонентов.
    - ♦ Потенцирование — результат комбинации ЛС по выраженности больше суммы эффектов каждого компонента.

В зависимости от механизма взаимодействия антагонизм и синергизм подразделяют на прямой и косвенный (непрямой).

- Прямое фармакодинамическое взаимодействие осуществляется, когда оба ЛС действуют на один и тот же биосубстрат: специфические молекулы-мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.), системы вторичных посредников, транспортные медиаторные системы.
  - Взаимодействие на уровне специфических рецепторов, например β-адреноблокаторов и β-адреномиметиков (например, при пе-

редозировке β-адреноблокаторов применяют β_1-адреномиметик добутамин).

– Взаимодействие на уровне систем вторичных посредников (например, цАМФ, цГМФ). Примером подобного взаимодействия служит комбинация теофиллина (тормозит активность фосфодиэстеразы и повышает в гладкомышечных клетках бронхов содержание цАМФ) и β_2-адреномиметиков (вследствие активации β_2-адренорецепторов повышают активность аденилатциклазы, что также приводит к увеличению содержания цАМФ), оказывающая сильное бронхорасширяющее действие.

– Взаимодействие на уровне медиаторных систем. Например, совместное применение антидепрессантов — ингибиторов МАО с симпатомиметиками (например, эфедрином) приводит к резкому повышению АД, так как первые повышают содержание норадреналина в пресинаптической области, а вторые вызывают его выделение в синаптическую щель.

• Косвенное (непрямое) фармакодинамическое взаимодействие реализуется в результате воздействия ЛС на различные биосубстраты и может происходить на уровне эффекторных клеток, органов и функциональных систем.

– Взаимодействие на уровне эффекторных клеток. Примером может служить взаимодействие β-адреномиметиков (вызывают повышение содержания внутриклеточного цАМФ, активацию цАМФ-зависимых протеинкиназ и способствуют открытию мембранных медленных кальциевых каналов) и блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамила) в клетках синусового узла. Комбинацию препаратов этих групп применяют для купирования тахикардии, вызванной приёмом β-адреномиметиков. В результате косвенного фармакодинамического взаимодействия ослабляется антибактериальная активность бактерицидных антибиотиков (например, β-лактамных, аминогликозидов) при их сочетании с бактериостатическими антибиотиками (например, тетрациклинами, макролидами, линкозамидами), так как первые активны в отношении бактериальных клеток в стадии роста и деления, а вторые тормозят их рост и размножение.

– Взаимодействие на уровне эффекторных органов. Следует избегать применения ЛС, оказывающих токсическое действие на один и тот же орган (табл. 5-5).

– Взаимодействие на уровне эффекторных функциональных систем. При фармакотерапии артериальной гипертензии для повы-

Таблица 5-5. Примеры ЛС, обладающих органотоксичностью

Гепатотоксичность	Нефротоксичность	Ототоксичность	Гематотоксичность	Ульцерогенность
Алкоголь	Аминогликозиды	Аминогликозиды	Производные пиразолона	Глюкокортикоиды
Гризеофульвин	Фенилбутазон	Фуросемид	Тиамазол	НПВС
Фенитоин	Гризеофульвин	Этакриновая кислота	Хлорамфеникол	Резерпин
Изониазид	Сульфаниламиды		Тиклопидин	
Ингибиторы МАО	Фенацитин		Фенотиазины	
Итраконазол	Фуросемид		Цитостатики	
Хлорамфеникол	Цефалоспорины			
Метотрексат				
Меркаптопурин				
Оксациллин				
Парацетамол				
Фенотиазины				
Рифампицин				
Тетрациклины				
Фенацетин				
Флуконазол				
Хлоралгидрат				

шения эффективности терапии применяют комбинации ЛС с различными механизмами действия, например тиазидных диуретиков и ингибиторов АПФ.

Взаимодействие лекарственных средств с компонентами пищи

Компоненты пищи могут изменять как фармакокинетику, так и фармакодинамику ЛС.

Фармакокинетическое взаимодействие

При приёме лекарственных препаратов внутрь их взаимодействие с компонентами пищи происходит в основном на уровне всасывания. Может возникать замедление, ускорение и нарушение всасы-

вания лекарственного препарата в кишечнике (табл. 5-6). Например, пища замедляет развитие аналгезирующего действия ненаркотических анальгетиков, эффектов блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов.

Таблица 5-6. Влияние пищи на всасывание некоторых ЛС из ЖКТ

Увеличение	Замедление	Нарушение	Отсутствие влияния
Амитриптилин	Дигоксин	Ампициллин	Метронидазол
Пропранолол	Диклофенак	Дигоксин	Нитразепам
Гидралазин	Препараты калия	Доксициклин	Преднизолон
Гризеофульвин	Парацетамол	Ибупрофен	Теофиллин
Гидрохлоротиазид	Сульфаниламиды	Изониазид	Хлорпропамид
Фенитоин	Фенобарбитал	Ацетилсалициловая кислота	
Карбамазепин	Фуросемид		
Неодикумарин	Хинидин	Канамицин	
Диазепам	Циметидин	Хлорамфеникол	
Спиронолактон		Линкомицина гидрохлорид	
Нитрофурантоин		Рифампицин	
Фуразолидон		Тетрациклины	
Хлорохин		Хлорамбуцил	
		Циклосерин	

- Влияние пищи на всасывание ЛС может быть связано с различными причинами.
  - Влияние некоторых продуктов на pH содержимого желудка. Например, продукты, повышающие секрецию соляной кислоты в желудке (фруктовые соки, напитки, содержащие кофеин, и др.), тормозят всасывание эритромицина и пенициллинов, а повышающие pH (молоко и молочные продукты) — всасывание производных имидазола (клотримазола, кетоконазола и др.).
  - Образование компонентами пищи с ЛС невсасывающихся хелатных соединений и комплексов. Например, продукты, содержащие кальций (молоко, сыры, мороженое, йогурты и др.), угнетают всасывание тетрациклинов и ципрофлоксацина.
  - Преобладание животных жиров (способствуют всасыванию липофильных ЛС, например теофиллина) или углеводов (снижают всасывание теофиллина).

- Изменение метаболизма ЛС. Так, флавоноиды сока грейпфрута ингибируют изофермент цитохрома P450 3A4, поэтому при приёме 1 стакана сока клиренс нифедипина замедляется в 2 раза, что может привести к выраженной артериальной гипотензии и тахикардии. Индукторы изофермента цитохрома P450 1A2 (например, брюссельская капуста, хорошо прожаренное мясо) ускоряют метаболизм теофиллина, поэтому при регулярном употреблении этих продуктов его эффективность снижается.

Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей может быть прямым и непрямым.

- Прямое взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней развивается при лечении непрямыми антикоагулянтами, действие которых связано с угнетением образования витамина K, и употреблении овощей, содержащих большое количество этого витамина (например, шпината, салата, капусты, редьки, репы, брюссельской капусты, спаржи). В результате эффективность непрямых антикоагулянтов снижается. Примером взаимодействия на уровне транспортных медиаторных систем может служить применение антидепрессантов — ингибиторов МАО вместе с продуктами, содержащими тирамин (сыр, соевый соус, копчённости, куриная печень, квашеная капуста, бананы, авокадо, изюм, пиво и др.) и способствующими высвобождению из симпатических нервных окончаний норадреналина, накапливающегося в них в результате угнетения активности МАО, что может привести к развитию гипертонического криза.
- Непрямое взаимодействие развивается, например, при потреблении продуктов, содержащих большое количество поваренной соли (колбасы, ветчины, мясных и рыбных консервов, солёной и копчёной рыбы и др.), и антигипертензивных ЛС и приводит к снижению эффективности последних. Продукты, содержащие калий (например, сухофрукты, абрикосы, бананы, апельсины), могут способствовать развитию гиперкалиемии при применении спиронолактона, ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов.

Рекомендации по применению некоторых ЛС в зависимости от приёма пищи представлены в табл. 5-7.

Таблица 5-7. Рекомендации по применению некоторых ЛС в зависимости от приёма пищи

ЛС, которые следует принимать натощак (за 1 ч до еды или через 3 ч после еды)
Ампициллин, бисакодил, каптоприл, цефаклор, эритромицин, пенициллины, сукральфат, тетрациклины
ЛС, которые следует принимать во время еды
Ацетилсалициловая кислота (длительно), НПВС (длительно), глюкокортикоиды, гризеофульвин, итраконазол
ЛС, которые следует принимать до еды (за 30 мин)
Пероральные гипогликемические средства

Взаимодействие лекарственных средств с компонентами табачного дыма

Распространённость курения в России одна из самых высоких в мире и составляет среди мужского населения 63,2%, среди женского — 9,7% (Оганов Р.Г. и соавт., 1998). Табачный дым содержит более сотни различных химических соединений, способных изменять фармакокинетику и фармакодинамику некоторых ЛС, что необходимо учитывать при проведении фармакотерапии у пациентов, курящих табак.

- Наибольшее влияние на фармакокинетику ЛС оказывают полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) табачного дыма, являющиеся индукторами изоферментов цитохрома P450 1A1 (в лёгких) и 1A2 (в печени). Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с ПАУ в печени проявляется ускорением метаболизма субстратов этого изофермента, например теофиллина, кофеина, пропранолола, эстрадиола, некоторых психотропных препаратов (табл. 5-8) и сни-

Таблица 5-8. Психотропные ЛС, метаболизм которых ускоряется компонентами табачного дыма

Нейролептики	Антидепрессанты	Транквилизаторы
Галоперидол	Имипрамин	Алпразолам
Клозапин	Кломипрамин	Диазепам
Флуфеназин		Лоразепам
Хлорпромазин		
Хлопротиксен		

жением их концентрации в крови и, соответственно, ослаблением их действия.

- Из всех компонентов табачного дыма наиболее значимое воздействие на фармакодинамику ЛС оказывает никотин. Например, гипотензивный и антиангинальный эффекты β-адреноблокаторов ослабляются вследствие высвобождения стимуляции никотином н-холинорецепторов мозгового слоя надпочечников и высвобождения адреналина.

Взаимодействие лекарственных средств с фитопрепаратами

Взаимодействие ЛС с фитопрепаратами изучено недостаточно. Однако врачу необходимо при проведении фармакотерапии учитывать вероятность применения пациентом и фитопрепаратов. Взаимодействие ЛС с фитопрепаратами может быть фармакокинетическим и фармакодинамическим и развиваться на различных уровнях. Примеры клинически значимых взаимодействий ЛС с препаратами лекарственных растений приведены в табл. 5-9.

Таблица 5-9. Примеры клинически значимых взаимодействий ЛС с лекарственными растениями

Лекарственное растение или фитопрепарат	ЛС	Тип и уровень взаимодействия	Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия
1	2	3	4	5
Зверобой продырявленный	Теофиллин	ФК	?	Повышение концентрации теофиллина в крови
	Дигоксин	ФК на уровне всасывания	Индукция гликопротеина-Р	Снижение максимальной концентрации дигоксина в крови
	Пероральные контрацептивы	?	Индукция CYP3A4	Спонтанные межменструальные кровотечения

Продолжение табл. 5-9

1	2	3	4	5
	Циклоспорин	ФК	Индукция CYP3A4	Снижение концентрации циклоспорина в крови
	Индинавир	ФК на уровне всасывания	Индукция гликопротеина-Р	Снижение концентрации индинавира в крови
	Непрямые антикоагулянты	ФК	?	Снижение концентрации антикоагулянта в крови
	Амитриптилин	ФК	?	Снижение концентрации амитриптиллина в крови
	Серталин	ФД на уровне медиаторных систем	Угнетение МАО?	«Серотониновый» синдром
Чеснок	Непрямые антикоагулянты	ФК	?	Геморрагический синдром
	Антиагреганты	?	?	Геморрагический синдром
	Парацетамол	ФК	?	Снижение концентрации парацетамола в крови
	Хлорпропамид	?	?	Гипогликемия
Гинко Билоба	Ацетилсалициловая кислота	ФД	Ингибирование ФАТ	Геморрагический синдром
	Непрямые антикоагулянты	ФД	Ингибирование ФАТ	Геморрагический синдром, субдуральная гематома, субарахноидальное кровоизлияние

Окончание табл. 5-9

1	2	3	4	5
	Тиазидные диуретики	?	?	Повышение АД
Женьшень	Непрямые антикоагулянты	?	?	Ослабление антикоагулянтного действия
Солодка голая	Преднизолон	ФК	?	Снижение клиренса преднизолона
Подорожник	Соли лития	ФК	?	Снижение концентрации лития в крови
Кава	Бензодиазепины	ФД	?	Сопорозное состояние (единичный случай)
	Антиагреганты	?	?	Геморрагический синдром
Дягиль	Непрямые антикоагулянты	?	?	Геморрагический синдром
	Антиагреганты	?	?	Геморрагический синдром
Золотой корень	Дигоксин	ФК	?	Повышение концентрации дигоксина в крови
Аюрведческие сборы	Фенитоин	ФК	?	Снижение концентрации фенитоина в крови

Примечания. ФК — фармакокинетическое взаимодействие; ФД — фармакодинамическое взаимодействие; ФАТ — фактор активности тромбоцитов; (?) — сведения не обнаружены.

Следует также учитывать, что многие фитопрепараты, особенно «таблетки для похудания», содержат слабительные лекарственные растения (сенну, сабур, крушину, жостер), поэтому при их применении

вследствие усиления перистальтики кишечника возможно уменьшение всасывания многих ЛС, а следовательно — снижение эффективности фармакотерапии.

Взаимодействие лекарственных средств с алкоголем

Взаимодействие ЛС с алкоголем (спиртом этиловым) может привести к серьёзным нежелательным лекарственным реакциям. Алкоголь может вступать с ЛС как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие.

- Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с алкоголем осуществляется, в основном, на уровне метаболизма. Возможно изменение ЛС метаболизма алкоголя и, наоборот, влияние алкоголя на метаболизм ЛС.
  - Основной путь биотрансформации алкоголя (70–80%) — окисление в печени с участием алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, превращающегося затем под действием ацетальдегид дегидрогеназы в ацетат, быстро «сгорающий» в цикле Кребса (5–10% алкоголя окисляется в печени с участием изофермента цитохрома P450 2E1). Ряд ЛС (например, метронидазол, хлорамфеникол, фуразолидон, цефалоспорины, клотримазол, кетоконазол) угнетает активность ацетальдегид дегидрогеназы, поэтому при приёме алкогольсодержащих напитков у пациентов развивается «синдром ацетальдегида», проявляющийся бурными вегетативными реакциями (покраснением лица, чувством жара, ознобом, ощущением стеснения в груди, затруднением дыхания, шумом в голове, сердцебиением и т.д.). При проведении фармакотерапии перечисленными ЛС следует предупредить больного о недопустимости приёма напитков и лекарственных форм, содержащих алкоголь, в течение всего периода лечения и последующих 3 дней после его окончания. На развитии этого синдрома, вызванного приёмом дисульфирама (тетурама), основан один из методов лечения алкоголизма.
  - Влияние алкоголя на метаболизм ЛС неоднозначно. При однократном приёме в больших дозах алкоголь вызывает неспецифическое ингибирование изоферментов цитохрома P450, что, например, приводит к повышению концентрации в крови варфарина и

усилению антикоагулянтного эффекта. Длительное применение алкоголя вызывает индукцию изоферментов цитохрома P450 (особенно 2E1), что вызывает снижение C_{ss} в крови, например, варфарина, андрогенных ЛС, анаболических стероидов, фенитоина, ослабление их эффектов и необходимость повышения дозы ЛС. С индукцией изофермента цитохрома P-450 2E1 связано усиление гепатотоксического действия парацетамола на фоне хронического употребления алкоголя, так как увеличивается образование гепатотоксичного метаболита N-ацетилбензохинонимина. Однократные дозы алкоголя, вызывающие торможение метаболизма ЛС, и режим его длительного потребления, вызывающего индукцию метаболизма ЛС, сугубо индивидуальны и варьируют в широких пределах.

- Фармакодинамическое взаимодействие. Наибольшее клиническое значение имеет усиление алкоголем угнетения ЦНС, вызываемого ЛС (например, наркотическими анальгетиками, трициклическими антидепрессантами, барбитуратами, бензодиазепинами, блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов с седативным эффектом, гризофульвином, кетотифеном, метоклопрамидом, нейролептиками, противосудорожными препаратами). Алкоголь потенцирует гипотензивное действие клонидина, нифедипина, β-адреноблокаторов, нитратов), при сочетании перечисленных препаратов (особенно клонидина) с алкоголем возможно развитие коллапса. Акололь потенцирует также антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, тиклопидина, клопидогрела, что может привести к развитию геморрагических осложнений.

Факторы риска лекарственного взаимодействия

Основные факторы риска взаимодействия ЛС — возраст пациента, сопутствующие заболевания, полипрагмазия (необоснованное назначение большого количества ЛС), небольшая терапевтическая широта применяемых ЛС.

- Возраст пациента. Взаимодействия ЛС наиболее часто возникают у пожилых и новорождённых, что связано с особенностями фармакокинетики ЛС в этих возрастных группах (несовершенство процессов всасывания, метаболизма, распределения и выведения ЛС у новорождённых и возрастные изменения функций ЖКТ, печени, почек у пожилых).

- Сопутствующие заболевания могут повысить риск опасных взаимодействий ЛС.
  - При ряде заболеванияй (например, хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек, ЖКТ) изменяется фармакокинетика ЛС (например, вследствие нарушения кровоснабжения органов и тканей, поражения слизистой оболочки кишечника, уменьшения содержания белков плазмы крови, нарушения функций почек).
  - При хронических заболеваниях (например, эпилепсии, сахарном диабете, системных заболеваниях соединительной ткани, шизофрении, туберкулёзе) больные длительно принимают ЛС, наиболее часто вызывающие фармакокинетические взаимодействия (например, индукторы и ингибиторы ферментов метаболизма).
- Полипрагмазия повышает риск развития опасных взаимодействий ЛС, например при одновременном назначении варфарина (метаболизируется изоферментами цитохрома P450 1A2 и 2C9), ципрофлоксацина (ингибитор изофермента цитохрома P450 1A2) и циметидина (ингибитор изофермента цитохрома P450 2C9) резко усиливается действие варфарина, что может привести к тяжёлым геморрагическим осложнениям.
- Небольшая терапевтическая широта (узкий терапевтический диапазон) ЛС повышает риск развития опасного фармакокинетического взаимодействия. К ЛС с узким терапевтическим диапазоном относятся антибиотики-аминогликозиды, непрямые антикоагулянты, сердечные гликозиды, противоэпилептические препараты, трициклические антидепрессанты, соли лития, некоторые противоаритмические средства, теофиллин (табл. 5-10). Даже небольшое повышение концентрации в крови одного из ЛС под действием другого может привести к серьёзным нежелательным лекарственным реакциям вплоть до интоксикации. Особенно часто они возникают при применении ЛС с узким терапевтическим диапазоном в высшей терапевтической дозе. Для повышения безопасности фармакотерапии ЛС с узким терапевтическим диапазоном необходим постоянный контроль их C_{ss}.
- Фармакогенетические факторы. Индивидуальные различия в фармакологическом ответе на некоторые ЛС могут быть связаны с генетически обусловленными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики (генетический полиморфизм) (см. главу «Клиническая фармакогенетика»). Наибольшее клиническое значение

Таблица 5-10. ЛС с узким терапевтическим диапазоном

ЛС	Терапевтический диапазон	Токсическая концентрация в крови
Вальпроевая кислота	50–100 мг/л 350–700 мкмоль/л	Выше 100 мг/л Выше 700 мкмоль/л
Дигитоксин	10–25 мкг/л 13–33 нмоль/л	Выше 38 мкг/л Выше 50 нмоль/л
Дигоксин	Менее 2 мкг/л Менее 2,6 нмоль/л	Выше 3 мкг/л Выше 4 нмоль/л
Имипрамин	150–270 мкг/л 540–960 нмоль/л	?
Карбамазепин	5–10 мг/л 20–40 мкмоль/л	Выше 12 мг/л Выше 50 мкмоль/л
Лития карбонат	0,5–1,0 ммоль/л	Выше 1,5 ммоль/л
Прокаинамид	3–10 мг/л 10–35 мкмоль/л	Выше 10 мг/л Выше 35 мкмоль/л
Теофиллин	7–20 мг/л 40–110 мкмоль/л	Выше 20 мг/л Выше 110 мкмоль/л
Фенитоин	10–20 мг/л 40–80 мкмоль/л	Выше 25 мг/л Выше 100 мкмоль/л
Фенобарбитал	10–30 мг/л 45–130 мкмоль/л	Выше 35 мг/л Выше 150 мкмоль/л
Циклоспорин	60–240 мкг/л	?

Примечание. (?) — сведения не обнаружены.

имеет генетический полиморфизм метаболизма ЛС. Носители «медленных» аллелей изоферментов цитохрома P450 2D6, 2C9, 2C19 являются «медленными метаболизаторами» ЛС — субстратов соответствующих изоферментов, при применении которых у этих пациентов высок риск возникновения нежелательных лекарственных реакций взаимодействия с другими препаратами.

Таким образом, знание основных механизмов взаимодействия ЛС, учёт факторов риска опасных взаимодействий ЛС при проведении фармакотерапии, а также чётко отлаженная система информирования о клинически значимых взаимодействиях ЛС позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

ГЛАВА 6 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ, КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ, НОВОРОЖДЁННЫХ И ПОЖИЛЫХ

Особенности клинической фармакологии у беременных и плода

Широкое использование ЛС при лечении беременных — объективная реальность, определяемая наблюдающимся снижением уровня здоровья женщин детородного возраста и увеличением среднего возраста первородящих. Сложность проблемы безопасности применения ЛС для лечения беременных во многом определяется тем, что ЛС могут воздействовать как на формирование и функционирование половых клеток, так и на сам многоступенчатый процесс беременности (оплодотворение, имплантация, эмбриогенез, фетогенез). Несмотря на то, что ни одно ЛС не внедряют в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности, не менее 5% всех врождённых аномалий связано с приёмом ЛС. Это связано с тем, что тератогенные эффекты ЛС у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных (например, в экспериментах не было выявлено тератогенности у истинного тератогена талидомида). В настоящее время около 60–80% беременных принимают ЛС (противорвотные, анальгетики, снотворные, седативные, диуретики, антибиотики, антациды, антигистаминные, отхаркивающие и др.). В ряде случаев из-за полипрагмазии (в среднем беременная принимает четыре ЛС, не считая поливитаминов и препаратов железа) не представляется возможным определить «виновника» пороков развития. Кроме того, выявление серьёзных осложнений фармакотерапии затруднено наличием других возможных причин аномалий развития плода (например, вирусные инфекции, неблагоприятные факторы внешней среды, алкоголизм и др.).

На основании результатов клинического применения и экспериментальных исследований по степени риска для плода ЛС подразделяют на категории от A (безопасные) до D (противопоказанные в период беременности), выделяют также категорию X (абсолютно противопоказанные беременным) (табл. 6-1).

Таблица 6-1. Категории ЛС по степени риска для плода

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

- ЛС категории X и возможные последствия для плода при их применении представлены в табл. 6-2.

Таблица 6-2. ЛС, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

ЛС	Последствия для плода
1	2
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи и пищевода, дефекты ССС
Диэтилстильбэстрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, полового члена, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанный аборт у беременной, расщепление конечностей, косолапость
Эрготамин	Спонтанный аборт у беременной, возбуждение ЦНС
Эстрогены	Пороки сердца, феминизация плода мужского пола, аномалии сосудов
Галотан	Спонтанный аборт у беременной

Окончание табл. 6-2

1	2
Йод[131]	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация плода женского пола
Прогестины	Маскулинизация плода женского пола, увеличение клитора
Хинин	Задержка психического развития, нарушения слуха, глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, пороки сердца, почек и ЖКТ
Триметадион	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды (изотретиноин, ацитретин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

- ЛС, относимые к категории D, оказывают необходимое терапевтическое действие, но предпочтение в определённых ситуациях следует отдавать ЛС с такими же фармакологическими свойствами (но не входящим в категорию D) и лишь по жизненным показаниям их можно назначить беременным (табл. 6-3).

Таблица 6-3. ЛС, обладающие тератогенным действием (категория D)

ЛС	Последствия для плода
1	2
Антибиотики	
Стрептомицин	Нарушения слуха
Тетрациклины	Изменение цвета зубов, гипоплазия зубной эмали
Психотропные средства	
Препараты лития	Врождённые заболевания сердца, зоб, гипотония мышц, неонатальный цианоз
Диазепам	Гипотермия, гипотония мышц, раздвоение и аномалии конечностей
Имипрамин	Нарушения функций органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром

Продолжение табл. 6-3

1	2
Хлордиазепоксид	Депрессия, нарушение сознания, синдром абстиненции, гипервозбудимость
Мепробамат	Пороки сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Анальгетики	
Ацетилсалициловая кислота	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия лёгочной артерии
Индометацин	Неонатальная гипертензия лёгочных артерий, нарушение сердечно-лёгочной адаптации, смерть плода
Антикоагулянты	
Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Противосудорожные средства	
Фенобарбитал	Нарушения слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены
Фенитоин	Аномалии конечностей и лицевого отдела черепа, задержка умственного развития, врождённые заболевания сердца, кровотечения
Вальпроевая кислота	Расщелина позвоночника
Этосуксимид	Монголоидная внешность, короткая шея, лишний сосок, задержка развития, дермоидная фистула
Антигипертензивные средства	
Гидрохлоротиазид	Холестаз, панкреатит
Резерпин	Гиперемия слизистой оболочки носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Противомалярийные средства	
Хлорохин	Нарушения слуха
Противоопухолевые средства	
Азатиоприн	Аномалии лёгких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
Бусульфан	Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы

Окончание табл. 6-3

1	2
Хлорамбуцил	Нарушения функций почек
Фторурацил	Спонтанный аборт у беременной, дефекты лицевого отдела черепа
Колхицин	Спонтанный аборт у беременной, трисомия 21 пары хромосом
Меркаптопурин	Спонтанный аборт у беременной, дефекты лицевого отдела черепа
Метотрексат	Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, спонтанный аборт у беременной, задержка послеродового развития
Винкристин	Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные средства	
Метимазол	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Гипогликемические средства	
Хлорпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия
Витамины	
Витамин А в дозах выше 10 000 МЕ/сут	Дефекты ССС, ушных раковин и др.

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

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

2. Стадия эмбриогенеза (обычно заканчивается к 8-й нед беременности) — ЛС может оказать эмбриотоксическое и тератогенное действия. В период органогенеза наиболее чувствительны первые 3–6 нед после зачатия. Тератогенного действия ЛС в этот период практически не отмечается.

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

Особенности фармакокинетики лекарственных средств у беременных

- **Особенности всасывания**. Во время беременности снижены сократительная и секреторная функции желудка, что приводит к замедлению всасывания плохо растворимых ЛС. В то же время всасываемость других ЛС может повышаться в результате увеличения времени их пребывания в кишечнике в связи с ослаблением его моторики. Индивидуальные различия в адсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, состояния ССС, ЖКТ и физико-химических свойств ЛС.
- **Особенности распределения**. Во время беременности вследствие увеличения объёма циркулирующей крови (ОЦК), клубочковой фильтрации, активности печёночных ферментов могут измениться объём распределения ЛС, интенсивность их метаболизма и элиминации.
  - Увеличение объёма внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и клубочковой фильтрации, а также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации некоторых ЛС в крови беременных (по сравнению с небеременными).
  - Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15 нед беременности до 2 нед после родов) отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбуминами, что обусловлено снижением их количества, конкуренцией за связывание с белками между ЛС и ненасыщенными жирными кислотами, концентрация которых во время беременности значительно возрастает. Снижение степени связывания с белками приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС значительно повышается (например, диазепама — более чем в 3 раза).
- **Особенности метаболизма**. Во время беременности изменяется активность многих печёночных ферментов, участвующих в метаболизме ЛС (эстрогены снижают, а прогестины повышают содержание изофермента цитохрома P450 3A4). При беременности снижена активность N-деметилазы и глюкуронил трансферазы, следствием чего считают, например, увеличение $T_{1/2}$ кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II — 12 ч и в III — 18 ч). На интенсивность печёночного метаболизма влияет также увеличение соотношения величины сердечного выброса и печёночного кровотока.

- **Особенности выведения**. У беременных увеличена скорость клубочковой фильтрации и возрастает реабсорбция в почечных канальцах. В поздние сроки беременности скорость почечной элиминации существенно зависит от положения тела. Патологически протекающая беременность вносит дополнительные изменения в фармакокинетику ЛС.

Особенности фармакокинетики лекарственных средств у плода

- **Особенности всасывания**. ЛС, поступившие в амниотическую жидкость, могут всосаться в ЖКТ плода, количество всосавшегося ЛС будет зависить от объёма поглощаемой амниотической жидкости (в конце беременности он равен 5–7 мл/ч). В связи с ранним появлением активности глюкуронил трансфераз в слизистой оболочке тонкой кишки конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и удлинению их действия на плод. Через кожу плода происходят абсорбция и экскреция водорастворимых ЛС.
- **Особенности распределения**.
  - Гидрофильные ЛС имеют больший объём распределения, а липофильные ЛС накапливаются в основном в последний триместр беременности.
  - ЛС в меньшей степени связываются с белками плазмы крови, так как в плазме крови плода содержание белков меньше, чем в крови беременной и новорождённого. Кроме того, снижение белковосвязывающей способности плазмы крови беременной (конкурентные отношения с эндогенными субстратами — гормонами, свободными жирными кислотами) может оказывать значительное влияние на распределение ЛС в системе беременная—плод. Это ведёт к увеличению содержания свободной фракции ЛС и повышает риск поражения плода, усугубляемый особенностями его кровообращения. После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену, 68–80% крови из которой проходит в печень через воротную вену, а около 20–40% попадает через шунт (венозный проток) в нижнюю полую вену и достигает сердца и головного мозга, минуя печень.
- **Особенности метаболизма**. Метаболизм ЛС у плода протекает медленнее, чем у взрослых. Активность ферментов, участвующих в

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

- **Особенности выведения.**
  - Главный экскреторный орган для большинства продуктов обмена плода и ЛС — плацента, при этом важный фактор, определяющий транспорт веществ через плаценту, — растворимость в жирах.
  - Второй по значению экскреторный орган — почки. К концу беременности моча содержит в 2–5 раз больше мочевины, креатинина и мочевой кислоты, чем амниотическая жидкость. Экскреция ЛС почками плода зависит от развития процессов реабсорбции и секреции в канальцах почек.
  - Из амниотической жидкости ЛС могут попасть в ЖКТ плода и реабсорбироваться в кишечнике.

Особенности фармакодинамики лекарственных средств у плода

Вопрос о чувствительности рецепторов организма плода к ЛС изучен недостаточно. Существует мнение, что уже на самых ранних стадиях развития плода появляются рецепторы, чувствительные к действию ЛС. Выраженность действия ЛС на плод определяется ско-

ростью трансплацентарного движения ЛС, сроком беременности, особенностями метаболизма в организме беременной, плода и в плаценте. Созревание рецепторов в органах плода происходит на разных сроках внутриутробного развития. Например, на сроке гестации 12–24 нед функционируют β-адренорецепторы, а α-адренорецепторы ещё неактивны.

Частные вопросы применения лекарственных средств у беременных

- Антимикробные средства. У плода повышен риск развития токсического действия антибиотиков. На поздних сроках беременности тетрациклины в больших дозах (особенно при парентеральном введении) могут вызвать у плода острую жёлтую дистрофию печени, а в небольших дозах (концентрация в пупочных сосудах составляет 50–60% содержания в крови беременной) — окрашивание в жёлтый цвет зубов ребёнка, их гипоплазию, а также замедленное развитие костного скелета.
  - Пенициллины (особенно полусинтетические) и цефалоспорины также проникают через плаценту, создавая в тканях плода терапевтическую концентрацию (токсического действия на плод при этом обычно не оказывают). Способность пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы.
  - Стрептомицин быстро проходит через плаценту (концентрация его в крови у плода около 50% содержания в крови беременной) и может оказывать нейротоксическое (в т.ч ототоксическое) действие, вызывать различные нарушения в строении костей скелета.
  - В последний триместр беременности не следует назначать сульфаниламиды (особенно длительного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняют билирубин и могут вызвать желтуху у новорождённых. Кроме того, сульфаниламиды (а также нитрофураны) могут вызвать гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ко-тримоксазол может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребёнка.
  - Метронидазол и триметоприм не применяют в I триместре беременности из-за высокого риска эмбриотоксического действия.

– При беременности можно применять при необходимости следующие противомикробные ЛС:
  ♦ на 1–3-м месяце — пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидовая кислота;
  ♦ на 4–8-м месяце — пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидовая кислота, сульфаниламиды, ко-тримоксазол, нитрофураны, налидиксовая кислота;
  ♦ на последних неделях — пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидовая кислота.

• Ненаркотические анальгетики при необходимости рекомендуют применять в малых дозах и кратковременно. Относительно безопасными считают парацетамол и малые дозы ацетилсалициловой кислоты. При использовании НПВС на поздних сроках беременности вследствие угнетения синтеза простагландинов (Пг) и, соответственно, ослабления родовой деятельности возможны осложнения в виде переношенной беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия боталлова протока с формированием лёгочной гипертензии. Последнее чаще вызывают сильные НПВС, например индометацин и диклофенак (табл. 6-4).

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

• Нейролептики и транквилизаторы. Хлорпромазин, в ряде случаев применяемый для лечения гестозов, проникает через плацентарный барьер (концентрация его в крови плода составляет около 50% содержания в крови беременной), тератогенного действия не выявлено, однако может оказать гепатотоксическое действие, вызвать ретинопатию. При нарушениях сна беременным можно назначать

Таблица 6-4. Побочное действие и применение противовоспалительных препаратов при беременности

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

диазепам в умеренных дозах, однако на последних неделях беременности его не применяют (может вызвать угнетение дыхания у новорождённого).

- Антигипертензивные ЛС назначают при повышении диастолического АД выше 90 мм рт.ст. Можно применять в малых дозах метилдопу, некоторые β-адреноблокаторы (пропранолол может у беременной повысить тонус матки, снизить сердечный выброс, вызвать

гипотрофию плаценты, а у плода, проходя в неизменённом виде через плаценту, обусловить брадикардию, гипоксию, гипогликемию, гипербилирубинемию, снизить компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию). Введение парентерально магния сульфата беременной перед родами может привести к появлению у новорождённого снижения тонуса скелетных мышц и выраженной заторможенности. Тиазидные диуретики способны вызвать тромбоцитопению, нарушения электролитного баланса.

- Гормональные препараты. Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 мес беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности развития псевдогермафродитизма у мальчиков. Тератогенное действие гормональных контрацептивов описывают синдромом VACTERL (вертебральные, анальные, кардиальные, трахеальные, эзофагальные, ренальные аномалии и аномальное строение конечностей). Тератогенное действие глюкокортикоидов проявляется развитием катаракты, гипоплазии надпочечников, однако риск их побочного действия для плода несравнимо меньше пользы для беременной при тяжёлых системных заболеваниях соединительной ткани или бронхиальной астме.
- Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные ЛС. Эфир, хлороформ, закись азота, проникая через плаценту, могут вызвать угнетение дыхательного центра у плода, в связи с чем их не рекомендуют использовать для обезболивания родов и при кесаревом сечении. Морфин, барбитураты, бензодиазепины также быстро проходят через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (концентрация их в ЦНС у плода выше, чем у беременной). При злоупотреблении беременной этими препаратами они могут вызвать синдром отмены у новорождённого.
- Антикоагулянты. Гепарин не проникает через плаценту и рекомендован для применения у беременной при необходимости. Непрямые антикоагулянты проникают через плаценту в неизменённом виде и могут вызвать кровоизлияния у плода даже при отсутствии проявлений геморрагического синдрома у беременной. В I триместре беременности непрямые антикоагулянты могут оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действия (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития костей).
- Витамины и фитопрепараты.
  - Гипо- и гипервитаминозы могут привести к нарушениям развития плода. Недостаток витамина B_2 вызывает аномалии развития

конечностей, расщепление твёрдого нёба, витамина А — расщепление твёрдого нёба и анэнцефалию, фолиевой кислоты — пороки развития ССС, органов зрения (микро- и анофтальмию, катаракту); витамина С (так же, как и его избыток) — прерывание беременности (гиповитаминоз С также приводит к повышению проницаемости капилляров, нарушению тканевого дыхания), витамина Е — нарушение развития эмбриона и его гибель (у родившихся детей наблюдают аномалии мозга, глаз и скелетных костей).

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

- Противосудорожные ЛС. Фенитоин в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, различные нарушения строения лицевого черепа (короткий седловидный нос), аномалии сердца и половых органов, отсутствие ногтей. При беременности предпочтение отдают более безопасным препаратам (барбитуратам и бензодиазепинам).
- Гипогликемические препараты. При беременности предпочтение отдают инсулину. Производные сульфонилмочевины безопаснее бигуанидов. Их приём, однако, следует прекратить за 4 дня до предполагаемых родов во избежание развития у новорождённого гипогликемии. Пероральные гипогликемические ЛС у беременных применяют, если они были эффективны до беременности, если гипергликемия развилась при сахарном диабете, контролируемом ранее соблюдением диеты, если гипергликемия впервые выявлена во время беременности и контролируется соблюдением диеты.

Принципы фармакотерапии беременных

При назначении ЛС беременным следует учитывать следующие факторы.

- Ни одно ЛС (даже для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, так как плацентарный барьер пропускает большинство ЛС с молекулярной массой до 1000 Д, а в ряде случаев — и более крупные молекулы за счёт пиноцитоза;

проницаемость плаценты возрастает до 32–35 нед беременности. Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой, — снижает их содержание в оттекаемой крови.

- Потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный риск для беременной и плода от их побочных эффектов.
- Фармакодинамические эффекты ЛС у беременных и плода могут существенно различаться.
- Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.
- Изменения фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяют необходимость проведения соответствующей коррекции разовой дозы, кратности назначения и пути введения.
- Длительность действия ЛС у плода (в т.ч. и нежелательных эффектов) существенно больше, чем у женщины, что связано с низкой скоростью их инактивации и выведения.
- На концентрацию ЛС в организме плода влияют:
  - режим дозирования ЛС — разовая доза, кратность приёма, путь введения, длительность лечения;
  - функциональное состояние ЖКТ, ССС, печени, почек беременной и плода, плаценты;
  - физико-химические свойства ЛС — молекулярная масса, липофильность, ионизация, связывание с белками плазмы крови, распределение;
  - особенности фармакокинетки ЛС в организме плода.
- Женщинам детородного возраста без строгих показаний и надёжной контрацепции не следует назначать ЛС из категории X.

Особенности клинической фармакологии у лактирующих женщин

Большинство ЛС, принимаемых кормящей матерью, выделяются с молоком (см. главу «Клиническая фармакокинетика»). Часто при применении кормящей матерью ЛС, особенно длительно, с узким терапевтическим диапазоном, у детей могут развиться нежелатель-

ные лекарственные реакции (табл. 6-5). Ряд ЛС (например, воздействующие на секрецию пролактина, интенсивность кровоснабжения молочной железы) могут уменьшить или даже прекратить лактацию, что, естественно, в большинстве случаев также неблагоприятно.

Таблица 6-5. Побочные эффекты ЛС у ребёнка при приёме их кормящей матерью

ЛС	Побочные эффекты у ребёнка
1	2
Метронидазол	Угнетение аппетита, рвота
Антациды, содержащие алюминий	Задержка развития
Римантадин, амантадин	Задержка мочи, тошнота, сыпь на коже
Теофиллин	Повышение возбудимости, тахикардия
Эстрогены	Феминизация
Теобромин	Тахикардия, повышение диуреза
Резерпин	Набухание слизистой оболочки носа, нарушение дыхания, угнетение ЦНС (сонливость, вялость)
Изониазид	Развитие гиповитаминоза B_6
Магния сульфат	Диарея, мышечная слабость, вялость, угнетение дыхательного центра
Препараты сенны, коры крушины	Диарея, боли в животе спастического характера
Атропин	Угнетение дыхания, сонливость
Циметидин	Увеличение секреции пролактина, размеров молочной железы
Диазепам	Угнетение ЦНС, дыхания, снижение массы тела
Хлорамфеникол	Угнетение кроветворения, анемия, гипотрофия, дисбактериоз
Тетрациклины	Нарушения развития зубов, костной ткани, дисбактериоз
Непрямые антикоагулянты	Цефалогематома, повышение риска кровотечений
Триметоприм	Анемии, нарушения функций ЖКТ
Аминогликозиды	Ототоксический эффект у детей с воспалением слизистой оболочки ЖКТ

Окончание табл. 6-5

1	2
Налидиксовая кислота	Нарушения функций печени, гемолитическая анемия
Сульфаниламиды	Повышение риска билирубиновой энцефалопатии, метгемоглобинообразования (особенно у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)
Толбутамид, хлорпропамид	Гипогликемия, олигурия
Глюкокортикоиды	Гипоплазия надпочечников, нарушение обмена веществ, повышение риска билирубиновой энцефалопатии
Противоопухолевые средства	Угнетение кроветворения, нарушение функций ЖКТ, повышение риска возникновения инфекции
Соли лития	Цианоз, артериальная гипотензия, гипотермия
Алкалоиды спорыньи	Понос, рвота, бледность кожи и слизистых оболочек, судороги
Фенитоин	Метгемоглобинемия
Фенобарбитал	Сонливость
Этанол	Угнетение ЦНС, дыхания, гипогликемия (возможны судороги), снижение свёртываемости крови
Наркотические анальгетики	Угнетение дыхания
Индометацин	Судорожный синдром
Салицилаты (длительно)	Кровоизлияния, нарушение дыхания, ацидоз

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

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

Таблица 6-6. Лекарственная терапия кормящих женщин

Противопоказаны (вызывают серьёзные побочные эффекты)	Относительно противопоказаны (вызывают побочные эффекты, нет достаточной информации)	Применение возможно (не экскретируются в молоко матери или не всасываются в ЖКТ у плода)
Соли золота, соли лития, индометацин, хлорамфеникол, тетрациклины, большинство непрямых антикоагулянтов, йодиды, эстрогены (большие дозы), противоопухолевые препараты, атропин, эрготамин, витамины A и D (большие дозы)	Салицилаты (большие дозы), аминохинолины, аминогликозиды, ко-тримоксазол, этамбутол, метронидазол (большие дозы), изониазид, левамизол, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, прокаинамид, хинидин, клонидин, диуретики, антидепрессанты (в т.ч. ингибиторы МАО), большие дозы барбитуратов, бензодиазепинов, галоперидола, фенотиазинов, глюкокортикоидов, пероральные противодиабетические препараты, антигистаминные препараты, пероральные бронхорасширяющие препараты, теофиллин, эргометрин, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, сульфасалазин	Ибупрофен, напроксен, парацетамол, салицилаты*, противогрибковые антибиотики, цефалоспорины, макролиды, метронидазол*, пенициллины, линкомицин, рифампицин, нитрофурантоин, дигоксин, гепарин, гидралазин, метилдопа, гуанетидин, бензодиазепины*, галоперидол*, фенотиазины, барбитураты*, глюкокортикоиды*, эстрогены, тироксин, инсулин, гестагены, антациды, противорвотные препараты, бисакодил, сенаде, каолины, ингаляционные бронхорасширяющие препараты, отхаркивающие средства (в т.ч. йодсодержащие), кодеин, кромоглициевая кислота, препараты железа, витамины A*, D*, B и C

*В малых дозах.

- Следует также учитывать индивидуальную чувствительность новорождённых к тому или иному ЛС. Например, некоторые сульфани-

ламидные препараты выделяются с молоком в незначительных количествах, но могут вызвать гемолитическую анемию у новорождённых с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. ЛС, поступающие в молоко в количествах, в которых они относительно безопасны для новорождённого, при нарушении функций печени или почек накапливаются в организме матери, и концентрация их в молоке повышается. Например, при ХПН у матери концентрация основного метаболита стрептомицина дигидрострептомицина в грудном молоке возрастает в 25 раз.

Особенности клинической фармакологии у новорождённых

Всасывание. На всасывание ЛС у новорождённых оказывают влияние физиологические факторы, различные патологические состояния, состояние кровоснабжения тканей, путь введения ЛС.

- У новорождённых, особенно недоношенных, секреция соляной кислоты значительно снижена, скорость опорожнения желудка обычно замедлена. Интенсивность перистальтики и, следовательно, скорость прохождения пищи по кишечнику в большинстве случаев непредсказуема и лишь у незначительной части новорождённых зависит от характера вскармливания. Всё вышесказанное обусловливает существенные различия в степени и скорости всасывания ЛС у детей разного возраста. Так, например, у новорождённых до 15 дней жизни отмечают задержку всасывания фенитоина, рифампицина, ампициллина, цефалексина. Всасывание же дигоксина и диазепама существенно не зависит от возраста. Биодоступность препаратов с высоким печёночным клиренсом (например, пропранолола) у новорождённых может быть меньшей, чем у более взрослых детей, при этом отмечают большие индивидуальные отличия.
- При диарее нарушается всасывание ампициллина, при стеаторее — жирорастворимых витаминов. Всасывание ЛС после введения внутримышечно (в/м) зависит главным образом от кровоснабжения мышц и наличия некоторых патологических состояний (например, отёков), поэтому варьирует в широких пределах.
- При трансдермальном назначении ЛС новорождённым следует учитывать более интенсивное, чем у взрослых, их всасывание. Поэто-

му, например, при необходимости местного назначения глюкокортикоидов выбирают наименее токсичный препарат. Борная кислота, входящая в состав многих присыпок, может всасываться через кожу и вызывать диарею, усугублять течение потницы и некоторых других кожных заболеваний. Даже через неповреждённые кожные покровы могут всасываться производные анилина (входящие в состав красок на белье), вызывающие метгемоглобинемию.

Распределение. Различия в распределении ЛС у детей разных возрастных групп зависят от относительного содержания воды (у недоношенного ребёнка — 86% массы тела, у доношенного новорождённого — 75%, к концу 1-го года жизни — около 65%), способности ЛС связываться с белками и тканевыми рецепторами, состояния кровообращения, степени проницаемости гистогематических барьеров [например, проницаемость ГЭБ для большинства липофильных ЛС (наркотических анальгетиков, общих и местных анестетиков, седативных и снотворных препаратов) значительно повышена]. Так, в головном мозге новорождённых концентрация морфина выше, чем у детей более старшего возраста. Ацидоз, гипоксия и гипотермия также способствуют более быстрому проникновению этих ЛС в ЦНС, в связи с чем их почти не используют в анестезиологической практике у новорождённых, а у детей в возрасте от 6 мес до 1 года их применяют в меньших дозах.

- При ацидозе (весьма характерном для больных детей) вообще существенно меняется распределение ЛС: усвоение тканями кислых препаратов увеличивается, а щелочных — снижается (влияние pH на степень ионизации слабых электролитов). Токсические эффекты ацетилсалициловой кислоты у детей отмечаются чаще, чем у взрослых, так как при снижении pH крови уменьшается степень ионизации салицилатов, что ведёт к увеличению проникновения их через тканевые барьеры. Почечный клиренс салицилатов увеличивается при повышении pH мочи.
- У новорождённых объём внеклеточной жидкости составляет примерно 45% (у недоношенных — до 50%) массы тела, в то время как у детей в возрасте 4–6 мес — 30%, 1 года — 25%; отмечают также её интенсивный суточный обмен (у грудного ребёнка обменивается 56% внеклеточной жидкости, у взрослого — лишь 14%). Это способствует быстрому проникновению во внеклеточную жидкость гидрофильных ЛС и столь же быстрому выведению их. В то же время у новорождённых снижено количество жира: примерно 3% общей массы тела у недоношенных, 12% — у доношенных детей (по срав-

нению с 30% у детей в возрасте 1 года и 18% у молодых здоровых людей). Поскольку распределение ЛС между внеклеточной жидкостью и жировым депо происходит в соответствии с их липо- и гидрофильностью, эти свойства ЛС играют ведущую роль в распределении ЛС. Препараты, хорошо растворимые в воде и незначительно связывающиеся с белками, интенсивно проникают во внеклеточную жидкость, и их концентрация в крови снижается. Поэтому иногда целесообразнее дозировать ЛС (например, сульфаниламиды, бензилпенициллин, амоксициллин) из расчёта на внеклеточную жидкость, а не на общую массу тела. При дегидратации или шоке объём внеклеточной жидкости снижается, а концентрация водорастворимого препарата в плазме крови повышается, в связи с чем возрастет вероятность развития побочных эффектов.

- Объём распределения многих ЛС (дигоксина, противосудорожных, седативных препаратов, транквилизаторов) у детей выше, чем у взрослых. Величина объёма распределения (в отличие от $T_{1/2}$) не имеет такой же чёткой зависимости от возраста, причём этот показатель достигает значений взрослого быстрее, чем $T_{1/2}$.

Связывание с белками плазмы крови. У новорождённых по сравнению со взрослыми связывание ЛС с белками плазмы крови меньше (поэтому выше концентрация свободной фракции ЛС), так как у них меньшее количество белков плазмы крови (в частности, альбуминов), имеются качественные различия в связывающей способности белков, а также высокие концентрации свободных жирных кислот, билирубина и гормонов (поступивших в организм ещё во внутриутробном периоде), конкурирующих с ЛС за связь с белками плазмы. Содержание альбуминов, их связывающая способность, а также общее количество белков достигают уровня взрослых к концу 1-го года жизни. Нарушение связывания ЛС с белками часто отмечают у новорождённых и детей с ацидозом, уремией, нефротическим синдромом, при недостаточном поступлении белка с пищей, а также при отравлении некоторыми ЛС. Сами ЛС также могут нарушать связывание эндогенных веществ с белками. Так, салицилаты и большинство сульфаниламидов, активно связывающихся с альбуминами плазмы, вытесняют билирубин. При повышении концентрации неконъюгированного билирубина в плазме крови возникает желтуха, билирубин легко проникает через ГЭБ (особенно на фоне ацидоза, гипотермии, гипогликемии). Аналогично влияют на связь билирубина с белками плазмы водорастворимые производные витамина К.

Метаболизм ЛС

- У новорождённых реакции конъюгации и окислительные реакции протекают достаточно интенсивно. Нарушение процессов глюкуронирования может возникать у детей с низкой концентрацией глюкуронил трансферазы и уридиндифосфат дегидрогеназы, глюкуроновой кислоты. Так, хлорамфеникол в терапевтических дозах может вызвать серьёзные токсические эффекты в связи с нарушением конъюгации, недостаточным выведением почками и последующим повышением концентрации в плазме крови. Процессы конъюгации могут нарушать также налидиксовая кислота, салицилаты, индометацин. В то же время скорость выведения парацетамола почти не различается у новорождённых и взрослых, поскольку он главным образом подвергается сульфатированию. Окислительное гидроксилирование у новорождённых (особенно у недоношенных) протекает замедленно, в связи с чем экскреция фенобарбитала, лидокаина, фенитоина и диазепама резко снижена. Так, $T_{1/2}$ диазепама уменьшается с возрастом (38—120 ч у недоношенных, 22—46 ч у доношенных новорождённых и 15—21 ч у детей в возрасте 1—2 лет). В связи с этими особенностями фармакокинетики при назначении диазепама беременным незадолго до родов у новорождённых отмечают значительное накопление препарата и его метаболитов. Интенсивность эфирного гидролиза также снижена у новорождённых, поскольку активность эстераз зависит от возраста. Именно этим объясняют угнетение дыхания и брадикардию у новорождённых при использовании для обезболивания родов местной анестезии.
- Помимо обусловленных возрастом физиологических особенностей метаболизма, существуют другие факторы, влияющие на скорость биотрансформации ЛС у новорождённых. Длительное воздействие некоторых ЛС может вызвать индукцию ферментов печени. Например, фенобарбитал используют для повышения активности глюкуронил трансферазы при гипербилирубинемии новорождённых. Показано, что применение фенобарбитала у рожениц, а также у новорождённых сразу после родов снижает частоту развития гипербилирубинемии в позднем неонатальном периоде, повышает скорость выведения диазепама, его метаболитов и салицилатов.
- Скорость метаболизма ЛС зависит также от их связывания с белками плазмы крови, например слабое связывание фенитоина приводит к повышению скорости его метаболизма.
- Ряд заболеваний и патологических состояний оказывает дополнительное воздействие на биотрансформацию ЛС и соответственно

влияет на силу или даже видоизменяет их фармакодинамические эффекты, что затрудняет рациональную фармакотерапию новорождённых. $T_{1/2}$ большинства ЛС удлиняется в раннем детском возрасте, что определяет необходимость снижения дозы или увеличения интервала между введениями. Максимальное увеличение $T_{1/2}$ ЛС отмечено у недоношенных новорождённых, затем он постепенно уменьшается, составляя через 1–2 мес 50% показателя у взрослых.

Выведение. Выделительная функция почек у новорождённых развита недостаточно (на единицу поверхности тела величина клубочковой фильтрации составляет 30–40%, а канальцевой секреции — 17% этого показателя у взрослых). Уровень клубочковой фильтрации, характерный для взрослых, достигается через несколько месяцев после рождения, а секреторная функция канальцев — несколько позже. У новорождённых, особенно недоношенных, недостаточно развиты механизмы канальцевой секреции, постепенно происходит созревание механизмов активного тубулярного транспорта для слабых органических кислот и оснований. Существует связь между экскрецией электролитов и постнатальным развитием гормональной регуляции этого процесса. Причиной низкой концентрации мочи у новорождённых считают не недостаток АДГ, а низкую чувствительность рецепторов к нему. Высокое содержание альдостерона и ренина в крови новорождённых — компенсаторная реакция на снижение чувствительности рецепторов к этим гормонам. Особенности выведения воды и электролитов в неонатальном периоде необходимо учитывать при проведении инфузионной терапии и введении диуретиков. Применение электролитов, особенно гидрокарбоната натрия, должно быть ограничено, так как у новорождённых экскреция Na^+ снижена. Рекомендуют избегать введения Na^+ в первые 3 дня жизни, а введение K^+ допустимо лишь при нормальном функционировании почек. Учитывая тенденцию к задержке воды и электролитов, введение диуретиков новорождённым показано, особенно при проведении инфузионной терапии. Однако, учитывая незрелость транспортных систем почек и недостаточное поступление ЛС в почечные канальца, для оказания диуретического эффекта дозу тиазидов приходится повышать по сравнению с дозами у взрослых. Эффект же фуросемида и других петлевых диуретиков не связан с накоплением препарата в клетках канальцев. Однако следует учитывать, что у новорождённого из-за сниженной фильтрации и канальцевой секреции $T_{1/2}$ фуросемида больше, чем у взрослых, в 8 раз и составляет 4–9 ч (у взрослых

30–70 мин). Разная степень зрелости почечных функций — причина различий в фармакокинетике многих антибиотиков у доношенных и недоношенных новорождённых.

Особенности клинической фармакологии у пожилых людей

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

Особенности фармакокинетики лекарственных средств у пожилых людей

Всасывание. Для пожилых характерна прогрессирующая гипокинезия желудка и кишечника. Снижение эвакуаторной функции желудка приводит к более медленному поступлению ЛС в тонкую кишку. Особое значение это имеет при использовании ЛС с коротким $T_{1/2}$ и кислотонеустойчивых ЛС. Снижение скорости всасывания может быть обусловлено также атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и кишечника, снижением кровотока в ЖКТ. У пожилых пациентов часто возникает ахлоргидрия, что может обусловить уменьшение растворимости некоторых ЛС, например тетрациклинов, и опосредованно снизить их биодоступность.

Распределение.

- В пожилом возрасте на 10–15% уменьшается количество белков плазмы, связывающих ЛС. Этот факт наряду с ухудшением кровоснабжения элиминирующих органов и нарушением функций последних приводит к замедлению выведения ЛС. Особое значение это

имеет для ЛС, выведение которых зависит прежде всего от скорости их доставки к элиминирующему органу. Это может привести к увеличению концентрации ЛС в плазме крови при назначении стандартных доз и развитию побочного действия.

- Снижение скорости распределения большинства ЛС происходит вследствие ухудшения кровоснабжения различных органов и тканей из-за склерозирования сосудов и уменьшения сердечного выброса. Понижение количества и изменение качественных характеристик альбуминов снижают процент связывания препаратов с белками. На характер распределения ЛС могут влиять накопление жировой ткани, снижение мышечной массы, уменьшение содержания воды в тканях по сравнению с лицами среднего возраста.

Метаболизм. Снижение кровоснабжения печени, её белковосинтезирующей и дезинтоксикационной функций обусловливает меньшую интенсивность метаболизма ЛС у пожилых.

Выведение. Выделительная способность почек с возрастом ухудшается. У пожилых нормальная концентрация креатинина в крови не всегда свидетельствует о сохранной выделительной функции почек. Учитывая неполноценность печёночного метаболизма и снижение выделительной функции почек, начальные дозы ЛС у пожилых следует снижать на 30–50%.

Особенности фармакодинамики лекарственных средств у пожилых людей

У пациентов пожилого возраста возможно развитие трудно прогнозируемых, нетипичных, неадекватных количеству вводимого ЛС и даже парадоксальных реакций при применении, например, сердечных гликозидов, глюкокортикоидов, нитратов, адреномиметиков и адреноблокаторов, некоторых антигипертензивных препаратов, анальгетиков, барбитуратов, бензодиазепиновых транквилизаторов, противопаркинсонических и противосудорожных препаратов. Этому способствуют изменение плотности или чувствительности рецепторов, снижение физической активности, нарушения функций ЖКТ, гиповитаминозы, ухудшение кровоснабжения тканей и т.д. В результате барбитураты, например, часто вызывают нарушение сознания или парадоксальное возбуждение, нейролептики — спутанность сознания, нитраты и прокаинамид — более сильное, чем у пациентов среднего возраста, снижение АД и возможное ухудшение мозгового

кровообращения, наркотические анальгетики — угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центров.

Принципы фармакотерапии у пожилых людей.

Вопрос о назначении того или иного ЛС следует решать лишь после всестороннего анализа его воздействия на организм пожилого пациента, руководствуясь при этом следующими принципами.

- Необходимо учитывать повышенную чувствительность пожилых людей к ЛС (особенно к сердечным гликозидам, антигипертензивным средствам, транквилизаторам, антидепрессантам), а также состояние психики больного и социальные факторы.
- Режим дозирования ЛС должен быть строго индивидуальным. В начале лечения ЛС назначают в дозах, приблизительно в 2 раза ниже, чем для больных среднего возраста. Затем, постепенно повышая дозу, устанавливают индивидуальную переносимость ЛС. По достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до поддерживающей (как правило, она ниже дозы, назначаемой пациентам среднего возраста).
- По возможности следует избегать назначения внутрь жидких лекарственных форм, так как из-за снижения остроты зрения и тремора рук пожилые больные испытывают затруднения при их дозировании.
- В стационарных условиях медицинскому персоналу следует уделять особое внимание контролю за своевременным приёмом назначенных ЛС, поскольку больные могут забыть принять очередную дозу препарата либо принять её повторно.
- При назначении нескольких ЛС следует учитывать, что пожилой возраст — фактор риска опасных взаимодействий ЛС.

ГЛАВА 7 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Фармакогенетика — раздел фармакологии, изучающий роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Предмет фармакогенетики — наследственные различия, выражающиеся в определённом фармакологическом ответе на ЛС. Фармакогенетика возникла на стыке фармакологии и генетики. Роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС была известна давно, однако понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь в связи с развитием методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека». Любые спонтанные изменения (мутации) в генах, контролирующих синтез белков, участвующих в процессах фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС, приводят к изменению фармакологического ответа. Подобные мутации могут, передаваясь из поколения в поколение, распространяться в популяции. Существование в популяции различных аллельных вариантов одного и того же гена называют генетическим полиморфизмом, а гены, для которых известен множественный аллелизм, — полиморфными маркёрами. В последние два десятилетия методами ПЦР стало возможно выявление и диагностирование полиморфных маркёров у пациентов (генотипирование). Методы генотипирования позволяют прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, следовательно повысить эффективность и безопасность его применения, так как при выявлении соответствующего аллельного варианта необходима коррекция режима дозирования препарата, пути введения или его замена. В настоящее время в развитых странах разрабатывают и внедряют генетические микрочипы, позволяющие выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа. Разработка и внедрение подобных методов — основная задача нового направления клинической фармакологии — фармакогеномики. В связи с тем, что отдельные полиморфные маркёры одновременно ассоциированы как с изменением фармакоки-

нетики и фармакодинамики ЛС, так и с рядом заболеваний (например, онкологическими, болезнью Паркинсона, атеросклерозом), фармакогенетические исследования способствуют более полному пониманию их этиологии и патогенеза.

Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику

Генетические факторы оказывают влияние на все этапы фармакокинетики ЛС. Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм ферментов метаболизма ЛС, характерный для ферментов как фазы I (например, изоферментов цитохрома P450, дигидропиримидин дигидрогеназы, бутирилхолинэстеразы), так и фазы II (N-ацетилтрансферазы, тиопурин S-метилтрансферазы, эпоксид гидролазы и др.) метаболизма ЛС. Он обусловлен мутациями в генах ферментов, метаболизирующих ЛС, что приводит к синтезу ферментов с изменённой активностью. В результате скорость метаболизма ЛС уменьшается или увеличивается. В зависимости от скорости метаболизма ЛС в популяции населения выделяют следующие группы.

- Активные метаболизаторы — люди, у которых активность ферментов, участвующих в метаболизме ЛС, не изменена (большинство населения).
- «Медленные» метаболизаторы — носители мутаций гена того или иного фермента метаболизма ЛС, приводящих либо к синтезу «дефектного» (с низкой активностью) фермента, либо полному прекращению его синтеза. Это приводит к кумуляции ЛС в организме, поэтому пациентам этой группы ЛС следует назначать в меньшей дозе.
- «Сверхактивные», или «быстрые», метаболизаторы — носители мутаций гена того или иного фермента метаболизма, приводящих к синтезу фермента с высокой активностью, что приводит к более выраженному снижению концентрации ЛС в крови. Следовательно, для пациентов этой группы назначаемая доза ЛС должна быть выше среднетерапевтической.

Распространённость «медленных» и «быстрых» метаболизаторов в зависимости от ферментов метаболизма ЛС представлена в табл. 7-1.

Генетический полиморфизм изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6)

CYP2D6 участвует в метаболизме нейролептиков, антидепрессантов, β-адреноблокаторов и других ЛС (см. главу «Клиническая

Таблица 7-1. Распространённость «медленных» и «быстрых» метаболизаторов в зависимости от ферментов метаболизма ЛС в различных популяциях

Фермент метаболизма	Фенотип	Популяция (этническая группа)	Частота,%
1	2	3	4
CYP2D6	«Медленные» метаболизаторы	Белое население США	6
		Афроамериканцы	2
		Коренное население Северной Америки	1–4
		Арабы	1
		Китайцы	0,7–1
		Европейцы	5–10
		Словаки	4
		Японцы	0
		Ганийцы	0–7,1
		Нигерийцы	0–8,1
		Египтяне	1,4
		Гренландцы	3,2%
		Жители Гонконга	20
	«Быстрые» метаболизаторы	Европейцы	10
		Испанцы	7
		Скандинавы	1,5
CYP2C9	«Медленные» метаболизаторы	Белое население США	0,06
		Афроамериканцы	0,05
		Китайцы	0,026
		Европейцы	1–3
CYP2C19	«Медленные» метаболизаторы	Белое население США	4
		Коренное население Северной Америки	23
		Европейцы	2–5
		Азиатское население	15–20
Дигидропиримидин дегидрогеназа	«Медленные» метаболизаторы	Японцы	0,01
N-ацетил трансфераза	«Медленные» метаболизаторы	Белое население США	60
		Афроамериканцы	60
		Коренное население Северной Америки	20

Окончание табл. 7-1

1	2	3	4
		Европейцы	50–58,6
		Монголоиды	10–15
		Эскимосы	10,5
		Японцы	12
		Китайцы	22
		Индусы	59
		Московская популяция	46
		Египтяне	90
Тиопурин S-метил трансфераза	«Медленные» метаболизаторы	Афроамериканцы	4,6
		Европейцы	3,7

фармакокинетика»). С генетически обусловленной разной степенью активности этого изофермента связаны различия в выраженности эффектов (как желательных, так и побочных) лекарственных препаратов.

- У «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 чаще развиваются побочные эффекты препаратов, метаболизируемых этим изоферментом. Вследствие повышения концентрации метопролола в крови чаще развивается бронхоспазм (исчезает кардиоселективность), пропафенона — проявляется β-адреноблокирующая активность 5-гидроксипропафенона (промежуточного метаболита), кодеина — ослабляется анальгетическое действие (уменьшается образование морфина из-за замедления О-деметилирования кодеина), имипрамина — повышается вероятность развития артериальной гипотензии, седативного действия, тремора, кардиотоксичности (происходит накопление в крови активных метаболитов дезипрамина и нортриптилина, метаболизируемых путём 4-гидроксилирования до неактивных метаболитов с участием CYP2D6). Поэтому «медленным» метаболизаторам по CYP2D6 для предупреждения нежелательных лекарственных реакций и интоксикации, как правило, следует назначать меньшие дозы ЛС — субстратов этого изофермента.
- Однако, если при участии CYP2D6 образуются активные метаболиты, у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 нежелательные лекарственные реакции, обусловленные этими метаболитами, возникают реже, чем у «быстрых» метаболизаторов, например при длительном применении прокаинамида реже отмечают развитие волчаночноподобного синдрома (уменьшение образования N-гид-

роксипрокаинамида, предположительно ответственного за это побочное действие).

- «Медленные» метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями мутантных аллелей гена этого изофермента. В результате мутаций возможно прекращение синтеза изофермента или синтез дефектного изофермента со сниженной активностью. 95% «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 — носители трёх мутантных аллелей: CYP2D6*3A, CYP2D6*4A, CYP2D6*5 (табл. 7-2). Эти мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Отмечено, что у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 повышена вероятность развития рака лёгких, что предположительно связано с нарушением метаболизма никотина.

Таблица 7-2. Наиболее распространённые клинически значимые мутантные аллели изоферментов цитохрома P450

Мутантный аллель	Изменение нуклеотидной последовательности гена	Изменение аминокислотной последовательности белка	Результат мутации
CYP2D6*3A	«Выпадение» аденилового нуклеотида в 2549-м положении	Отсутствие синтеза белка	Отсутствие активности цитохрома 2D6
CYP2D6*4A	Замена цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 100-м положении	Замена пролина на цистеин в 34-м положении	Снижение активности цитохрома 2D6
CYP2D6*5	«Выпадение» гена	Отсутствие синтеза белка	Отсутствие активности цитохрома 2D6
CYP2C9*2	Замена цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 430-м положении	Замена аргинина на цистеин в 144-м положении	Снижение активности цитохрома 2C9
CYP2C9*3	Замена аденилового нуклеотида на цитидиловый в 1075-м положении	Замена изолейцина на лейцин в 359-м положении	Снижение активности цитохрома 2C9
CYP2A6*2	Замена тимидилового нуклеотида на аденилоый в 1075-м положении	Замена лейцина на гистидин в 160-м положении	Снижение активности цитохрома 2A6

- «Быстрые» метаболизаторы — носители мутантного аллеля, представляющего собой дубликацию гена цитохрома 2D6. Мутации также наследуются по аутосомно-рецессивному типу. У «быстрых» метаболизаторов по CYP2D6 при применении ЛС — субстратов этого изофермента — отмечено снижение их терапевтической эффективности, поэтому ЛС им следует назначать в дозах, превышающих средние терапевтические.

Генетический полиморфизм изофермента цитохрома P450 2C9 (CYP2C9)

CYP2C9 участвует в метаболизме многих НПВС, фенитоина, пероральных гипогликемических средств (производных сульфонилмочевины), варфарина и других ЛС (см. главу «Клиническая фармакокинетика»). При применении ЛС — субстратов этого изофермента цитохрома у «медленных» метаболизаторов снижен клиренс этих препаратов и, соответственно, у них чаще отмечают нежелательные лекарственные реакции, например гипогликемию при применении толбутамида и глипизида, кровоизлияния при приёме варфарина, поэтому ЛС, особенно с малой терапевтической широтой, им следует назначать в более низких дозах, например начальная доза варфарина у них равна 1,0–1,5 мг (рекомендуемая начальная доза 5–10 мг).

Генетический полиморфизм изофермента цитохрома P450 2C19 (CYP2C19)

CYP2C19 участвует в метаболизме имипрамина, диазепама, барбитуратов, вальпроевой кислоты, противомалярийных препаратов (см. главу «Клиническая фармакокинетика»). «Медленные» метаболизаторы по CYP2C19 являются носителями более 10 мутантных аллелей. Применение у этих лиц ЛС — субстратов CYP2C19 приводит к более частому возникновение нежелательных лекарственных реакций (особенно при применении препаратов с малой терапевтической широтой) или резкому снижению эффективности (например, противомалярийного препарата гидроксихлорохина, так как он превращается в активную форму при участии CYP2C19.

Генетический полиморфизм изофермента цитохрома P450 2A6 (CYP2A6)

CYP2A6 метаболизирует небольшое количество ЛС, например участвует в превращении никотина в кетинин, 7-гидроксилировании циклофосфамида и ифосфамида, а также в метаболизме ритонавира (см. главу «Клиническая фармакокинетика»). «Медленные» метаболизаторы по CYP2A6 — носители мутантного аллеля CYP2A6*2.

Гомозиготы по аллелю CYP2A6*2 не гидроксилируют кумарин, следовательно, в стандартных дозах он может вызвать тяжёлые геморрагические осложнения.

Генетический полиморфизм дигидропиримидин дигидрогеназы (ДПДГ)

Физиологическая функция ДПДГ — восстановление урацила и тимидина до β-аланина (т.е. первая реакция трёхэтапного метаболизма этих соединений). ДПДГ — основной фермент, метаболизирующий фторурацил, широко применяемый в составе комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований. При низкой активности ДПДГ (наследуется по аутосомно-рецессивному типу) увеличивается $T_{1/2}$ фторурацила с 8–22 мин (нормальные значения) до 160 мин. Чем ниже активность ДПДГ, тем тяжелее побочные эффекты фторурацила (нейротоксичность, кардиотоксичность). Наиболее распространённые мутации гена ДПДГ, ответственные за снижение активности этого фермента, — делеция в положении 165, замена гуанилового нуклеотида на адениловый в положении 14 и сочетание двух этих мутаций. Повышенную чувствительность к фторурацилу выявляют не только у гомозигот, но и у гетерозигот по мутантным аллелям гена ДПДГ. Внедрение методов фенотипирования и генотипирования ДПДГ в клиническую практику позволит повысить безопасность химиотерапии фторурацилом.

Генетический полиморфизм бутирилхолинэстеразы (псевдохолинэстеразы)

Физиологическая функция бутирилхолинэстеразы — гидролиз ацетилхолина. Этот фермент катализирует гидролиз деполяризующего миорелаксанта суксаметония хлорида. В начале 50-х годов прошлого века появились сообщения о повышенной чувствительности к суксаметонию хлориду, обусловленной снижением активности бутирилхолинэстеразы (такую бутирилхолинэстеразу называют также атипичной псевдохолинэстеразой), проявляющейся длительным (2 ч и более) апноэ.

- Наиболее распространённая мутация, приводящая к синтезу бутирилхолинэстеразы со сниженной активностью, — замена в нуклеотидной последовательности в 209-м положении аденилового нуклеотида на гуаниловый. В результате синтезируется фермент, у которого в 70-м положении аспарагинат заменён на глицин (атипичная бутирилхолинэстераза 1). Гомозиготы по этой мутантной аллели проявляют повышенную чувствительность к суксаметонию.

- Вторая мутация, приводящая к синтезу бутирилхолинэстеразы с резко сниженной активностью, — «вставка» в 117-м положении нуклеотидной последовательности. В результате синтезируется фермент («тихая» бутирилхолинэстераза) с «длиной», равной 22% «длины» нормальной бутирилхолинэстеразы. Гомозиготы по этой мутантной аллели также проявляют повышенную чувствительность к суксаметонию.
- Третья мутация, приводящая к синтезу фермента со сниженной активностью, — замена в 243-м положении треонина на метионин. В результате синтезируется бутирилхолинэстераза, называемая фтор-резистентной бутирилхолинэстеразой 1. Гомозиготы по этой мутантной аллели также проявляют повышенную чувствительность к суксаметонию, однако период апноэ у них короче (приблизительно 30 мин).

Частота гетерозигот и гомозигот по всем мутантным аллелям, определяющим сниженную активность фермента, среди европейского населения составляет 2–4% и 1:2500 соответственно. Фенотипирование бутирилхолинэстеразы для определения её сниженной активности осуществляют с помощью «дибукаинового теста», основанного на торможении активности фермента дибукаином в стандартных условиях. Результат теста представляют в виде «дибукаинового числа», равного степени подавления фермента, выраженной в процентах. При нормальной активности бутирилхолинэстеразы дибукаиновое число равно 80%, у гомозигот по мутантным аллелям, определяющим сниженную активность фермента, оно составляет 20%, у гетерозигот по этим аллелям — 60%. Таким образом, дибукаиновый тест позволяет не только выявлять лиц с повышенной чувствительностью к суксаметонию, но и гетерозигот, что важно для профилактики осложнений при применении суксаметония у их потомства. Внедрение этого метода в клинику позволит более точно выявлять лиц с повышенной чувствительностью к суксаметонию и обеспечить высокую безопасность применения суксаметония хлорида.

Генетический полиморфизм параоксоназы (ароматической эстеразы)

Параоксоназа — фермент из группы арилэстераз. Название фермента определяется его способностью метаболизировать параоксон — антихолинэстеразный препарат, применяемый местно для лечения глаукомы. Параоксоназа также участвует в эфирном гидролизе фосфорорганических соединений, карбаматов, эфиров уксусной кислоты. Соединения перечисленных классов широко применяют в сельском

хозяйстве и промышленности, в качестве лекарственных препаратов, а некоторые из них являются боевыми отравляющими веществами (зарин, заман). Доказан генетический полиморфизм параоксоназы. Наиболее распространённая мутация, обусловливающая изменение активности фермента, — мутация, в результате которой в положении 192 глутамин заменён на аргинин (мутация GLN192ARG). Эта мутация наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Носители мутации параоксоназы GLN192ARG, особенно гомозиготы, более чувствительны к действию фосфорорганических соединений. Эта мутация наиболее распространена у японцев (41,4%), что обусловило большое количество жертв при применении зарина при террористическом акте в Токийском метро в марте 1995 г.

Генетический полиморфизм N-ацетилтрансферазы

N-ацетилтрансфераза катализирует реакцию ацетилирования ряда ЛС, в т.ч. изониазида, сульфаниламидов, прокаинамида, гидралазина. Выделено два изофермента N-ацетилтрансферазы: N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2). Изофермент NAT1 ацетилирует небольшое количество ариламинов и не обладает генетическим полиморфизмом. Основной фермент ацетилирования — изофермент NAT2.

- В 1960 г. были выявлены «медленные» и «быстрые» ацетиляторы изониазида: у первых $T_{1/2}$ изониазида равен 3 ч, у вторых — 1,5 ч. В связи с более медленной биотрансформацией препарата у «медленных» ацетиляторов чаще развиваются полиневриты, связанные с торможением изониазидом превращения пиридоксина в активный кофермент дипиридоксальфосфат, необходимый для синтеза миелина. Индивидуальная скорость ацетилирования существенно не влияет на режимы дозирования изониазида при ежедневном приёме, но может уменьшить эффективность терапии при его прерывистом применении. «Медленные» ацетиляторы — гомозиготы по «медленной» аллели NAT2, а «быстрые» — гомо- либо гетерозиготы по «быстрой» аллели NAT2.
- Полиморфизм ацетилирования характерен и для гидралазина, сульфаниламидов и многих других ЛС. Применение прокаинамида и гидралазина у «медленных» ацетиляторов чаще приводит к поражению печени.
- Считают, что фенотип «быстрого» ацетилирования более распространён среди светлоглазых и светловолосых людей. Известно около 15 мутантных аллелей гена NAT2, все эти мутации наследуются по

аутосомно-рецессивному типу. Тип ацетилирования определяют методами фено- и генотипирования NAT2. В качестве маркёрных субстратов ацетилирования широко используют дапсон и сульфадимезин.

– Отношение концентраций моноацетилдапсона и дапсона в плазме крови через 6 ч после введения препарата менее 0,35 характерно для «медленных», а более 0,35 — для «быстрых» ацетиляторов.
– Если в качестве маркёрного субстрата используют сульфадимезин, содержание его менее 25% принятой дозы в плазме через 6 ч и менее 70% в моче, собранной через 5–6 ч после введения, свидетельствует о фенотипе «медленного» ацетилирования.

Генетический полиморфизм тиопурин S-метилтрансферазы (TPMT)

TPMT — фермент, катализирующий реакцию S-метилирования производных тиопурина, т.е. основного пути метаболизма цитостатиков из группы антагонистов пурина (меркаптопурина, тиогуанина, азатиоприна). Активность TPMT у людей различается: у 88,6% — высокая активность, у 11,1% — промежуточная и у 0,3% — очень низкая или отсутствует. У пациентов с низкой активностью фермента повышена чувствительность к перечисленным цитостатикам, проявляющаяся опасными для жизни гематотоксическими (лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией) и гепатотоксическими эффектами. У этих пациентов биотрансформация меркаптопурина происходит по альтернативному пути, т.е. с образованием высокотоксичного 6-тиогуанина нуклеотида. Его концентрация в плазме крови тем выше (следовательно, нежелательные лекарственные эффекты меркаптопурина тем сильнее), чем ниже активность TPMT. Снижение активности TPMT наследуется по аутосомно-рецессивному типу, у гомозигот низкая активность, у гетерозигот промежуточная. Для обеспечения безопасности проводимой химиотерапии перед назначением тиопуринов следует определять активность TPMT в эритроцитах пациента (фенотипирование TPMT) или генотип пациента с помощью ПЦР (генотипирование TPMT). Разработана коррекция дозировок меркаптопурина в зависимости от активности TPMT или генотипа этого фермента (безопасные дозы для пациентов с низкой активностью TPMT в 10–15 раз ниже среднетерапевтических).

Генетический полиморфизм гликопротеина-P

Гликопротеин-P представляет собой белок-переносчик, локализованный на мембране клеток кишечника и участвующий в выведении

из них в просвет кишечника некоторых ЛС (например, дигоксина, верапамила, дилтиазема, ингибиторов ВИЧ-протеазы, колхицина, циклоспорина). Идентифицировано несколько мутаций в гене гликопротеина-Р, приводящих к изменению фармакокинетики ЛС.

- Наиболее распространённый мутантный аллель гена гликопротеина-Р — замена в нуклеотидной последовательности цитидилового нуклеотида на тимидиловый в положении 3435, что приводит к синтезу гликопротеина-Р со сниженной активностью. У гомозигот по этой мутации создаются высокие концентрации дигоксина в плазме крови, и, следовательно, чаще развиваются нежелательные лекарственные реакции на препарат. Мутацию наследуют по аутосомно-рецессивному типу. Распространённость гомозигот по этой мутации в ев-ропейской популяции высока (24%). Внедрение в клиническую практику генотипирования гликопротеина-Р позволит повысить эффективность и безопасность терапии дигоксином и другими ЛС — субстратами гликопротеина-Р.

Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику

Изменения фармакодинамики ЛС могут происходить вследствие мутации генов белков — фармакологических мишеней для ЛС. Примерами генетического полиморфизма фармакологических мишеней могут служить полиморфизм гена β_2-адренорецептора и полиморфизм генов, ответственных за синтез компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, — АПФ и ангиотензиногена.

Генетический полиморфизм β_2-адренорецептора

Мутация гена β_2-адренорецептора приводит к замене в аминокислотной последовательности рецептора в положении 16 аргинина на глицин (мутация ARG16GLY). У гомозигот по этой мутации в 5, а у гетерозигот — в 2 раза чаще, чем у других людей, не развивается бронхорасширяющее действие агонистов β_2-адренорецепторов короткого действия (например, сальбутамола). Этот факт связан с предрасположенностью у носителей данной мутации к снижению плотности β_2-адренорецепторов в бронхах при применении их короткодействующих агонистов. Распространённость гомозигот по этой мутации достигает в европейской популяции 40%, и лечение бронхообструктивного синдрома у таких пациентов представляет собой серьёзную проблему. Препараты выбора у этих больных — длительно действую-

щие агонисты β_2-адренорецепторов (салметерол, формотерол), на бронхорасширяющее действие которых носительство мутации гена β_2-адренорецептора ARG16GLY не оказывает влияния.

Генетический полиморфизм АПФ

Полиморфизм гена АПФ связан с включением (*I*nsertion) или отсутствием (*D*eletion) 287-й пары нуклеотидных оснований и получил название I/D полиморфизма. Наибольшая активность АПФ в плазме крови отмечена у лиц с DD-генотипом, наименьшая — с II-генотипом, лица с ID-генотипом занимают промежуточное положение. В связи с этим у лиц с II-генотипом ингибиторы АПФ вызывают наибольший антигипертензивный эффект при повышении АД, вызванном инфузией ангиотензина I, а также более значительное снижение содержания ангиотензина II и альдостерона. Ингибиторы АПФ не оказывают нефропротекторного действия при недиабетических поражениях почек у больных с DD-генотипом, но эффективны у больных с II-генотипом и ID-генотипом.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть также мутации генов ферментов, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ответственных за защиту от окисления сульфгидрильных групп белков клеточных мембран некоторыми ЛС. Физиологическая роль этого фермента заключается в том, что он служит катализатором превращения глюкозо-6-фосфата в фосфоглюконат при участии ко-фермента НАДФ, восстанавливающегося в НАДФН. НАДФН служит донором электронов в реакции превращения окисленного глутатиона в восстановленный под действием глутатион редуктазы. Восстановленный глутатион — мощный антиоксидант, защищающий белки клеточных мембран от окисления. При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы уменьшается образование НАДФН, и, как следствие, — восстановленного глутатиона; что приводит к гемолизу эритроцитов при применении ЛС, обладающих окислительными свойствами (табл. 7-3).

Наследование мутаций гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, обусловливающих её недостаточность, сцеплено с полом. Выделяют две формы недостаточности фермента — «негроидную» и «средиземноморскую».

- «Негроидная» форма характеризуется ускоренным разрушением глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, поэтому происходит гемолиз лишь «старых» эритроцитов (старше 55 дней). Острый гемолиз раз-

Таблица 7-3. ЛС, вызывающие гемолиз эритроцитов при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

ЛС, вызывающие клинически выраженный гемолиз эритроцитов		
Ацетанилид	Сульфасалазин	Хинидин
Дапсон	Сульфаниламид	Примахин
Фуразолидон	Сульфацетамид	Хиноцид
Фуралтадон	Сульфаметоксипиридазин	Налидиксовая кислота
Нитрофурантоин	Стрептоцид	
ЛС, вызывающие гемолиз эритроцитов при определённых условиях		
Фенацетин	Аскорбиновая кислота	Унитиол
Антипирин	Хлорохин	Витамин К
Сульфадиазин	Мепакрин	Хлорамфеникол
Ацетилсалициловая кислота	Хинидин	Нитраты

вивается лишь при первом применении ЛС и длится несколько дней. При продолжении применения ЛС отмечают лишь хронический, слабо выраженный гемолиз.

- «Средиземноморская» форма характеризуется наличием дефектной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы со сниженной активностью, поэтому гемолизу подвергаются как «молодые», так и «старые» эритроциты. При этой форме отмечают выраженный гемолиз, возникающий при первом приёме ЛС и продолжающийся в течение всего периода применения.

Распространённость недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы варьирует в различных популяциях (1–15%), в европейской отмечают крайне редко.

Изменение фармакологического эффекта при наследственных заболеваниях

К задачам клинической фармакогенетики относят изучение изменений фармакологического ответа при наследственных заболеваниях (например, порфирии, врождённой метгемоглобинемии).

Изменение фармакологического ответа при порфирии

Порфирия — наследственные дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе гема. В результате повышения активности синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты происходит избыточная продукция

δ-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена. Различают эритропоэтическую, печёночную и смешанные формы порфирий, наследуемых по аутосомно-доминантному типу. При обострении заболевания развиваются резкие боли в животе, полиневропатии, психические нарушения, судорожные припадки. Некоторые ЛС способны провоцировать обострение порфирии (табл. 7-4), предположительно вызывая повышение активности синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты. Поэтому фармакотерапию больных порфирией следует проводить с особой осторожностью.

Таблица 7-4. ЛС, способные вызывать обострение порфирии

Антипирин	Метилдопа	Теофиллин
Барбитураты	Метоклопрамид	Триметадион
Гризеофульвин	Налидиксовая кислота	Фенилбутазон
Диазепам	Нитразепам	Фенитоин
Диклофенак	Панкурония бромид	Фуросемид
Имипрамин	Препараты спорыньи	Хлорамфеникол
Изониазид	Ранитидин	Эстрогены
Карбамазепин	Рифампицин	Этосуксимид
Кетопрофен	Сульфаниламиды	

Изменение фармакологического ответа при наследственной метгемоглобинемии

Причиной наследственной метгемоглобинемии может быть либо аномалия молекулы гемоглобина (наследуется по аутосомно-доминантному типу), либо снижение активности диафоразы I, участвующей в окислении гемоглобина (наследуется по аутосомно-рецессивному типу). В крови резко повышается содержание метгемоглобина. Применение, даже в терапевтических дозах, некоторых ЛС (например, фенацетина, сульфаниламидов) у таких больных может привести к ещё большему увеличению содержания метгемоглобина и необходимости лекарственной терапии этого осложнения (назначения метиленового синего, аскорбиновой кислоты). Поэтому больным с наследственной метгемоглобинемией следует избегать назначения ЛС, способных вызывать повышение содержания метгемоглобина.

ГЛАВА 8 ФАРМАКОЭКОНОМИКА

В последние годы в большинстве развитых стран отмечают увеличение расходов на оказание медицинской помощи, в том числе на лекарственное обеспечение. В целом мировой объём продаж ЛС в 2000 г. составлял $207 млрд и имел тенденцию к 10% ежегодному росту. Однако, по мнению ВОЗ (1998), ни одно государство не в состоянии обеспечить оптимальный уровень расходов на здравоохранение. Поэтому во всех странах актуальны проблемы стоимости ЛС и выбора оптимального препарата (по стоимости и эффективности). Участие практических врачей и учёных в решении экономических проблем, стоящих перед системой здравоохранения, наиболее успешно реализуется в рамках фармакоэкономики, которую можно рассматривать и как часть экономики здравоохранения, и как дисциплину в рамках клинической фармакологии. По мнению авторов, фармакоэкономику правомерно считать разделом клинической фармакологии, так как экономическая оценка препарата — частный случай оценки ЛС.

Фармакоэкономика — область исследования, оценивающая особенности людей, компаний и рынка касательно применения фармацевтической продукции, медицинских услуг, программ и анализирующая стоимость (затраты) и последствия (результаты) этого применения [определение предложено Международным обществом фармакоэкономики (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR, 1998)].

- Методы и процедуры, лежащие в основе фармакоэкономического анализа, были разработаны в течение последних 50 лет и легитимизированы в ряде авторитетных руководств ISPOR. Статус фармакоэкономики в России определяют документы МЗ РФ, Российское руководство по фармакоэкономическим исследованиям (Авксентьева М.В., Воробьёв П.А., Герасимов В.Б. и др., М.: Ньюдиамед, 2000), в 1999 г. образовано Российское общество фармакоэкономических исследований. Большинство методов фармакоэкономичес-

кого анализа универсально, их можно применять для оценки экономической эффективности не только ЛС, но и другого лечебного, диагностического или профилактического метода.

- Конечная цель фармакоэкономики — повышение экономической эффективности системы здравоохранения в интересах всех участников рынка медицинских услуг.

Критерии фармакоэкономического исследования

В фармакоэкономическом исследовании выделяют два необходимых критерия.

- Сравнительный характер (например, ЛС с плацебо, несколько препаратов, режимов дозирования).
- Сравнительный анализ пары показателей результата: вмешательства (эффективность или безопасность лечения, влияние на продолжительность или качество жизни и т.д.) и стоимости вмешательства (то есть стоимость лечения — не единственная цель фармакоэкономического анализа).

Обычное (клиническое) исследование отличается от фармакоэкономического следующими признаками.

- В клиническом исследовании результат вмешательства — единственная анализируемая переменная (или переменные, если результатов лечения несколько).
- Для клинических исследований, как правило, отбирают больных со строго определёнными симптомами и тяжестью заболевания, из исследования исключают детей, беременных, военнослужащих, лиц с тяжёлой сопутствующей патологией, страдающих алкоголизмом, психическими заболеваниями, не способных чётко выполнять назначения врача и т.д., что позволяет обеспечить большую валидность (правомерность) полученных в ходе исследования показателей, но не относится ко всей популяции больных. Поэтому эти исследования нельзя использовать для фармакоэкономического анализа, точные результаты для которого можно получить лишь на «скомпрометированных» группах.

Оценка затрат (стоимости лечения)

При оценки стоимости лечения в фармакоэкономическом анализе применяют следующую классификацию затрат.

- Медицинские затраты — расходы, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи (например, стоимость ЛС, пре-

бывания пациента в стационаре). Эти затраты в свою очередь подразделяют на следующие группы.

- Прямые — стоимость ЛС, исследований, консультаций, оплата труда медицинских работников, непосредственно участвующих в лечении больного.
- Непрямые — стоимость пребывания больного в стационаре, в т.ч. расходы на медицинский транспорт, питание, административные расходы.

- Немедицинские затраты — расходы больного или общества, напрямую не связанные с лечением (оплата дней нетрудоспособности, уход родственников, оплата услуг социальных служб и т.д.).

Иногда оценка затрат (особенно немедицинских) может быть затруднена, так как при подсчёте стоимости лечения любые услуги и усилия лиц, принимающих участие в оказании помощи больному, а также затраты общества, государства или работодателя необходимо выражать в денежном эквиваленте, что не всегда возможно (например, стоимость ухода близких людей за больным или отдельную стоимость некоторых процедур). В этих случаях используют приближённые формулы или экономические модели затрат. Поэтому в большинстве исследований учитывают лишь медицинские затраты. Для выделения затрат, оценка которых необходима в конкретном исследовании, используют понятие «перспектива исследования». Выводы, полученные в ходе исследования в одной стране, нельзя экстраполировать на другую страну.

Перспектива исследования

Существует четыре перспективы фармакоэкономического анализа.

- Пациент. Эту перспективу используют, когда пациент должен полностью или частично покрывать расходы на оказание медицинской помощи. В качестве затрат учитывают лишь затраты самого больного.
- Лечебное учреждение. Эту перспективу применяют при анализе лечения больного в условиях лечебного учреждения и оценивают лишь затраты последнего.
- Плательщик. Эту перспективу используют при анализе преимуществ заключения контрактов между страховой компанией, работодателем или государством с одной стороны и лечебными учреждениями с другой, учитывают все расходы стороны, оплачивающей лечение, диагностические или лечебные процедуры.

- Социальная перспектива учитывает затраты и финансовые интересы общества в целом.

Примером значения перспективы для фармакоэкономического анализа может служить исследование, проведённое в США в 1994 г., при котором оценивали преимущества профилактической вакцинации здоровых детей от распространённых детских инфекций. С точки зрения плательщика, эта мера профилактики оказалась невыгодной: каждый вложенный в программу вакцинации доллар давал всего $0,9 прибыли, так как лечение детских инфекций обычно проводят в домашних условиях и медицинские расходы на него обычно ограничены приобретением НПВС. Однако с позиции социальной перспективы при учёте немедицинских затрат (уход родственников, оплата больничных листов и т.д.) преимущества, получаемые обществом в целом, можно оценить как $5,4 на каждый вложенный в вакцинацию доллар.

Оценка клинических результатов

Наряду с затратами фармакоэкономический анализ учитывает различные клинические параметры, от которых зависят эффективность и безопасность лечения (например, степень снижения АД при применении антигипертензивных средств, увеличение продолжительности жизни благодаря лечебному или профилактическому вмешательству). Для заболеваний, приводящих к инвалидизации, большее значение имеет сравнение её частоты в лечебной и контрольной группах. Для оценки лечения хронических заболеваний принято использовать показатель качества жизни. Если лечение влияет как на продолжительность жизни, так и на её качество, применяют специальный показатель — приобретённые годы качественной жизни.

Виды фармакоэкономического анализа

Существует четыре вида фармакоэкономического анализа.

- Анализ минимизации стоимости — наиболее простой метод, применяемый при сравнении равноэффективных ЛС (методов диагностики, профилактики и т.д.). Обычно его используют в исследованиях генерических препаратов с разной стоимостью, например при планировании закупочной политики лечебного учреждения. Цель этого вида анализа — сравнение стоимости исследуемых ЛС или вмешательств для определения наиболее дешёвого. В качестве затрат учитывают все затраты, связанные с использованием препарата (например, на покупку шприцев, растворителей).

– Интуитивно этот вид анализа использует каждый посетитель аптеки при выборе препарата, выпускаемого разными фирмами.

– Для лечебного учреждения преимущества при этом виде анализа имеют ЛС, специально предназначенные для использования в стационаре (снижение стоимости за счёт крупной расфасовки, препараты, специально выпускаемые для инфузий, и т.д.).

- Анализ стоимость—эффективность предполагает, что сравниваемые ЛС различаются как по стоимости, так и по эффективности. Показателем экономической эффективности служит коэффициент стоимость/эффективность, вычисляемый для каждого препарата или вмешательства по формуле:

$$\textit{Коэффициент стоимость/эффективность} = \frac{\textit{стоимость лечения (руб)}}{\textit{эффективность лечения (руб)}}.$$

– Предпочтение отдают ЛС, обладающему минимальным коэффициентом стоимость/эффективность. Например, стоимость лечения одного больного пневмонией в стационаре при использовании ампициллина составила 3581 руб, а цефтриаксона — 4397 руб. Эффективность ампициллина оценена как 45% (т.е. у 55% больных лечение оказалось неэффективным, и через 48 ч препарат был заменён другим), эффективность цефтриаксона — 69,2%. Коэффициенты стоимость/эффективность для ампициллина и цефтриаксона равны 3581/0,45=7958 руб и 4397/0,69=6372 руб соответственно. Следовательно, экономически оправданнее применение более дорогого препарата.

- Анализ стоимость—преимущество предназначен для сравнения стоимости исследуемой лекарственной терапии и складывается из затрат на лечение и его преимуществ. Оба показателя (стоимость и преимущество) выражают в денежном эквиваленте.

- Анализ стоимость—польза (наиболее сложный и дорогостоящий) применяют, когда наиболее важный показатель заболевания и/или результата лечения — качество жизни больного. Результаты вмешательства при этом виде анализа лечения выражают в качестве жизни или в количестве лет сохранённой качественной жизни (***Quality-adjusted life years***, QALY). Этот показатель позволяет сравнивать эффективность отдельных вмешательств или сделать заключение о том, что метод лечения в целом неприемлемо дорог для общества или системы здравоохранения.

В каких случаях необходим фармакоэкономический анализ?

Наиболее часто фармакоэкономический анализ выполняют в следующих случаях:

- два ЛС или метода лечения характеризуются высокой пользой и высокой эффективностью;
- несколько ЛС равноэффективны, но различаются стоимостью, или препарат применяют в различных дозах и/или используют разные пути введения.

ГЛАВА 9 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

При применении ЛС эффективность должна превышать потенциальную опасность развития побочных эффектов (нежелательных реакций). «Клиническое впечатление» об эффективности препарата может быть ложным, частично вследствие субъективности врача и больного, а также необъективности критериев оценки.

Клинические исследования ЛС служат основой доказательной фармакотерапии. Клиническое исследование — любое исследование ЛС, проводимое для получения доказательств его безопасности и эффективности с участием людей в качестве субъектов, направленное на выявление или подтверждение фармакологического эффекта, нежелательных реакций, изучение фармакокинетики. Однако до начала клинических испытаний потенциальное ЛС проходит сложный этап доклинических исследований.

Доклинические исследования

Независимо от источника получения исследование биологически активного вещества (БАВ) заключается в определении его фармакодинамики, фармакокинетики, токсичности и безопасности.

Для определения активности и селективности действия вещества используют различные скрининговые тесты, проводимые в сравнении с эталонным препаратом. Выбор и количество тестов зависят от задач исследования. Так, для изучения потенциальных антигипертензивных ЛС, действующих предположительно как антагонисты α-адренорецепторов сосудов, изучают *in vitro* связывание с этими рецепторами. Далее изучают антигипертензивную активность соединения на моделях экспериментальной артериальной гипертензии на животных, а также возможные побочные эффекты. В результате этих исследований может возникнуть необходимость химической модификации молекул вещества для достижения более желательных фармакокинетических или фармакодинамических свойств.

Далее проводят токсикологическое исследование наиболее активных соединений (определение острой, субхронической и хронической токсичности), их канцерогенных свойств. Определение репродуктивной токсичности проводят в три фазы: изучение общего влияния на фертильность и репродуктивные свойства организма; возможных мутагенных, тератогенных свойств ЛС и эмбриотоксичности, а также влияния на имплантацию и эмбриогенез; длительные исследования на пери- и постнатальное развитие. Возможности для определения токсических свойств ЛС ограничены и дорогостоящи. При этом следует учитывать, что полученные сведения нельзя в полной мере экстраполировать на человека, а редкие побочные эффекты обычно выявляют лишь на этапе клинических испытаний. В настоящее время в качестве альтернативы экспериментальной доклинической оценке безопасности и токсичности ЛС на животных иногда используют культуры клеток (микросомы, гепатоциты или образцы тканей).

Заключительная задача доклинических исследований — выбор способа производства исследуемого препарата (например, химический синтез, генная инженерия). Обязательным компонентом доклинической разработки ЛС служит разработка лекарственной формы и оценка её стабильности, а также аналитических методов контроля.

Клинические исследования

В наибольшей степени влияние клинической фармакологии на процесс создания новых ЛС проявляется при проведении клинических исследований. Многие результаты фармакологических исследований на животных раньше автоматически переносили на человека. Затем, когда всеми была осознана необходимость проведения исследований на человеке, клинические испытания обычно проводили на пациентах без их согласия. Известны случаи проведения заведомо опасных исследований над социально незащищёнными лицами (заключёнными, душевнобольными и т.д.). Потребовалось длительное время, чтобы сравнительный дизайн исследования (наличие «опытной» группы и группы сравнения) стал общепринятым. Вероятно, именно ошибки в планировании исследований и анализе их результатов, а порой фальсификации последних стали причиной ряда гуманитарных катастроф, связанных с выпуском токсических препаратов, например раствора сульфаниламида в этиленгликоле (1937), а также талидомида (1961), который назначали в качестве противорвот-

ного средства на ранних сроках беременности. В это время врачи не знали о способности талидомида тормозить ангиогенез, что привело к рождению более 10000 детей с фокомелией (врождённой аномалией нижних конечностей). В 1962 г. талидомид был запрещён для медицинского применения. В 1998 г. талидомид получил одобрение американской FDA (Федеральная Комиссия по пищевым продуктам и лекарственным препаратам, *Food* and *Drug Administration*) для использования при лечении лепры, в настоящее время проводят его клинические испытания для терапии множественной рефрактерной миеломы и глиомы. Первой государственной организацией, регулирующей вопросы клинических испытаний, стала американская FDA, предложившая в 1977 г. концепцию качественной клинической практики (*Good Clinical Practice*, *GCP*). Важнейшим документом, определяющим права и обязанности участников клинических исследований, явилась Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (1968). После многочисленных доработок появился итоговый документ — Руководство по качественной клинической практике (ICH Guidelines for Good Clinical Practice, ICH GCP). Положения ICH GCP согласуются с требованиями к проведению клинических испытаний ЛС в РФ и отражены в Федеральном Законе «О лекарственных средствах» (№86-ФЗ от 22.06.98 с изменениями от 02.01.2000). Другой официальный документ, регламентирущий проведение клинических испытаний в РФ, — отраслевой стандарт «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации».

- Согласно этим документам, под качественной клинической практикой понимают «стандарт планирования, выполнения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических испытаний, а также обработки и представления их результатов; стандарт, который служит для общества гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также защищённости прав, здоровья и анонимности субъектов исследования».
- Выполнение принципов качественной клинической практики обеспечивает соблюдение следующих основных условий: участие квалифицированных исследователей, распределение обязанностей между участниками исследования, научный подход к планированию исследования, регистрации данных и анализу представляемых результатов.

Выполнение клинических испытаний на всех его этапах подвергается многостороннему контролю со стороны заказчика исследования, аудита, органов государственного контроля и независимого

этического комитета, а вся деятельность в целом осуществляется в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

При проведении клинических испытаний на людях исследователь решает три основные задачи:

1. Установить, насколько фармакологические эффекты, выявленные в экспериментах на животных, соответствуют данным, которые могут быть получены при использовании ЛС у человека;

2. Показать, что применение ЛС оказывает значительное терапевтическое действие;

3. Доказать, что новое ЛС достаточно безопасно для применения у людей.

Этические и правовые нормы клинических исследований. Гарантии прав пациентов и соблюдение этических норм — сложная проблема клинических испытаний. Они регламентированы вышеперечисленными документами, гарантом соблюдения прав пациентов служит Комитет по этике, одобрение которого необходимо получить до начала клинических испытаний. Основная задача Комитета — защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности. Этический комитет рассматривает информацию о препарате, оценивает структуру протокола клинических испытаний, содержание информированного согласия и биографии исследователей с последующей оценкой потенциального риска для пациентов и соблюдения их гарантий и прав.

Пациент может участвовать в клинических испытаниях только при полном и сознательном добровольном согласии. Каждого пациента необходимо полностью проинформировать о возможных последствиях его участия в конкретном клиническом испытании. Он подписывает информированное письменное согласие, где изложены цели исследования, его преимущества для пациента в случае его участия в исследовании, нежелательные побочные реакции, связанные с исследуемым препаратом, обеспечение испытуемого необходимой медицинской помощью в случае их выявления в ходе испытания, информация о страховании. Важная сторона защиты прав пациента — соблюдение конфиденциальности.

Участники клинического исследования. Первое звено клинических испытаний — разработчик ЛС или спонсор (обычно фармацевтическая компания), второе — медицинское учреждение, на базе которого проводят испытание, третье — пациент. Связующим звеном между заказчиком и медицинским учреждением могут выступать контрактно-исследовательские организации, берущие на себя задачи и

обязанности спонсора и осуществляющие контроль за данным исследованием.

Проведение клинических исследований. Надёжность результатов клинических испытаний полностью зависит от тщательности их планирования, проведения и анализа. Любое клиническое испытание следует проводить по строго определённому плану (протоколу исследования), идентичному для всех медицинских центров, принимающих в нём участие.

Протокол исследования включает описание цели и дизайна исследования, критериев включения (и исключения) в испытание и оценки эффективности и безопасности проводимого лечения, методов лечения субъектов исследования, а также методов и сроков оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности и безопасности.

- Цели испытания должны быть точно сформулированы. При испытании лекарственного препарата это обычно ответ на вопрос: «Насколько эффективен данный терапевтический подход при определённых условиях в сравнении с другими терапевтическими методами или отсутствием терапии вообще?», а также оценка коэффициента польза/риск (по крайней мере, по регистрации частоты побочных реакций). В некоторых случаях цель более узкая, например определение оптимального режима дозирования препарата. Независимо от цели необходимо чётко сформулировать, какой конечный результат будет определён количественно.
- Правила ICH GCP не допускают использования материальных стимулов для привлечения больных к участию в исследовании (за исключением здоровых добровольцев, привлекаемых для исследования фармакокинетики или биоэквивалентности ЛС). Больной должен соответствовать критериям исключения.
  - Обычно к участию в исследованиях не допускают беременных, кормящих грудью, больных с тяжёлыми нарушениями функций печени и почек, отягощённым аллергологическим анамнезом. Недопустимо включение в исследование недееспособных пациентов без согласия попечителей, а также военнослужащих, заключённых.
  - Клинические испытания на несовершеннолетних пациентах проводят лишь в случаях, когда исследуемый препарат предназначен исключительно для лечения детских болезней или исследование проводят для получения информации об оптимальной дозировке препарата для детей. Необходимы предварительные исследования

данного ЛС у взрослых или совершеннолетних с аналогичным заболеванием, результаты которых служат основой для планирования исследований у детей. При исследовании фармакокинетических параметров ЛС следует помнить о том, что по мере роста функциональные показатели детского организма быстро меняются.

– В исследование следует включать больных с чётко верифицированным диагнозом и исключать больных, не соответствующих определённым заранее критериям постановки диагноза.

– Обычно из исследования исключают пациентов с определённым риском побочных реакций, например больных бронхиальной астмой при испытании новых β-адреноблокаторов, язвенной болезнью — новых НПВС.

– С определёнными проблемами сопряжено изучение действия ЛС у пациентов пожилого возраста в связи с наличием у них сопутствующих заболеваний, нуждающихся в фармакотерапии. При этом может возникать взаимодействие лекарственных препаратов. Следует учитывать, что побочные эффекты у пожилых больных могут возникнуть раньше и при применении меньших доз, чем у больных среднего возраста (например, лишь после широкого применения НПВС беноксапрофена было обнаружено, что он токсичен для больных пожилого возраста в дозах, относительно безопасных для более молодых).

- В протоколе исследования для каждой группы испытуемых должны быть представлены сведения о препаратах, дозы, пути и способы введения, периоды лечения, препараты, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или исключено протоколом.
- В разделе протокола «Оценка эффективности» необходимо перечислить критерии оценки эффективности, методы и сроки регистрации её показателей. Например, при испытании нового антигипертензивного препарата у больных с артериальной гипертензией в качестве критериев эффективности (помимо динамики клинических симптомов) используют 24-часовое мониторирование АД, измерение систолического и диастолического давления в положении больного лёжа и сидя, при этом эффективным считают среднее диастолическое давление в положении сидя менее 90 мм рт.ст. или снижение этого показателя на 10 мм рт.ст. и более после окончания лечения по сравнению с исходными цифрами.

- Безопасность ЛС оценивают в течение всего исследования путём анализа физикальных данных, анамнеза, проведения функциональных проб, ЭКГ, лабораторных анализов, измерения фармакокинетических параметров, регистрации сопутствующей терапии, а также побочных эффектов. Информацию о всех побочных реакциях, отмеченных во время исследования, следует внести в индивидуальную регистрационную карту и карту о побочном явлении. Побочное явление — любое нежелательное изменение состояния больного, отличное от состояния перед началом лечения, связанное или не связанное с изучаемым препаратом или любым другим препаратом, используемым в сопутствующей медикаментозной терапии.
- Статистическая обработка данных клинического исследования необходима, так как обычно изучают не все объекты интересующей совокупности, а проводят случайный отбор вариантов. Предназначенные для решения этой статистической задачи методы называют методами рандомизации, то есть распределение испытуемых на опытную и контрольную группы случайным образом. Процесс рандомизации, длительность лечения, последовательности периодов лечения и критерии прекращения испытания отражают в дизайне исследования. С проблемой рандомизации тесно связана проблема «слепоты» исследования. Цель слепого метода — устранение возможности влияния (осознанного или случайного) врача, исследователя, пациента на получаемые результаты. Идеально испытание с использованием двойного слепого метода, когда ни пациент, ни врач не знают, какое лечение получает пациент. Для исключения субъективного фактора, влияющего на лечение, при проведении клинических испытаний используют плацебо («пустышку»), что позволяет разграничить собственно фармакодинамические и суггестивные эффекты препарата, отличить эффект ЛС от спонтанных ремиссий в течении заболевания и влияния внешних факторов, избежать получения ложноотрицательных заключений (например, равная эффективность исследуемого препарата и плацебо может быть связана с применением недостаточно чувствительного метода оценки эффекта или низкой дозой ЛС).

Индивидуальная регистрационная карта служит связующим информационным звеном между исследователем и заказчиком испытания и включает следующие обязательные разделы: скрининг, критерии включения/исключения, повизитные блоки, назначение исследуемого препарата, предшествующая и сопутствующая терапия, регистрация нежелательных лекарственных реакций и завершение клинического исследования.

Фазы клинического исследования. Клинические исследования ЛС проводят в учреждениях здравоохранения, имеющих лицензии на их проведение. Специалисты, участвующие в клинических испытаниях, должны пройти специальную подготовку по правилам проведения качественных клинических испытаний. Контроль за проведением испытаний осуществляет Департамент государственного контроля ЛС и медицинской техники.

Последовательность изучения ЛС подразделяют на четыре фазы (табл. 9-1).

Таблица 9-1. Фазы клинических исследований

Фаза	Количество пациентов	Основные задачи
I	20–50	Оценить токсичность и безопасность. Определить параметры фармакокинетики
II	200–600	Установить эффективность. Определить оптимальные режимы дозирования. Оценить безопасность
III	1000–4000	Подтвердить данные об эффективности и безопасности. Провести сравнительное исследование с эталонным препаратом
IV	2000–10 000 и более	Уточнить особенности действия ЛС. Дополнительно оценить эффективность и безопасность на большом количестве пациентов. Выявить ранее неизвестные, особенно редкие побочные эффекты в долгосрочных исследованиях

- Фаза I — начальный этап клинических исследований, поисковый и особенно тщательно контролируемый. Обычно в этой фазе принимают участие 20–50 здоровых добровольцев. Цель I фазы — определение переносимости препарата, его безопасности при кратковременном применении, предполагаемой эффективности, фармакологических эффектов и фармакокинетики, а также получение информации о максимальной безопасной дозе. Исследуемое соединение назначают в низких дозах с постепенным их повышением до проявления признаков токсического действия. Начальную токсическую дозу определяют в доклинических исследованиях, у человека она составляет $^1/_{10}$ экспериментальной. Производят обязательный мониторинг концентрации препарата в крови с определением безопасного диапазона, выявляют неизвестные метаболиты. Регистрируют побочные действия, исследуют функциональное состоя-

ние органов, биохимические и гематологические показатели. До начала испытания проводят тщательное клинико-лабораторное обследование добровольцев для исключения острых и хронических заболеваний. При невозможности испытания препарата на здоровых людях (например, цитотоксических препаратов, ЛС против СПИДа) исследования проводят на больных.

- Фаза II — ключевая, так как полученные сведения определяют целесообразность продолжения исследования нового ЛС на большем количестве больных. Цель её — доказательство клинической эффективности ЛС при испытании на определённой группе пациентов, установление оптимального режима дозирования, дальнейшее изучение безопасности препарата на большом количестве пациентов, а также изучение лекарственного взаимодействия. Сравнивают эффективность и безопасность изучаемого препарата с эталонным и плацебо. Обычно эта фаза продолжается около 2 лет.
- Фаза III — полномасштабные, расширенные многоцентровые клинические испытания препарата в сравнении с плацебо или эталонными ЛС. Обычно проводят несколько контролируемых исследований в разных странах по единому протоколу клинических испытаний. Полученные сведения уточняют эффективность лекарственного препарата у больных с учётом сопутствующих заболеваний, возраста, пола, лекарственного взаимодействия, а также показания к применению и режим дозирования. При необходимости изучают показатели фармакокинетики при различных патологических состояниях (если они не были изучены во II фазе). После завершения этой фазы фармакологическое средство приобретает статус ЛС после прохождения регистрации (процесса последовательных экспертных и административно-правовых действий) с занесением в Государственный реестр и присвоением ему регистрационного номера. Необходимые для регистрации нового ЛС документы рассматриваются Департаментом Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники и направляются для экспертизы в специализированные комиссии Фармакологического и Фармакопейного комитетов. Комиссии могут рекомендовать фирме-изготовителю проведение дополнительных клинических исследований, в том числе биоэквивалентности (для генерических препаратов). При положительной экспертной оценке представленных документов комиссии рекомендуют Департаменту регистрацию ЛС, после которой препарат поступает на фармацевтический рынок.

- Фаза IV и постмаркетинговые исследования. Цель IV фазы — уточнение особенностей действия ЛС, дополнительная оценка его эффективности и безопасности у большого количества пациентов. Расширенные пострегистрационные клинические исследования характеризуются широким применением нового лекарственного препарата в медицинской практике. Их назначение — выявить ранее неизвестные, особенно редкие побочные эффекты. Полученные данные могут послужить основанием для внесения соответствующих изменений в инструкцию по применению препарата.

Доказательная медицина

Предложенная в начале 90-х годов концепция доказательной медицины, или медицины, основанной на доказательствах (evidence-based medicine), подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного. Подобный подход позволяет уменьшить количество врачебных ошибок, облегчить процесс принятия решения для практических врачей, администрации лечебных учреждений и юристов, а также снизить расходы на здравоохранение. Концепция доказательной медицины предлагает методы корректной экстраполяции данных рандомизированных клинических исследований для решения практических вопросов, связанных с лечением конкретного больного. При этом доказательная медицина — концепция или метод принятия решений, она не претендует, чтобы её выводы полностью определяли выбор ЛС и другие аспекты лечебной работы.

Доказательная медицина призвана решать следующие важные вопросы:

- Можно ли доверять результатам клинического исследования?
- Каковы эти результаты, насколько они важны?
- Можно ли использовать эти результаты для принятия решений при лечении конкретных больных?

Уровни (классы) доказательности. Удобным механизмом, позволяющим специалисту оценить качество любого клинического исследования и достоверность полученных данных, служит предложенная в начале 90-х годов рейтинговая система оценки клинических исследований. Обычно выделяют от 3 до 7 уровней доказательности, при этом с возрастанием порядкового номера уровня качество клинического исследования снижается, а результаты представляются менее

достоверными или имеющими лишь ориентировочное значение. Рекомендации из исследований различного уровня принято обозначать латинскими буквами A, B, C, D.

- Уровень I (A) — хорошо разработанные, крупные, рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые исследования. К этому же уровню доказательности принято относить данные, полученные в результате мета-анализа нескольких рандомизированных контролируемых исследований.
- Уровень II (B) — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования (если статистически корректные результаты не получены из-за малого количества больных, включённых в исследование).
- Уровень III (C) — исследования «случай—контроль», или когортные исследования (иногда их относят к уровню II).
- Уровень IV (D) — сведения, содержащиеся в отчётах экспертных групп или консенсусах специалистов (иногда их относят к уровню III).

«Конечные точки» в клинических исследованиях. Для оценки эффективности нового ЛС по результатам клинических исследований могут быть использованы первичные, вторичные и третичные «конечные точки». Эти основные показатели оценивают в контролируемых сравнительных исследованиях по результатам лечения по крайней мере в двух группах: основной (больные получают новый способ лечения или новый препарат) и группе сравнения (больные не получают изучаемый препарат или принимают известный препарат сравнения). Например, при исследовании эффективности лечения и профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) выделяют следующие «конечные точки».

- Первичные — основные показатели, связанные с возможностью увеличения продолжительности жизни больного. В клинических исследованиях к ним относят снижение общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инфаркта миокарда и инсульта.
- Вторичные показатели — отражают улучшение качества жизни либо вследствие снижения заболеваемости, либо облегчения симптомов заболевания (например, уменьшение частоты приступов стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке).
- Третичные — показатели, связанные с возможностью профилактики заболевания (например, у больных с ИБС — стабилизация АД, нормализация содержания глюкозы в крови, снижение концентрации общего ХС, ЛПНП и т.д.).

Мета-анализ — метод поиска, оценки и объединения результатов нескольких контролируемых исследований. В результате мета-анализа можно установить положительные или нежелательные эффекты лечения, которые не могут быть выявлены в отдельных клинических исследованиях. Необходимо, чтобы включённые в мета-анализ исследования были тщательно рандомизированы, их результаты опубликованы с подробным протоколом исследования, указанием критериев отбора и оценки, выбора конечных точек. Например, в двух мета-анализах установлено благоприятное действие лидокаина при аритмии у больных с инфарктом миокарда, а в одном — увеличение количества смертельных случаев, что является наиболее важным показателем для оценки действия этого препарата.

Значение доказательной медицины в клинической практике. В настоящее время концепцию доказательной медицины широко используют при решении вопроса о выборе ЛС в конкретных клинических ситуациях. Современные руководства по клинической практике, предлагая те или иные рекомендации, снабжают их рейтингом доказательности. Существует также международная Кокрановская инициатива (Библиотека Кокрана), объединяющая и систематизирующая все накопленные в этой области сведения. При выборе ЛС наряду с рекомендациями лекарственного формуляра используют международные или национальные руководства по клинической практике, то есть систематически разработанные документы, предназначенные для облегчения практикующему врачу, юристу и пациенту принятия решений в определённых клинических ситуациях. Однако исследования, проведённые в Великобритании, показали, что врачи общей практики далеко не всегда склонны применять национальные рекомендации в своей работе. Кроме того, создание чётких систем рекомендаций вызывает критику со стороны специалистов, полагающих, что их применение ограничивает свободу клинического мышления. С другой стороны, использование подобных руководств стимулировало отказ от рутинных и недостаточно эффективных методов диагностики и лечения и в конечном счёте повысило уровень медицинской помощи больным.

В заключение следует отметить, что результаты современных клинических исследований нельзя признать окончательными и абсолютно надёжными. Очевидно, что эволюционные скачки в изучении новых ЛС происходили и будут происходить, что приводит и будет приводить к принципиально новым клинико-фармакологическим представлениям, а следовательно и к новым методическим подходам к изучению препаратов при проведении клинических испытаний.

ГЛАВА 10

ОСНОВЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Фармакотерапия — один из основных методов консервативного лечения. Современная фармакотерапия представляет собой быстро развивающееся направление клинической медицины и разрабатывает научную систему применения ЛС. Фармакотерапия базируется в основном на клинической диагностике и клинической фармакологии. Научные принципы современной фармакотерапии формируются на основе фармакологии, патологической физиологии, биохимии, а также клинических дисциплин. Динамика симптомов заболевания в процессе фармакотерапии может быть критерием клинической оценки качества и степени достигаемого фармакологического эффекта.

Основные принципы фармакотерапии

Фармакотерапия должна быть эффективной, т.е. обеспечивать в определённых клинических ситуациях успешное решение поставленных задач лечения. Стратегические цели фармакотерапии могут быть разными: излечение (в традиционном понимании), замедление развития или купирование обострения, профилактика развития заболевания (и его осложнений) или устранение тягостных или прогностически неблагоприятных симптомов. При хронических заболеваниях медицинская наука определила основной целью лечения больных контроль над заболеванием при хорошем качестве жизни (т.е. субъективно хорошем состоянии больного, физической подвижности, отсутствии болей и дискомфорта, способности обслуживать самого себя, социальной активности).

Один из основных принципов современной фармакотерапии, проводимой высокоактивными, действующими на различные функции организма ЛС, — безопасность лечения.

- Принцип минимизации фармакотерапии предполагает использование для достижения лечебного эффекта минимального количества ЛС, т.е. ограничение фармакотерапии лишь тем количеством и такой длительностью применения ЛС, без которых лечение либо

невозможно (недостаточно эффективно), либо требует применения более «опасных», чем фармакотерапия, методов лечения. Этот принцип подразумевает отказ от необоснованной полипрагмазии и политерапии. Выполнению этого принципа способствует верная оценка возможности частичной замены фармакотерапии другими методами лечения (например, бальнео-, климато-, психо-, физиотерапией и т.д.).

- Принцип рациональности предполагает оптимальное соотношение эффективности и безопасности фармакотерапии, благодаря которому обеспечивается максимально возможный терапевтический эффект при наименьшем риске развития нежелательных эффектов. При показаниях к сочетанному применению нескольких ЛС принцип рациональности предполагает проведение врачебной оценки сравнительной значимости эффективности и безопасности для ограничения количества назначаемых препаратов. Оценивают также возможные противопоказания к фармакотерапии, в том числе отсутствие диагноза (например, боль в животе) и несовместимость лекарственных и нелекарственных способов лечения (например, дефибрилляция по поводу аритмии сердца после предварительного применения сердечных гликозидов). В некоторых случаях неясность диагноза, напротив, может быть показанием к фармакотерапии для диагностики *ex juvantibus*.
- Принцип экономной фармакотерапии применяют в случаях, когда возможность этиотропной или патогенетической терапии исключает (или сводит к минимуму) необходимость применения симптоматических средств или ЛС, действующих на второстепенные звенья патогенеза.
- Контролируемость фармакотерапии предусматривает непрерывный врачебный анализ и оценку как ожидаемых, так и непредвиденных результатов применения ЛС. Это позволяет своевременно внести коррективы в избранную тактику лечения (изменение дозы, пути введения ЛС, замена малоэффективного и/или вызвавшего побочные эффекты препарата другим и т.д.). Соблюдение этого принципа основано на использовании объективных критериев и методов оценки качества и степени терапевтического эффекта, а также раннего выявления нежелательных и побочных действий ЛС.
- Принцип индивидуализации фармакотерапии осуществим не всегда, поэтому разработка научных предпосылок к его утверждению — одна из главных задач клинической фармакологии. Практическое осуществление принципа индивидуализации фармакотерапии ха-

рактеризует высшую ступень владения методом фармакотерапии. Оно зависит от квалификации специалиста, обеспечения его полной и достоверной информацией о действии ЛС, а также наличия современных методов контроля функционального состояния органов и систем, а также действия ЛС.

Виды фармакотерапии

Выделяют следующие разновидности фармакотерапии:

1. Этиотропная (устранение причины заболевания).
2. Патогенетическая (влияющая на механизм развития заболевания).
3. Заместительная (компенсация недостатка в организме жизненно важных веществ).
4. Симптоматическая (устранение отдельных синдромов или симптомов заболевания).
5. Общеукрепляющая (восстановление нарушенных звеньев адаптационной системы организма).
6. Профилактическая (предупреждение развития острого процесса или обострения хронического).

При остром заболевании наиболее часто лечение начинают с этиотропной или патогенетической фармакотерапии. При обострении хронических заболеваний выбор вида фармакотерапии зависит от характера, тяжести и локализации патологического процесса, возраста и пола больного, состояния его компенсаторных систем, в большинстве случаев лечение включает все виды фармакотерапии.

Успехи фармакотерапии последних лет тесно связаны с развитием принципов и технологий доказательной медицины (см. главу «Клинические исследования лекарственных средств. Доказательная медицина»). Результаты этих исследований (уровень доказательности А) способствуют внедрению в клиническую практику новых технологий, направленных на замедление развития заболевания и отдаления тяжёлых и летальных осложнений (например, применение β-адреноблокаторов и спиронолактона при хронической сердечной недостаточности, ингаляционных глюкокортикоидов при бронхиальной астме, ингибиторов АПФ при сахарном диабете и т.д.). Были расширены также обоснованные доказательной медициной показания к длительному и даже пожизненному применению ЛС.

Связь между клинической фармакологией и фармакотерапией настолько тесная, что порой трудно провести между ними грань. Обе

базируются на общих принципах, имеют общие цели и задачи, а именно: проведение эффективной, грамотной, безопасной, рациональной, индивидуализированной и экономной терапии. Различие состоит в том, что фармакотерапия определяет стратегию и цель лечения, а клиническая фармакология обеспечивает тактику и технологию достижения этой цели.

Цели и задачи рациональной фармакотерапии

Рациональная фармакотерапия конкретного больного включает решение следующих задач:

- определение показаний к фармакотерапии и её цели;
- выбор ЛС или комбинации ЛС;
- выбор путей и способов введения, а также форм выпуска ЛС;
- определение индивидуальной дозы и режима дозирования ЛС;
- коррекция режимов дозирования ЛС в процессе лечения;
- выбор критериев, методов, средств и сроков контроля фармакотерапии;
- обоснование сроков и длительности фармакотерапии;
- определение показаний и технологии отмены ЛС.

С чего необходимо начинать проведение фармакотерапии?

- Перед началом фармакотерапии следует определить необходимость её проведения.
  - Если вмешательство в течение заболевания необходимо, препарат можно назначить при условии, что вероятность его терапевтического эффекта больше вероятности нежелательных последствий его применения.
  - Фармакотерапия не показана, если заболевание не изменяет качества жизни больного, прогнозируемый её исход не зависит от применения ЛС, а также если нелекарственные способы лечения эффективны и безопасны, более предпочтительны или неизбежны (например, необходимость экстренной хирургической операции).
- Принцип рациональности лежит в основе построения тактики фармакотерапии в конкретной клинической ситуации, анализ которой позволяет обосновать выбор наиболее адекватных ЛС, их лекарственных форм, доз и путей введения и (предположительно) длительности применения. Последняя зависит от предполагаемого течения заболевания, фармакологического эффекта, вероятности формирования лекарственной зависимости.

- Цели и задачи фармакотерапии в значительной степени зависят от её вида и могут различаться при этиотропном и патогенетическом лечении.
  - Например, цель и задача симптоматической фармакотерапии в острой ситуации, как правило, одинаковы — ослабление тягостных симптомов, купирование боли, снижение температуры тела и т.д.
  - При патогенетической терапии в зависимости от течения заболевания (острое, подострое или хроническое) задачи фармакотерапии могут существенно различаться и определять разные технологии применения ЛС. Так, задача фармакотерапии при гипертоническом кризе — быстрое купирование его симптомов и снижение вероятности развития осложнений под контролем клинических симптомов и снижения АД до необходимых показателей. Поэтому ЛС или сочетание ЛС применяют в технологии «фармакологического теста» (см. ниже). При выраженной и стойкой артериальной гипертензии может быть проведено ступенчатое снижение АД, и ближайшей целью патогенетической терапии будет устранение симптомов заболевания, а стратегической — продление жизни больного, обеспечение качества жизни, уменьшение риска развития осложнений. Во время патогенетической терапии используют различные технологии обеспечения индивидуализированной фармакотерапии.

Этапы рациональной фармакотерапии

Задачи фармакотерапии решают в несколько этапов.

- На первом этапе выбор ЛС обычно осуществляют по основному заболеванию (синдрому). Этот этап включает определение цели и задач лечения конкретного больного, учитывая характер и тяжесть заболевания, общие принципы его лечения, возможные осложнения предшествующей терапии. Принимают во внимание прогноз заболевания и особенности его проявления у конкретного больного. Очень важно для эффективности и безопасности фармакотерапии определение степени функциональных нарушений в организме и желаемого уровня их восстановления.
  - Например, при гипертоническом кризе у больного с ранее нормальными показателями АД желательный эффект — нормализация АД в течение 30–60 мин, а у больного со стабильной артериальной гипертензией — снижение АД до показателей, к которым

он адаптирован. При выведении больного из острого отёка лёгких может быть поставлена задача достижения необходимого диуретического действия (1 л мочи в течение 1 ч).

– При лечении заболеваний подострого и хронического течения желаемый результат может быть различным на разных этапах терапии.

– Сложнее выбор параметров контроля при проведении терапии «метаболического» типа. В этих случаях оценку действия ЛС можно проводить опосредованно с применением методик доказательной медицины или мета-анализа. Например, чтобы доказать эффективность применения триметазидина при лечении ИБС, было необходимо проведение многоцентрового проспективного исследования и оценить целесообразность его назначения, показав снижение частоты осложнений ИБС в группе исследования по сравнению с контрольной группой.

– На первом этапе, исходя из особенностей течения заболевания (синдрома) и степени функциональных нарушений, определяют основные патофизиологические звенья, предполагаемые мишени и механизмы действия ЛС, т.е. спектр необходимых фармакодинамических эффектов ЛС у конкретного больного. Также определяют желательные (или необходимые) фармакокинетические параметры ЛС и необходимую лекарственную форму. Таким образом, получают модель оптимального лекарственного препарата для конкретного больного.

- Второй этап включает выбор фармакологической группы или групп ЛС с учётом их механизма действия и фармакологических свойств. Выбор конкретного ЛС зависит от механизма его действия, биодоступности, распределения в тканях и элиминации, а также наличия необходимых лекарственных форм.
- Третий этап — выбор конкретного ЛС, определение его дозы, кратности введения и методов контроля за его эффективностью и безопасностью. Выбранное ЛС должно соответствовать «оптимальному» (или приближаться к нему).
- Четвёртый этап — коррекция в проводимой фармакотерапии вследствие её неэффективности, появления новых симптомов или осложнений заболевания или достижения прогнозируемой стабилизации клинического состояния больного.

– При неэффективности терапии необходимо назначить ЛС с иным механизмом действия или комбинации ЛС. Следует прогнозировать и выявлять снижение эффекта некоторых ЛС вследствие

тахифилаксии, индукции ферментов печени, образования АТ к ЛС и т.д. В этих случаях в процессе наблюдения возможны различные решения, возможно кратковременное прерывание применения препарата (например, нитратов при стенокардии напряжения), повышение его дозы (например, клонидина), назначение другого ЛС или комбинации ЛС.

– При стабилизации состояния больного следует или отменить ЛС, или назначить его в качестве поддерживающей терапии. При отмене некоторых препаратов (например, антидепрессантов, противосудорожных ЛС, клонидина, метилдопы, β-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов, системных глюкокортикоидов) дозу следует снижать постепенно.

Фармакологический анамнез

На 2-м и 3-м этапах фармакотерапии существенное значение для принятия решений имеет тщательно и целенаправленно собранный фармакологический анамнез. Полученные сведения позволяют избежать ошибок (иногда непоправимых) при наличии непереносимости ЛС, получить представление об эффективности или неэффективности ранее применяемых препаратов (а иногда о причине низкой эффективности или развивавшихся нежелательных реакциях). Например, нежелательные лекарственные реакции, характерные для передозировки теофиллина (тошнота, рвота, головокружение, тревога), при применении пациенткой теопэка в дозе 300 мг были вызваны тем, что больная тщательно разжёвывала таблетки и запивала их водой, что изменило кинетику пролонгированной формы препарата и привело к созданию высокой пиковой концентрации теофиллина в крови.

Фармакологический анамнез может оказать существенное влияние на выбор первичного ЛС или его начальной дозы, изменить тактику лекарственной терапии. Например, отсутствие в прошлом эффекта эналаприла в дозе 5 мг при артериальной гипертензии у больного с сахарным диабетом типа 2, позволяет предположить необходимость назначения препарата в более высокой дозе. Упоминание об «ускользании» диуретического эффекта фуросемида при длительном применении у больного с хронической сердечной недостаточностью определяет целесообразность дополнительного назначения калийсберегающего диуретика или препаратов калия. Неэффективность

ингаляционных глюкокортикоидов у больного бронхиальной астмой может быть следствием нарушения техники проведения ингаляций.

Выбор лекарственного средства и режима его дозирования

В последние годы лечение часто начинают с регламентированных ЛС. Регламентированные препараты первого выбора при многих распространённых заболеваниях хорошо известны, их, как правило, и назначают. Препарат первого выбора включён в государственный перечень жизненно важных средств, имеется в формуляре лечебного учреждения и предлагается в утверждённых стандартных схемах лечения для рассматриваемой категории больных. Например, если определённый врачом «оптимальный» препарат приближается по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям к регламентированному, последний может стать препаратом первого выбора.

3-й этап фармакотерапии сложен, возможны разные варианты решения его задач. Так, при указании в анамнезе на непереносимость или достоверное отсутствие эффекта при применении регламентированного препарата выбирают другой препарат, соответствующий «оптимальному». Он тоже может оказаться регламентированным препаратом, однако в конкретной клинической ситуации может возникнуть необходимость в выборе нестандартного препарата.

После выбора препарата необходимо уточнить информацию о начале и времени развития максимального его действия, всех фармакологических эффектах и обязательно соотнести риск развития нежелательных эффектов с сопутствующими заболеваниями у конкретного больного. После этого уже на этом этапе иногда приходится отказаться от применения выбранного ЛС. Например, при наличии всех показаний к применению у больного нитратов, их не назначают при сопутствующей глаукоме или повышении внутричерепного давления.

Лечение обычно начинают с регламентированной средней дозы и рекомендованного режима приёма препарата (с учётом пути введения). При определении индивидуальной дозы препарата исходят из представления о его средней дозе, т.е. дозе, обеспечивающей терапевтические концентрации ЛС в организме при избранном пути введения у большинства больных. Индивидуальную дозу определяют как отклонение от средней, необходимой для конкретного случая. Необходимость в уменьшении дозы возникает в связи с возрастными изменениями, при нарушении функций органов, участвующих в эли-

минации ЛС, нарушении гомеостаза, изменении чувствительности рецепторов в органах-мишенях, индивидуальной гиперчувствительности и т.д.

- Препарат в дозах, превышающих средние, назначают при снижении биодоступности ЛС, низкой чувствительности к нему больного, а также применении препаратов, ослабляющих его эффекты (антагонистов либо ускоряющих биотрансформацию или выведение). Индивидуальная доза ЛС может существенно отличаться от указанной в справочниках и руководствах. В процессе применения ЛС дозу корректируют.

С учётом предназначения и в зависимости от длительности действия вводимого ЛС определяют разовую, суточную, а иногда и курсовую дозу. Дозы ЛС, для которых характерна материальная или функциональная кумуляция, могут быть различными в начале лечения (начальная, насыщающая доза) и при его продолжении (поддерживающая доза). Для подобных ЛС (например, сердечных гликозидов, амиодарона) разрабатывают различные схемы начального дозирования, предусматривающие разную скорость наступления эффекта в зависимости от темпов насыщения. При определении разовой дозы критерием её адекватности служит требуемый терапевтический эффект в ожидаемые сроки действия ЛС после его однократного введения.

Индивидуальный режим дозирования ЛС следует разрабатывать в соответствии с хронофармакологией, что повышает эффективность и безопасность фармакотерапии. Хронофармакологической технологией, повышающей эффективность фармакотерапии служит превентивная хронотерапия, учитывающая время начала максимального отклонения той или иной функции от нормальных значений и фармакокинетику соответствующих ЛС. Например, назначение эналаприла больному с артериальной гипертензией за 3–4 ч до «обычного» максимального повышения АД будет способствовать повышению эффективности гипотензивной терапии. Хронофармакологический подход, учитывающий биологические ритмы, лежит в основе назначения всей суточной дозы системных глюкокортикоидов в первой половине дня для снижение риска вторичной надпочечниковой недостаточности.

Режим дозирования ЛС может быть стандартным, соответствующим инструкции к применению. Коррекцию режима дозирования проводят при особенностях течения заболевания, а также в соответствии с результатами фармакологического теста. В некоторых случаях используют титрования дозы, т.е. медленное, ступенчатое повышение индивидуальной переносимой дозы при строгом объективном

контроле прогнозируемых нежелательных реакций и фармакодинамических эффектов (например, подбор дозы β-адреноблокатора при хронической сердечной недостаточности).

Понятие о фармакологическом тесте

Лекарственная проба, или фармакологический тест, — оценка индивидуальной реакции больного на первое применение ЛС. Это важный технологический приём, используемый в фармакотерапии для индивидуализации лечения. Проведение пробы позволяет установить степень и обратимость функциональных нарушений, переносимость выбранного лекарственного препарата и во многих случаях прогнозировать клинический эффект, а также определять режим дозирования (особенно при наличии корреляции между первым эффектом препарата и последующим его действием).

- Фармакологические тесты применяют в функциональной диагностике, например стресс-эхокардиографию с добутамином — для верификации диагноза ИБС и исследования состояния жизнеспособного миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью, эхокардиографию с нитроглицериновым тестом — для выявления обратимости рестриктивной диастолической дисфункции левого желудочка; ЭКГ с атропиновой пробой — для дифференциальной диагностики брадикардии функционального или органического происхождения; функция внешнего дыхания (ФВД) с пробой с β_2-адреномиметиком — для выявления обратимости бронхиальной обструкции.
- Применение ЛС в острой клинической ситуации также можно считать фармакологической пробой (врач оценивает эффективность и безопасность ЛС). Например, при внутривенном введении фуросемида необходимо контролировать не только количество выделенной мочи, но и АД в связи с опасностью развития выраженной артериальной гипотензии.

Проведение пробы включает динамическое наблюдение за показателями, отражающими функциональное состояние системы, на которую влияет выбранный лекарственный препарат. Исследование сначала проводят в состоянии покоя до еды (можно при физической или иной нагрузке), а затем — после приёма лекарственного препарата. Длительность исследования определяют фармакодинамические, фармакокинетические свойства препарата и состояние пациента.

Фармакологический тест проводят с ЛС, для которых характерны эффект «первой дозы» и/или зависимость между концентрацией в крови и силой действия. Проба нерезультативна при применении ЛС с длительным латентным периодом развития эффекта.

При проведении фармакологической пробы необходимо выбрать объективные и доступные методы контроля, соответствующие задачам исследования.

Контроль эффективности и безопасности при проведении фармакотерапии

Чтобы выбрать объективные и доступные методы контроля и определить периодичность их проведения при курсовой фармакотерапии, необходимо ответить на следующие вопросы.

- Каковы критерии, характеризующие стабилизацию состояния у данного больного?
- Каковы параметры, динамика которых отражает эффективность и безопасность действия выбранного лекарственного препарата?
- Через какой период времени после приёма препарата следует ожидать изменений контролируемых параметров?
- Когда можно ожидать максимального терапевтического эффекта?
- Когда может наступить стабилизация клинических показателей?
- Каковы критерии снижения дозы или отмены лекарственного препарата в связи с полученным клиническим эффектом?
- Изменение каких показателей может свидетельствовать об «ускользании» эффекта проводимой терапии?
- Динамика каких параметров отражает возможность возникновения побочных действий применяемого лекарственного препарата?
- Через какой период времени после приёма лекарственного препарата возможно развитие прогнозируемых побочных эффектов и что усугубляет их проявление?

Ответы на поставленные вопросы должны содержаться в программе проведения фармакотерапии у каждого больного. Она включает обязательные и факультативные методы исследования, определение их периодичности и последовательности, алгоритма применения.

- В некоторых случаях проведение постоянного контроля за изменениями основных показателей на фоне лекарственной терапии абсолютно необходимо, и невозможность его проведения может

послужить противопоказанием к назначению ЛС (например, противоаритмического препарата при сложных нарушениях ритма сердца при отсутствии методов ЭКГ-мониторирования).

- При проведении лекарственной терапии хронических заболеваний, даже если больной получает только профилактическую терапию и находится в стадии ремиссии, осмотр следует проводить не реже одного раза в 3 мес.
- Особое внимание уделяют режиму дозирования при проведении длительной терапии ЛС с малой терапевтической широтой. Только лекарственный мониторинг позволяет избежать тяжёлых побочных реакций.
- Клиническими критериями эффективности препарата могут служить динамика субъективных ощущений больного (например, боли, зуда, жажды, качества сна, одышки) и объективных признаков заболевания. Определение объективных критериев желательно даже при применении ЛС, эффект которых оценивается преимущественно субъективно (например, анальгетиков, антидепрессантов). Ослабление какого-либо симптома заболевания может сопровождаться увеличением функциональных возможностей больного (например, увеличением объёма движений в поражённом суставе после приёма анальгетика, изменением поведения после применения антидепрессантов), что может быть выявлено с помощью объективных тестов.

Приверженность больного лечению

Приверженность больного лечению, или комплаентность (от англ. compliance — согласие), предполагает сознательное участие больного в подборе и самоконтроле фармакотерапии. Основные факторы, неблагоприятно влияющие на приверженность больного лечению, следующие:

- непонимание больного данных врачом инструкций;
- низкий уровень образования больного;
- пожилой возраст;
- психические заболевания;
- сложная схема приёма ЛС;
- назначение одновременно большого количества ЛС;
- отсутствие доверия больного к врачу;
- нерегулярное посещение врача;
- непонимание больным тяжести своего состояния;

• нарушения памяти;

• улучшение самочувствия больного (может преждевременно прекратить лечение или изменить схему приёма ЛС);

• развитие нежелательных лекарственных реакций;

• искажённая информация о ЛС, полученная в аптеке, от родственников, знакомых;

• плохое материальное положение больного.

Неудовлетворительная приверженность больного лечению (например, самовольная отмена ЛС) может привести к нежелательным лекарственным реакциям, вплоть до тяжёлых, опасных для жизни осложнений. Не менее опасно и самовольное изменение режима дозирования ЛС, а также самостоятельное включение в схему лечения других препаратов.

Что следует сделать врачу, чтобы повысить приверженность больного лечению?

• Отчётливо назвать ЛС.

• Доступно объяснить цели приёма ЛС.

• Указать предполагаемое время наступления ожидаемого эффекта.

• Дать инструкции на случай пропуска очередного приёма ЛС.

• Информировать о длительности лечения.

• Объяснить, какие нежелательные лекарственные реакции могут развиться.

• Предупредить, если ЛС влияет на физическую и умственную активность.

• Указать на возможное взаимодействие ЛС с алкоголем, пищей, курением.

– Пациентам пожилого возраста и при ухудшении памяти следует дать письменную инструкцию о всей схеме фармакотерапии. Этой же категории больных можно порекомендовать заблаговременно поместить ЛС в контейнеры (баночки, коробочки, бумажные или полиэтиленовые пакеты и т.д.) с указанным временем приёма.

Перспективными направлениями повышения приверженности больных лечению служат разработка образовательных программ для больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом, язвенной болезнью и другими заболеваниями. Самоконтроль за лечением с использованием индивидуальных средств контроля (пикфлуометры, глюкометры, аппараты контроля АД, ЧСС и др.) способствует своевременной самокоррекции лечения и своевременному обращению к

врачу. Анализ представляемых больным дневников контроля лечения способствует повышению качества индивидуализированной терапии.

Фармакотерапия неотложных состояний

Особую сложность для врача представляет фармакотерапия неотложных состояний, когда у больного возможно развитие парадоксальных реакций на вводимые лекарственные препараты и повышение риска развития их побочного действия. При неотложных состояниях врачу необходимы оперативность в выборе ЛС и применение его в адекватных дозах с учётом возможных лекарственных взаимодействий.

- Выбор ЛС и его дозы зависит от конкретной клинической ситуации и динамики основных функциональных показателей больного. Так, цель фармакотерапии острого отёка лёгких — быстрое устранение перегрузки левого желудочка; в зависимости от тяжести состояния больного, патогенеза отёка, центральной и периферической гемодинамики можно применить ЛС с различными фармакодинамическими эффектами: ЛС с положительным инотропным действием, сосудорасширяющие средства, уменьшающие преднагрузку (нитраты, эналаприл), противоаритмические ЛС, диуретики или комбинацию этих ЛС. Выбранное ЛС должно быть водорастворимым, иметь короткий $T_{1/2}$, выпускаться в ампулах.

Длительная фармакотерапия

При длительной фармакотерапии изменение состояния больного может быть связано как с течением заболевания, так и с проводимой фармакотерапией. При её проведении возможно возникновение следующих ситуаций.

- Увеличение концентрации ЛС в крови вследствие изменения его фармакокинетических параметров и/или накопления активных метаболитов. Это обусловливает усиление фармакологического эффекта и повышает вероятность развития побочного действия. В этом случае следует снизить дозу ЛС или отменить его.
- Восстановление нарушений регуляции функций организма, усиление компенсаторных реакций, что может способствовать усилению фармакологического эффекта при той же концентрации ЛС в крови. И в этом случае следует снизить дозу ЛС или отменить его.

- Уменьшение клинической эффективности лекарственного препарата, связанное или со снижением его концентрации в крови, или, например, с уменьшением чувствительности и/или плотности рецепторов (например, ослабление эффектов β-адреностимуляторов при бронхиальной астме). Дифференцировать причину «ускользания» эффекта ЛС и выбрать лечебную тактику можно лишь после определения его C_{ss} в крови: если она снижена, дозу следует повысить, а если она соответствует терапевтической, необходима замена препарата на другой, имеющий иной механизм действия.

В некоторых случаях возникает необходимость в проведении длительной (иногда пожизненной) поддерживающей фармакотерапии.

- Если ЛС служит средством заместительной терапии (например, препарат инсулина при сахарном диабете I типа).
- При формировании лекарственнозависимого течения заболевания с угрозой летального исхода при отмене препарата (например, глюкокортикоиды при гормонозависимом варианте бронхиальной астмы).
- При коррекции устойчивых функциональных нарушений, существенно влияющих на качество жизни больного и прогноз заболевания (например, применение ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности).

Ошибки при оценке действия лекарственных средств

Ошибки при оценке действия препарата наиболее часто связаны с тем, что врач не учитывает, что развивающиеся изменения состояния больного, ожидаемые от действия ЛС, не всегда являются следствием его фармакологического действия. Они могут быть вызваны также следующими факторами:

- психотерапевтическим действием (аналогичен эффекту плацебо);
- эффектом, вызванным другим ЛС (например, исчезновение желудочковых экстрасистол при применении антиангинального препарата, не обладающего противоаритмической активностью);
- самопроизвольным восстановлением нарушенной функции или ослаблением проявлений патологического процесса вследствие начавшегося выздоровления либо прекращения воздействия патогенных факторов.

Адекватная оценка связи признаков улучшения состояния больного с действием ЛС позволяет своевременно отменить ненужные препараты или заменить их на более эффективные.

Отмена лекарственных средств

Своевременная отмена ЛС — последний, очень важный этап фармакотерапии. Возможны следующие обоснования к отмене ЛС или их комбинации.

- Достижение цели фармакотерапии, т.е. купирование патологического процесса либо восстановление функции, нарушение которой служило основанием для назначения лекарственного препарата.
- Ослабление или исчезновение терапевтического эффекта, что может быть связано с особенностями фармакологического действия препарата или формированием необратимых изменений в органах-мишенях.
- Преобладание противопоказаний над показаниями к применению ЛС в результате развития патологического процесса или возрастания степени риска опасных последствий действия препарата. (Частный случай подобного обоснования — завершение курса приёма препаратов с регламентированной курсовой дозой или длительностью применения.)
- Проявление токсического или побочного действия ЛС, исключающее возможность его замены на препарат аналогичного действия (например, дигиталисная интоксикация — абсолютное противопоказание к применению всех сердечных гликозидов).

Отмена ЛС противопоказана, если оно служит единственным фактором поддержания жизненно важных функций организма или при его отмене возможна декомпенсация функций, обеспечивающих адаптацию больного к окружающей среде.

При показаниях к отмене ЛС и отсутствии к ней противопоказаний врач определяет необходимый темп отмены препарата с учётом изменений в организме, им вызванных. Это положение касается в первую очередь гормональных препаратов и препаратов, влияющих на нейромедиаторные системы (например, при резкой отмене глюкокортикоидов возможно развитие надпочечниковой недостаточности, при внезапной отмене клонидина — тяжёлых гипертонических кризов).

Возможны следующие варианты отмены ЛС в зависимости от вероятности развития синдрома отмены.

- Прекращение применения ЛС — возможно для подавляющего большинства препаратов при их кратковременном применении.
- Постепенное снижение суточной дозы. Длительность этого этапа зависит от сроков, необходимых для восстановления вызванных ЛС

функциональных изменений (например, повышенной чувствительности адренорецепторов при приёме симпатолитиков или угнетённой функции коры надпочечников при длительном приёме глюкокортикоидов).

- Отмена ЛС «под прикрытием» другого ЛС, препятствующего развитию нежелательных последствий отмены (например, отмена клонидина на фоне β-адреноблокаторов или других антигипертензивных препаратов).

Комбинированное применение лекарственных средств

Показаниями к комплексной фармакотерапии может служить либо наличие у пациента двух и более разных патологических процессов, при каждом из которых необходимо лекарственное лечение, либо заболевание, при котором показана этиотропная, патогенетическая и/или симптоматическая фармакотерапия.

Цели комбинированного применения ЛС — усиление терапевтического эффекта (при недостаточной эффективности одного препарата), снижение дозы препарата для ослабления его токсических или нежелательных эффектов либо нейтрализация нежелательного действия основного препарата (см. главу «Взаимодействие лекарственных средств»).

Комбинированное применение ЛС также проводят в соответствии с вышеперечисленными общими принципами фармакотерапии на основании результатов изучения механизмов взаимодействия ЛС, анализа особенностей патогенеза заболевания и его проявлений у конкретного больного, оценки степени функциональных нарушений, наличия сопутствующих заболеваний, характера течения заболевания и других факторов.

ЧАСТЬ II.

ЧАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ГЛАВА 11 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС СОСУДОВ

ЛС, повышающие тонус сосудов, подразделяют на следующие группы.

1. ЛС центрального действия.
   - Психостимуляторы.
   - Аналептики.
   - Тонизирующие препараты.
2. ЛС, стимулирующие периферическую нервную систему.
   - Стимуляторы α- и β-адренорецепторов: эпинефрин, эфедрин, дэфедрин.
   - Стимуляторы преимущественно α-адренорецепторов: норэпинефрин, фенилэфрин, этафедрин, мидодрин.
   - Стимуляторы дофаминовых, α- и β-адренорецепторов: допамин.
3. ЛС преимущественно миотропного действия: ангиотензинамид.

Препараты центрального действия в данном разделе не рассмотрены, так как повышение тонуса сосудов не считают их основным фармакологическим эффектом.

СТИМУЛЯТОРЫ АЛЬФА- И БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Локализация α- и β-адренорецепторов и эффекты, развивающиеся при их стимуляции, представлены в табл. 11-1.

Таблица 11-1. Локализация α- и β-адренорецепторов и фармакодинамические эффекты, развивающиеся при их стимуляции

Тип рецептора	Локализация	Эффекты при стимуляции
1	2	3
α-Адренорецептор	Бронхи	Слабый бронхоспазм
	Крупные артерии	Спазм
	Артериолы	Спазм (особенно сосудов кожи, почек, кишечника)

Окончание табл. 11-1

1	2	3
	Венулы	Спазм
	Миометрий	Сокращение
	Радиальная мышца радужки	Сокращение (мидриаз)
	ЖКТ	Снижение моторики и тонуса
	Мочевой пузырь	Сокращение сфинктеров
	Селезёнка	Сокращение капсулы
	Тучные клетки	Высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии
	Тромбоциты	Повышение агрегации
β_1-Адренорецептор	Миокард	Положительные хроно-, ино-, батмо- и дромотропные эффекты
	Жировая ткань	Липолиз
	ЖКТ	Снижение моторики и тонуса
	Почки	Повышение секреции ренина
β-Адренорецептор	Бронхи	Расслабление
	Артериолы	Дилатация (особенно в скелетных мышцах, печени)
	Скелетные мышцы	Тремор, гликогенолиз
	Печень	Гликогенолиз
	Миометрий	Расслабление
	Поджелудочная железа	Повышение секреции инсулина
	Тучные клетки	Уменьшение высвобождения гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Эпинефрин (адреналин) оказывает прямое стимулирующее влияние на α- и β-адренорецепторы. В физиологических концентрациях он расширяет артерии скелетных мышц, головного мозга, сердца (незначительно), что способствует адаптации организма к усиленной физической и умственной деятельности. В более высоких концентрациях эпинефрин сужает артериолы и венулы кожи и органов брюшной полости, что обусловливает резкое, хотя и кратковременное, по-

вышение систолического и диастолического АД и увеличение венозного возврата к сердцу. При длительном и частом приёме эпинефрина возможно развитие толерантности к нему; чувствительность рецепторов восстанавливается после отмены препарата. Эфедрин и дэфедрин вызывают стимуляцию α- и β-адренорецепторов, действуя опосредованно и вызывая вытеснение норадреналина из адренергических нервных окончаний, торможение его обратного захвата, а также повышают чувствительность адренорецепторов к медиаторам. Эфедрин слабее, но длительнее эпинефрина повышает систолическое АД. Дэфедрин менее активен, чем эпинефрин, но реже вызывает побочные эффекты. Повторное введение больших доз эфедрина (40–60 мг/сут в течение 3–4 дней) приводит к истощению запасов норадреналина и развитию резистентности (тахифилаксии) к эфедрину. В то же время даже при длительном применении эфедрина в дозе 10–20 мг тахифилаксия не развивается, так как запасы катехоламинов в синапсах успевают восстановиться.

Вследствие стимуляции β-адренорецепторов препараты этой группы вызывают выраженное бронхорасширяющее, положительное ино-, хроно-, дромо- и батмотропное действие, понижают тонус и ослабляют перистальтику ЖКТ, усиливают гликогенолиз в печени и других тканях, уменьшают секрецию инсулина, вызывают мидриаз, расслабляют миометрий, повышают тонус сфинктера мочевого пузыря. При внутривенном введении эпинефрина возможно рефлекторное уменьшение ЧСС в связи с увеличением сердечного выброса. Эпинефрин и эфедрин оказывают слабое стимулирующее влияние на проведение импульсов в нервно-мышечном синапсе. Эффекты эпинефрина и особенно эфедрина на ЦНС варьируют от незначительной психостимуляции, повышения настроения, возникновения бессонницы, эйфории до выраженного беспокойства, психотических реакций, тремора (у больных паркинсонизмом также мышечной ригидности). Эпинефрин, эфедрин, тормозя высвобождение гистамина и медленно реагирующей субстанции анафилаксии, ослабляют проявления аллергических реакций.

Фармакокинетика

Эпинефрин при пероральном приёме полностью разрушается в ЖКТ, при парентеральном введении метаболизируется в окончаниях симпатических нервов, печени и других тканях под влиянием МАО до неактивных субстанций (конъюгатов с серной кислотой, в меньшей

степени — с глюкуроновой). Эфедрин и дэфедрин хорошо всасываются из ЖКТ, особенно при приёме после еды, сравнительно устойчивы к действию МАО, медленно метаболизируются в печени и выделяются преимущественно почками в неизменённом виде. Выведение эфедрина зависит от pH мочи (при кислой реакции в течение 24 ч выводится до 90% дозы, при щелочной — до 30%), частично эфедрин выводится с грудным молоком. $T_{1/2}$ эфедрина составляет 3–6 ч и зависит от дозы и pH мочи (при pH, равном 5,0, составляет 3 ч, при 6,0 — 6 ч). При курсовом назначении эфедрина его фармакокинетические параметры не меняются.

После подкожного или внутримышечного введения эпинефрина бронхи расширяются через 3–10 мин, максимальное действие развивается через 20 мин. При сублингвальном приёме действие начинается через 5–10 мин и продолжается до 2 ч. При закапывании эпинефрина в конъюнктивальный мешок мидриаз возникает через несколько минут и продолжается несколько часов. При открытоугольной глаукоме внутриглазное давление снижается в течение 1 ч.

Время начала действия, развития максимального эффекта и длительность действия эфедрина зависят от дозы и путей введения препарата. Бронхолитическое действие после внутримышечного введения наступает через 10–15 мин и продолжается до 3 ч; при пероральном приёме действие начинается через 45–60 мин и продолжается до 5–6 ч; продолжительность действия на сердце и сосуды также не превышает 4 ч. При внутривенном введении препарата длительность кардиальных и прессорных эффектов составляет 1 ч.

Показания и режим дозирования

Эпинефрин показан при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях немедленного типа, гипогликемической коме (как дополнительное средство при неэффективности глюкозы), для удлинения действия местноанестезирующих веществ (добавление в раствор анестетика эпинефрина) и уменьшения интенсивности кровотечения (применение тампонов, смоченных в растворе адреналина), при открытоугольной глаукоме.

Эпинефрин, эфедрин и дэфедрин применяют также для купирования и профилактики бронхообструкции, преимущественно аллергического генеза (наиболее эффективен эпинефрин).

Наиболее часто употребляемый режим дозирования стимуляторов α- и β-адренорецепторов представлен в табл. 11-2.

Таблица 11-2. Режим дозирования стимуляторов α- и β-адренорецепторов

МНН	Путь введения	Разовая доза, мг	Кратность назначения	Высшая суточная доза
Адреналин	В/в струйно и капельно	0,3–1	—	5 мг
	Ингаляционно	0,25	—	—
Эфедрин	В/в медленно	25	—	—
	В/м и п/к	25–50	6–8 раз в сутки	—
	Внутрь	25–50	—	—
Дэфедрин	Внутрь	30–60	2–3 раза в сутки	—

Противопоказания

Эпинефрин, эфедрин и дэфедрин противопоказаны при артериальной гипертензии, выраженном атеросклерозе сосудов мозга и сердца, ИБС, гипертиреозе, сахарном диабете, бессоннице, гипертрофии предстательной железы. Однако при этих заболеваниях возможно назначение эпинефрина по жизненным показаниям и под строгим врачебным контролем. Больные пожилого возраста имеют повышенную чувствительность к эфедрину. Эфедрин следует с осторожностью назначать кормящим матерям.

Побочное действие

Препараты этой группы могут вызвать головокружение, покраснение кожи лица, сильное сердцебиение, тремор, нарушения сна, затруднение дыхания, потливость, слабость, аритмии, повышение АД, боли в области сердца. Побочные эффекты эфедрина и дэфедрина слабее, чем эпинефрина. В то же время эфедрин, обладая значительно более выраженным влиянием на ЦНС, в большей степени вызывает тревогу, беспокойство, бессонницу, возбуждение, тошноту и рвоту, а у некоторых детей — парадоксальную сонливость. Эпинефрин, эфедрин и дэфедрин могут вызывать задержку мочи у мужчин, страдающих аденомой предстательной железы, а у больных сахарным диабетом — повышение концентрации глюкозы в крови. Не рекомендуют внутриартериальное введение эпинефрина, так как это может привести к резкому сужению сосудов и нарушению

трофики тканей. Описаны также некрозы тканей при повторных подкожных введениях эпинефрина в одно и то же место.

Лекарственное взаимодействие

Сочетание с α-адреноблокаторами устраняет прессорное действие препаратов этой группы. Сочетание эпинефрина с нитратами снижает прессорный эффект эпинефрина. Общие анестетики, особенно галотан и циклопропан, усиливают чувствительность миокарда к эпинефрину и при сочетании с эпинефрином могут вызвать значительную тахикардию и нарушения ритма сердца. Эпинефрин (в меньшей степени эфедрин и дэфедрин) ослабляет эффект гипогликемических средств. Трициклические антидепрессанты усиливают прессорное действие препаратов. Эфедрин образует нерастворимые соединения с сульфаниламидами, амидопирином, препаратами йода, отваром корня солодки. При комбинированном приёме эфедрина и эпинефрина длительность бронхолитического действия увеличивается. При совместном назначении препаратов этой группы с ингибиторами МАО и резерпином возможно резкое повышение АД, а с β-адреноблокаторами — уменьшение или полное устранение бронхолитического действия. Эфедрин ослабляет действие наркотических, аналгезирующих и других средств, угнетающих ЦНС.

СТИМУЛЯТОРЫ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Норэпинефрин (норадреналин) — агонист α-адренорецепторов и слабый агонист β_1-адренорецепторов сердца. Его основное фармакологическое действие — повышение тонуса артериол с увеличением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и АД, снижением почечного и печёночного кровотока. В обычно назначаемых дозах норэпинефрин оказывает слабое влияние на β_1-адренорецепторы сердца, увеличение его дозы для усиления влияния на β_1-адренорецепторы ограничено вследствие развития ишемических изменений в коже, мышцах, почках и других органах. Поэтому в дозах, применяемых для повышения АД, норэпинефрин не меняет или уме-

ренно повышает сократимость миокарда, не меняет или даже снижает ЧСС (рефлекторная реакция в ответ на повышение АД). Норэпинефрин несколько сильнее эпинефрина действует на ЦНС, обмен веществ, гладкомышечные клетки (ГМК).

Фенилэфрин, этафедрин и мидодрин преимущественно стимулируют α-адренорецепторы; на β_1-рецепторы сердца практически не влияют. Фенилэфрин и этафедрин также умеренно повышают выброс норадреналина из пресинаптических окончаний. Вызывая повышение АД, они могут обусловить умеренную кратковременную рефлекторную брадикардию. По силе действия фенилэфрин уступает эпинефрину и норэпинефрину, но превосходит их по длительности. Этафедрин менее эффективен, чем фенилэфрин.

Фармакокинетика

Норэпинефрин, фенилэфрин плохо абсорбируются из ЖКТ, поэтому их вводят только парентерально: норэпинефрин только в/в, фенилэфрин в/в и п/к. Наименьшей длительностью действия обладает норэпинефрин. Его эффект проявляется в первую минуту внутривенного вливания и прекращается сразу после его окончания. В отличие от эпинефрина и норэпинефрина, фенилэфрин не имеет структуры катехоламинов (содержит лишь одну гидроксильную группу в ароматическом кольце) и мало подвержен действию фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), участвующего в биотрансформации катехоламинов. В связи с этим фенилэфрин более стоек и оказывает более длительное действие. Длительность эффекта препарата при внутривенном введении составляет 20 мин, при подкожном — до 1 ч. Действие этафедрина длительнее, чем фенилэфрина. Мидодрин в организме гидролизуется в более активный метаболит — деглимидодрин и уксусную кислоту. Гидролиз протекает постепенно, и сосудосуживающее действие развивается медленнее и более равномерно, чем при применении норэпинефрина, фенилэфрина и этафедрина. $T_{1/2}$ мидодрина равен 3–4 ч. Мидодрин и его метаболиты выводятся в основном почками.

Показания и режим дозирования

Норэпинефрин, фенилэфрин и в меньшей степени этафедрин применяют при острой артериальной гипотензии при хирургических вмешательствах, посттравматическом, токсическом, инфекционнотоксическом и анафилактическом шоках, при артериальной гипотензии,

вызванной передозировкой ганглиоблокаторов и других гипотензивных средств, симпатэктомией, феохромоцитомэктомией, артериальной гипотензии при полиомиелите, спинальной анестезии, кардиогенном шоке. В тяжёлых случаях, сопровождающихся вазоконстрикторной реакцией периферических сосудов, введение α-адреностимуляторов может увеличить постнагрузку, а также потребность миокарда в кислороде, что крайне нежелательно, особенно при кардиогенном шоке.

Мидодрин показан при идиопатической или лекарственной ортостатической гипотензии, коллапсе, демпинг-синдроме, вторичной артериальной гипотензии, связанной с инфекционными заболеваниями, и т.д.

Наиболее часто применяемый режим дозирования стимуляторов α-адренорецепторов представлен в табл. 11-3.

Таблица 11-3. Режим дозирования стимуляторов преимущественно α-адренорецепторов

МНН	Путь введения	Разовая доза	Кратность назначения	Высшая суточная доза
Норэпинефрин	В/в капельно	8–12 мкг/мин. Поддерживающая доза — 2–4 мкг/мин		
Фенилэфрин	В/в или в/в капельно	1–5 мг		25 мг
	П/к, в/м	2–10 мг		50 мг
	Внутрь	10–25 мг	2–3 раза в сутки	150 мг
Этафедрин	В/в капельно	0,4 мг/мин	Через 1–3 ч по	
	П/к, в/м	7–10 мг	необходимости	
	Внутрь	5–10 мг	3 раза в сутки	
Мидодрин	В/в капельно, в/м	5 мг	2 раза в сутки	30 мг
	Внутрь	2,5–15 мг	2 раза в сутки	

Противопоказания

Абсолютные противопоказания для применения норэпинефрина — полная АВ-блокада, наркоз галотаном, циклопропаном, хлороформом (высокий риск фибрилляции желудочков), гиперчувствительность к сульфитам (в состав препарата входит натрия метабисульфит в качестве антиоксиданта). Относительные противопоказания для применения всех α-адреностимуляторов — выраженный атеросклероз, гипертоническая

болезнь, тиреотоксикоз, пожилой возраст, аденома предстательной железы с задержкой мочи, закрытоугольная глаукома (при этих заболеваниях α-адреностимуляторы назначают только по жизненным показаниям). При гиповолемии α-адреностимуляторы назначают только в экстренных случаях для временного поддержания коронарного и мозгового кровообращения до восстановления ОЦК; длительное применение их в условиях гиповолемии приводит к сильной периферической и висцеральной вазоконстрикции, уменьшению почечного кровотока, диуреза, усилению гипоксии тканей, накоплению лактата, несмотря на кажущуюся нормализацию АД. За исключением жизненных показаний, норэпинефрин и фенилэфрин не показаны при тромбозе брыжеечных и других периферических артерий, так как их применение может увеличить зону ишемии и некроза. С осторожностью следует применять норэпинефрин у больных с выраженной гипоксией или гиперкапнией из-за возможного появления аритмий. Противопоказание для применения мидодрина — тяжёлая почечная недостаточность.

Побочное действие

Побочные эффекты норэпинефрина, фенилэфрина и этафедрина клинически проявляются некрозом тканей, аритмиями, реже головной болью и нарушениями дыхания. Эти симптомы чаще вызывает норэпинефрин; при назначении фенилэфрина, этафедрина и мидодрина они возникают значительно реже и менее выражены, однако при применении в больших дозах эти препараты также могут вызывать артериальную гипертензию, брадикардию, потливость, усиление пиломоторной реакции («гусиная кожа»), нарушения мочеиспускания.

СТИМУЛЯТОРЫ АЛЬФА-, БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Допамин стимулирует дофаминовые, α- и β-адренорецепторы. В малых дозах (0,5–2 мкг/кг/мин) допамин возбуждает преимущественно дофаминовые рецепторы, что приводит к расширению сосудов почек и кишечника. В дозах 2–10 мкг/кг/мин он стимулирует также β_1-адренорецепторы сердца, вызывая повышение сократимос-

ти миокарда, увеличение систолического и пульсового давления при незначительном изменении диастолического давления. Коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде возрастают. В дозах выше 10 мкг/кг/мин допамин стимулирует и α-адренорецепторы, что приводит к увеличению ОПСС, сужению почечных сосудов, уменьшению фракции выброса у больных с хронической сердечной недостаточностью. Разделение доз по локализации воздействия довольно условно и зависит от чувствительности рецепторов, но последовательность влияния допамина на различные рецепторы сохраняется.

Фармакокинетика

Метаболизм допамина происходит в печени, почках, плазме крови и характеризуется его превращением в неактивные соединения под влиянием МАО и КОМТ. Около 24% вводимой дозы метаболизируется в норадреналин в нервных окончаниях. В неизменённом виде допамин выводится с почками лишь в незначительном количестве. Действие препарата прекращается через 10–15 мин после окончания введения.

Показания и режим дозирования

Допамин применяют при артериальной гипотензии (при шоке различной этиологии, септикопиемии, операции на открытом сердце, печёночной и застойной сердечной недостаточности и т.д.).

Препарат вводят только в/в капельно. Перед началом инфузии необходимо восстановить ОЦК. Допамин вводят под контролем основных показателей гемодинамики, от изменений которых зависят скорость введения и общая доза. Начинают введение с небольшой дозы (0,5–1 мкг/кг/мин), через 2–5 мин при необходимости её повышают. Если при введении препарата в дозе выше 10 мкг/кг/мин эффект отсутствует, необходимо назначить пациенту более сильное вазопрессорное средство. Введение допамина прекращают постепенно во избежание синдрома отмены.

Противопоказания

Дофамин противопоказан при тиреотоксикозе и феохромоцитоме. С осторожностью его назначают при окклюзионных заболеваниях сосудов, болезни Бюргера, Рейно и тяжёлых нарушениях ритма сердца, закрытоугольной форме глаукомы, аденоме предстательной железы, гиперчувствительности к бисульфитам.

Побочное действие

Ангинозные приступы, сердцебиение, затруднения дыхания, беспокойство, тремор, головная боль, тошнота, рвота. Больные с повышенной чувствительностью к эпинефрину, норэпинефрину гиперчувствительны и к допамину. Введение допамина может привести к некрозам кожи, особенно при сопутствующем нарушении периферического кровообращения и введении больших доз препарата.

Лекарственное взаимодействие

При сочетании допамина с α-адреноблокаторами уменьшается или предотвращается повышение ОПСС. При сочетании с общими анестетиками (например, галотаном, циклопропаном) возможно развитие желудочковых аритмий. Алколоиды спорыньи, а также гуанетидин и трициклические антидепрессанты обычно усиливают сосудосуживающий эффект препарата.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Ангиотензинамид — амид естественного прессорного вещества ангиотензина II. Он оказывает прямое миотропное действие и вызывает сужение сосудов внутренних органов и кожи (особенно прекапилляров). У больных, перенёсших нефрэктомию, вазопрессорное действие выражено сильнее. Ангиотензинамид повышает тонус ГМК кишечника, жёлчного и мочевого пузырей, а также сократимость миометрия. На коронарный кровоток, кровообращение в скелетных мышцах и тонус вен ангиотензинамид существенного влияния не оказывает. Ангиотензинамид не влияет на миокард. Брадикардия, возникающая при введении препарата, — рефлекторная реакция на повышение АД. Препарат повышает секрецию адреналина и альдостерона в надпочечниках. По выраженности прессорного эффекта ангиотензинамид во много раз превосходит норэпинефрин.

Фармакокинетика

В организме ангиотензинамид подвергается быстрой ферментативной инактивации ангиотензиназами крови и поэтому при однократном введении вызывает кратковременный прессорный эффект (2–3 мин), в связи с чем для поддержания физиологического уровня АД необходима постоянная инфузия препарата. Гипертензивный эффект развивается через несколько минут после начала введения.

Показания и режим дозирования

Ангиотензинамид показан при шоке и связанном с ним вазомоторном коллапсе, посттравматическом, послеоперационном и токсическом шоках; шоке при инфаркте миокарда, тромбоэмболии лёгочной артерии. При кардиогенном шоке препарат применяют осторожно, так как возможно резкое повышение ОПСС.

Ангиотензинамид вводят в/в капельно со скоростью, зависящей от АД. Начинают введение со скоростью 5 мкг/мин и при необходимости увеличивают до 60 мкг/мин. В зависимости от состояния пациента после достижения систолического давления 90–100 мм рт.ст. скорость инфузии уменьшают до 1–3 мкг/мин. Длительность введения варьирует от нескольких часов до нескольких суток. Эффект препарата сохраняется не более 5–10 мин после его отмены. Учитывая, что при длительной инфузии возможно выраженное сужение сосудов почек, необходимо следить за их функциональным состоянием.

Противопоказания

Гиповолемический шок, повышенная чувствительность к препарату.

Побочное действие

Брадикардия (для коррекции применяют атропин).

Лекарственное взаимодействие

Папаверин и α-адреноблокаторы — антагонисты ангиотензинамида. При одновременном назначении с ганглиоблокаторами вазопрессорное действие ангиотензинамида усиливается.

Принципы выбора препаратов, повышающих тонус сосудов

Препараты данной группы применяют при шоковых состояниях различного генеза, коллапсе, артериальной гипотензии, аллергических реакциях, сопровождающихся снижением АД. Выбор препаратов определяется в первую очередь нозологической формой заболевания, состоянием основных функций сердца, выраженностью побочных эффектов, наличием сопутствующих заболеваний и функциональным состоянием органов выведения.

Так, для лечения шоковых состояний препараты выбора — стимуляторы α-адренорецепторов (норэпинефрин, фенилэфрин, этафедрин), допамин, ангиотензинамид. Применение эпинефрина с этой целью возможно, но менее целесообразно, так как вследствие стимуляции β-адренорецепторов он оказывает менее выраженное гипертензивное и более сильное кардиостимулирующее действие, вызывая тахикардию, усиление сократимости и повышение потребности миокарда в кислороде, что особенно опасно при сопутствующей ИБС. Кроме того, эпинефрин способен обусловливать различные нарушения ритма, особенно у больных с повышенной возбудимостью миокарда.

При необходимости усиления возбудимости и автоматизма миокарда (например, при остановке сердца) препаратом выбора, наоборот, считают эпинефрин (внутрисердечно), однако следует помнить, что он способен вызывать различные нарушения ритма. Эпинефрин повышает содержание глюкозы в крови, поэтому он противопоказан больным, страдающим сахарным диабетом.

Препараты, повышающие сосудистый тонус, следует с особой осторожностью применять у больных с кардиогенным шоком, так как вызываемое ими повышение ОПСС увеличивает постнагрузку, ещё больше снижает сердечный выброс и повышает потребность миокарда в кислороде.

Препараты выбора для длительного лечения различных видов артериальных гипотензий — мидодрин и этафедрин, отличающиеся значительно более длительным и более мягким гипертензивным действием, чем другие стимуляторы α- и β-адренорецепторов.

Для купирования аллергического отёка гортани, приступов бронхиальной астмы, особенно если они вызваны бронхоспазмом и отёком слизистой оболочки бронхов, наиболее целесообразно применение эпинефрина, эфедрина и дэфедрина, одновременно расширяющих

бронхи (стимуляция β_2-адренорецепторов) и сужающих сосуды, уменьшая отёчность слизистой оболочки бронхов (стимуляция α-адренорецепторов). Необходимо учитывать, что наиболее эффективен, но оказывает самое короткое действие эпинефрин.

Методы оценки эффективности и безопасности препаратов, повышающих тонус сосудов

Для оценки эффективности и безопасности препаратов данной группы наряду с результатами клинического обследования (характеристики пульса, дыхания, состояние кожных покровов, проявление расстройств микроциркуляции и др.) необходимы регулярное измерение АД, анализ всех параметров ЭКГ, наблюдение за показателями центральной и периферической гемодинамики (по данным эхокардиографии, реографии), контроль за ритмом сердца (по данным суточного мониторирования ЭКГ), концентрацией глюкозы и молочной кислоты в плазме крови, выявление признаков затруднения мочеиспускания, замедления перистальтики ЖКТ.

ГЛАВА 12

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СОСУДИСТЫЙ ТОНУС

ЛС, понижающие сосудистый тонус, широко применяют для лечения таких распространённых заболеваний, как артериальная гипертензия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, состояния, обусловленные сужением периферических сосудов и сосудов головного мозга. Представленная нами классификация препаратов, понижающих тонус сосудов, отражает характер их воздействия на различные уровни его регуляции.

Классификация

1. **ЛС центрального действия**
   - Агонисты центральных α_2-адренорецепторов и I_1-имидазолиновых рецепторов.
2. **ЛС, влияющие на периферическую нервную систему**
   - Ганглиоблокаторы.
   - Симпатолитики.
   - α-Адреноблокаторы (неселективные α-адреноблокаторы, селективные α_1-адреноблокаторы).
   - β-Адреноблокаторы (неселективные β-адреноблокаторы, селективные β_1-адреноблокаторы).
   - α- и β-адреноблокаторы.
3. **ЛС миотропного действия (вазодилататоры)**
   - Венозные вазодилататоры (органические нитраты и нитриты, синднонимины).
   - Вазодилататоры смешанного действия (нитропруссид натрия).
   - Артериальные вазодилататоры (активаторы калиевых каналов, гидралазин).
   - Блокаторы медленных кальциевых каналов (фенилалкиламины, дигидропиридины, бензотиазепины, дифенилпиперазины).

4. ЛС, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

- Ингибиторы АПФ.
- Антагонисты рецепторов первого типа ангиотензина II.

АГОНИСТЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АЛЬФА$_2$-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И I$_1$-ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Гиперреактивность симпатической нервной системы служит одним из основных механизмов повышения АД и прогностически неблагоприятным признаком у больных с заболеваниями ССС, особенно с артериальной гипертензией. Гиперреактивность симпатической нервной системы проявляется повышением АД, тахикардией, увеличением сердечного выброса, сужением сосудов почек, задержкой жидкости в организме, а также резистентностью к инсулину.

С давних времён предпринимались попытки ослабить неблагоприятное влияние гиперреактивности симпатической нервной системы на ССС применением седативных препаратов, симпатолитиков (например, препаратов раувольфии). В начале 60-х годов появились первые ЛС (метилдопа и клонидин), оказывающие гипотензивное действие в результате избирательного действия на вазомоторные центры продолговатого мозга. В 70-е годы были внедрены в медицинскую практику гуанабенз и гуанфацин, а в 80-е годы — моксонидин, рилменидин.

По механизму действия препараты этой группы можно подразделить на следующие подгруппы.

- Агонисты α_2-адренорецепторов (метилдопа, гуанфацин).
- Агонисты α_2-адренорецепторов и I$_1$- имидазолиновых рецепторов (клонидин).
- Агонисты I$_1$- имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Регуляцию тонуса вазомоторных центров опосредуют два типа рецепторов, расположенных на пресинаптических мембранах нейронов, — α_2-адренорецепторы и I$_1$-имидазолиновые рецепторы.

- α_2-Адренорецепторы расположены преимущественно на нейронах ядер одиночного пути (*nucleus tractus solitarii*), получающих по афферентным волокнам импульсы от баро- и хеморецепторов крупных артерий. Стимуляция α_2-адренорецепторов специфическими агонистами (например, клонидином, гуанфацином) сопровождается снижением АД и уменьшением ЧСС. Ядра одиночного пути соединены вставочными нейронами с вентролатеральными ядрами продолговатого мозга, которые своими волокнами связаны с преганглионарными симпатическими нейронами, расположенными в грудном отделе спинного мозга, и центрами блуждающего нерва в продолговатом мозге. От спинномозговых симпатических нейронов отходят холинергические волокна к симпатическим ганглиям и мозговому слою надпочечников, а от центров блуждающего нерва — блуждающие нервы. Помимо ядер одиночного тракта, нейроны вентролатеральных ядер соединены с гипоталамусом. Следовательно, вентролатеральные ядра служат общим путём для нескольких нисходящих влияний на активность симпатической нервной системы и тонус блуждающего нерва.
- В отличие от мембран нейронов ядер одиночного тракта на мембранах нейронов вентролатеральных ядер продолговатого мозга находятся I_1-имидазолиновые рецепторы, стимуляция которых моксонидином и рилменидином сопровождается уменьшением АД и ЧСС.
- Таким образом, действуя на различные участки продолговатого мозга, агонисты α_2-адренорецепторов и I_1-имидазолиновых рецепторов вызывают однотипные сердечно-сосудистые эффекты, связанные с ослаблением повышенной активности симпатической нервной системы и повышением тонуса блуждающего нерва.

α_2-Адренорецепторы и I_1-имидазолиновые рецепторы имеются также на мембранах клеток других тканей и органов.

- С возбуждением периферических α_2-адренорецепторов связаны некоторые побочные эффекты (например, сухость во рту) метилдопы, клонидина, гуанфацина.
- Дополнительные эффекты, связанные со стимуляцией I_1-имидазолиновых рецепторов на клетках почек (уменьшение реабсорбции натрия), надпочечников (торможение высвобождения катехоламинов из хромаффинных клеток), поджелудочной железы (увеличение секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой), жировой ткани (усиление липолиза) и каротидных клубочков (предположительно повышение их чувствительности к снижению АД и гипоксии/гиперкапнии), — желательные эффекты, особенно для пациентов с артериальной гипертензией (табл. 12-1).

Таблица 12-1. Сравнительная характеристика антигипертензивных препаратов центрального действия — агонистов α_2-адренорецепторов и агонистов I_1-имидазолиновых рецепторов (P. Ernsberger, 1998, с изменениями и дополнениями)

Показатель	Клонидин	Моксонидин, рилменидин
Селективность в отношении I_1-имидазолиновых рецепторов	0	+++
Антигипертензивная активность	+++	+++
Длительность действия	0	+++
«Рикошетная» артериальная гипертензия	+++	0
Брадикардия	+++	0
Сердечный выброс	−−	0
Седативный эффект	+++	+
Сухость во рту	+++	+
Импотенция	++	0
Почечная экскреция ионов натрия и воды	−−	+
Секреция инсулина	−−	++
Чувствительность к инсулину	−	+++
Липолиз	−	++
Дыхательные рефлексы	−	0

Примечания: 0 — отсутствие существенного эффекта, (+) — слабый эффект или усиление, (++) — умеренный эффект или усиление, (+++) — сильный эффект или усиление, (−) — слабое уменьшение, (−−) — умеренное уменьшение, (−−−) — выраженное уменьшение.

Таким образом, сравнение основных и дополнительных эффектов агонистов α_2-адренорецепторов и агонистов I_1-имидазолиновых рецепторов свидетельствует о несомненных преимуществах вторых, особенно при длительном применении на фоне артериальной гипертензии.

Основные фармакодинамические эффекты агонистов центральных α_2-адренорецепторов

Клонидин и гуанфацин непосредственно стимулируют α_2-адренорецепторы, а метилдопа в ЦНС превращается в активный метаболит α-метилнорадреналин. Гуанфацин относят к наиболее селективным агонистам α_2-адренорецепторов (селективность в 3–10 раз больше,

чем у клонидина), однако клонидин оказывает более выраженное гипотензивное действие, так как одновременно стимулирует и I_1-имидазолиновые рецепторы.

Препараты этой группы вызывают следующие фармакологические эффекты.

- Снижение АД вследствие уменьшения ОПСС, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса; уменьшение содержания катехоламинов в крови.
  - Снижению АД после внутривенного введения клонидина и гуанфацина может предшествовать кратковременное (в первые 5–10 мин) его повышение, связанное с непосредственной стимуляцией α-адренорецепторов сосудов до проникновения препаратов в ЦНС и проявления гипотензивного действия, поэтому при необходимости парентерального введения эти препараты рекомендовано вводить в/в капельно.
- Поддержание почечного кровотока при сниженном системном АД.
- Уменьшение размеров левого желудочка у больных с артериальной гипертензией (при длительном применении).
- Задержка Na^+ и воды в организме.
- Седативное действие, сонливость, сухость во рту.
- При закапывании в глаза клонидин снижает внутриглазное давление в результате снижения секреции и улучшения оттока внутриглазной жидкости, что связано с его местным адреномиметическим и (частично) резорбтивным действием.

Основные фармакодинамические эффекты агонистов центральных I_1-имидазолиновых рецепторов

Моксонидин и рилменидин стимулируют I_1-имидазолиновые рецепторы нейронов вентролатеральных ядер продолговатого мозга. В результате подавления симпатического влияния сосудодвигательного центра ствола мозга агонисты I_1-имидазолиновых рецепторов снижают АД и уменьшают ЧСС. Антигипертензивное действие моксонидина и рилменидина может быть частично связано и со стимуляцией центральных α_2-адренорецепторов.

Моксонидин и рилменидин обладают более высокой антигипертензивной активностью и лучше переносятся, чем агонисты α_2-адренорецепторов. Кроме того, они вызывают небольшое повышение экскреции Na^+ и воды почками, усиливают эффекты инсулина

и липолиз, поэтому предпочтительнее для лечения артериальной гипертензии у больных с ожирением и/или сахарным диабетом типа II.

Фармакокинетика

Основные показатели фармакокинетики агонистов центральных α_2-адренорецепторов и I_1-имидозолиновых рецепторов представлены в табл. 12-2.

- Клонидин, моксонидин и гуанфацин обладают высокой биодоступностью. Вариабельность биодоступности метилдопы связана с индивидуальными различиями её всасывания.
- Начало гипотензивного действия клонидина, моксонидина и гуанфацина коррелирует с достижением их максимальной концентрации в крови. C_{max} клонидина, моксонидина и гуанфацина после перорального приёма наступает соответственно через 2,5–4,5, 0,5–3 и 1–4 ч. У метилдопы корреляции между концентрацией в крови и гипотензивным действием не отмечено, так как его оказывает лишь активный метаболит, образующийся в ЦНС. Клонидин, метилдопа и моксонидин незначительно связываются с белками плазмы крови, у гуанфацина связывание с белками равно 64–70% (40% связывается с эритроцитами).
- Все препараты подвергаются биотрансформации, причём клонидин, моксонидин и гуанфацин метаболизируются в печени, а метилдопа — дополнительно в стенке кишечника и ЦНС. Клонидин и гуанфацин не образуют активных метаболитов, некоторые метаболиты метилдопы оказывают гипотензивное действие.
- Препараты этой группы выводятся преимущественно почками в неизменённом виде или в виде метаболитов. Наибольший $T_{1/2}$ имеет гуанфацин (у пациентов молодого возраста 13–14 ч, пожилого до 30 ч), что позволяет достичь достаточного гипотензивного действия при приёме препарата 1 раз в сутки. Клонидин и метилдопа имеют более короткий $T_{1/2}$, поэтому их принимают несколько раз в сутки. Несмотря на короткий $T_{1/2}$ моксонидина и рилменидина, их активная концентрация в области рецепторов сохраняется длительное время, поэтому стабильное гипотензивное действие развивается при приёме 1 раз в сутки (табл. 12-3). При ХПН $T_{1/2}$ клонидина, моксонидина и метилдопы увеличивается, поэтому кратность их приёма следует уменьшить или снизить разовую дозу. Уменьшение

Таблица 12-2. Основные показатели фармакокинетики агонистов центральных α_2-адренорецепторов и I_1-имидазолиновых рецепторов

МНН	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	$T_{1/2}$, ч		Основные пути выведения	Метаболизм			Наличие активных метаболитов
			норма	ХПН		локализация	I фаза	II фаза	
Гуанфацин	80–100	64–70	10–31	Не меняется	Почки (80%), ЖКТ (20%)	Печень (25–60%)	Ароматическое окисление, гидроксилирование	Конъюгация с глюкуроновой кислотой и сульфатом	Нет
Клонидин	75	20	5–19	25–42	Почки (65%), ЖКТ (35%)	Печень (50%)	Гидроксилирование	—	Нет
Метилдопа	8–62	Менее 20	1,6–3	7–16	Почки (70%), ЖКТ (30%)	ЦНС, печень, стенка кишечника	—	Конъюгация с сульфатом, метилирование	α-Метилнорадреналин, α-метилдофамин
Моксонидин	88	7	2–3	Увеличение	Почки (90%)	Печень	—	—	Не обнаружены

Таблица 12-3. Основные временны́е характеристики развития эффекта агонистов центральных α_2-адренорецепторов и I_1-имидазолиновых рецепторов

Путь введения	Начало эффекта, мин	Время наступления максимального эффекта	Продолжительность действия, ч
Клонидин			
Внутривенный	2–5	20–25 мин	4
Внутримышечный	10	30–45 мин	6–8
Сублингвальный	30	20–25 мин	6–8
Внутрь (обычные таблетки)	30–60	1–2 ч	6–8
Внутрь (таблетки пролонгированные)	30–60	1–2 ч	До 12
Гуанфацин			
Внутрь	30	1–4 ч	12–24
Метилдопа			
Внутрь	30–60	1–2 ч	8–12
Моксонидин			
Внутрь	30	3 ч	24
Рилменидин			
Внутрь	30	1,5–2 ч	24

почечного клиренса гуанфацина у больных с различной степенью ХПН не сопровождается увеличением его концентрации в крови, так как при этом усиливается внепочечное выведение препарата и необходимости в коррекции режима его дозирования не возникает.

Показания к применению и режим дозирования

Препараты этой группы ранее широко применяли для лечения артериальной гипертензии. Однако в связи с большим количеством побочных эффектов, небольшой длительностью действия и наличием синдрома отмены при приёме клонидина этот препарат в настоящее время применяют лишь для купирования гипертонических кризов, а не для длительного лечения артериальной гипертензии. Для длительного лечения предпочтительнее назначение моксонидина и рилменидина как более эффективных препаратов с наименьшим количеством побочных эффектов. К тому же они благоприятно влияют

на обмен глюкозы и увеличивают липолиз, поэтому их можно считать препаратами первого ряда для длительного лечения артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и ожирением.

Клонидин применяют также при мигрени (особенно провоцируемой приёмом шоколада, сыра, цитрусовых), в психиатрической практике для лечения абстиненции при отмене опиоидов, прекращении употребления алкоголя, курения, а также при шизофрении. Иногда клонидин назначают для обезболивания в послеоперационном периоде и онкологическим больным. В виде глазных капель клонидин показан для снижения внутриглазного давления у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Наиболее часто применяемый режим дозирования препаратов этой группы представлен в табл. 12-4.

Таблица 12-4. Режим дозирования агонистов центральных α_2-адренорецепторов и I_1-имидазолиновых рецепторов

МНН	Путь введения	Разовая доза	Кратность назначения	Высшая суточная доза	Изменение режима дозирования при ХПН
Клонидин	Внутрь	0,0375–0,3 мг	3–4 раза в сутки	1,2–1,5 мг	Снижение дозы
	Таблетки пролонгированные	0,025 мг	2 раза в сутки	—	—
	В/в струйно и капельно, в/м	0,05–0,015 мг	3–4 раза в сутки	—	—
	Капли в глаза	1–2 капли 0,025% р-ра	2–4 раза в сутки	—	—
Гуанфацин	Внутрь	1–3 мг	1 раз в сутки на ночь	3 мг	Не меняется
Метилдопа	Внутрь	250 мг	2–4 раза в сутки	2–3 г	Снижение дозы
Моксонидин	Внутрь	0,2–0,4 мг	1–2 раза в сутки	0,6 мг	Снижение дозы
Рилменидин	Внутрь	0,1–0,2 мг	1–2 раза в сутки	0,2 мг	Снижение дозы

Противопоказания

Все агонисты α_2-адренорецепторов противопоказаны при депрессии, АВ-блокаде II–III степени, повышенной чувствительности к ним. Метилдопа и гуанфацин такж противопоказаны при активных заболеваниях печени, а гуанфацин — при тяжёлой почечной недостаточности и беременности.

Моксонидин и рилменидин противопоказаны при выраженной депрессии, синусовой брадикардии, слабости синусового узла, АВ-блокаде II–III степени, тяжёлых заболеваниях печени, выраженной почечной недостаточности. Не рекомендовано назначение препаратов при беременности и лактации.

Побочное действие

Агонисты α_2-адренорецепторов часто вызывают побочные эффекты, связанные со стимуляцией центральных и периферических α_2-адренорецепторов. Характерные для всех препаратов этой группы побочные эффекты: сухость во рту (особенно в первые недели приёма), седативное действие, проявляющееся сонливостью, слабостью, нарушениями памяти, снижением умственной работоспособности, депрессией (чаще у пациентов пожилого возраста); заложенность носа, ортостатическая гипотензия, задержка жидкости в организме, сексуальные расстройства.

- Метилдопа также стимулирует секрецию пролактина, что может проявляться развитием гинекомастии у мужчин и лактацией у женщин. К редким побочным эффектам препарата относят поражения печени, лихорадку и миокардит, положительную прямую пробу Кумбса, а также гемолитическую анемию, лейкопению и тромбоцитопению. Клонидин и гуанфацин в отличие от метилдопы не обладают гепатотоксичностью и не вызывают гематологических расстройств.
- Серьёзной проблемой, возникающей при лечении короткодействующими препаратами клонидина и в меньшей степени гуанфацином, моксонидином и метилдопой, считают синдром отмены, развивающийся при внезапном прекращении приёма препарата и клинически характеризующийся резким повышением АД, тахикардией, потливостью, тремором, возбуждением, головной болью. Развитие синдрома отмены связано с секрецией большого количества катехоламинов и повышением чувствительности к ним рецепторов. В этот период повышается содержание катехоламинов в крови и

моче. К числу других проявлений относится рвота без повышения АД. Синдром отмены может развиться даже при пропуске приёма очередной дозы клонидина, а также при резкой отмене препарата после его приёма в течение 2–3 нед (даже если он не оказывал необходимого гипотензивного действия). При использовании пролонгированных таблеток клонидина у больных с мигренью синдром отмены развивается значительно реже и менее выражен. Для профилактики синдрома отмены дозу клонидина, гуанфацина и метилдопы следует снижать постепенно в течение 7–10 дней. При отмене клонидина возможно одновременное назначение резерпина или гуанетидина, уменьшающих запасы катехоламинов. Для купирования остро развившегося синдрома отмены используют α-адреноблокаторы (например, фентоламин). Наиболее тяжёлая картина синдрома отмены может возникнуть при сочетанном назначении клонидина с β-адреноблокаторами. Повышенное содержание ренина плазмы считают фактором риска возникновения данного осложнения.

- Моксонидин и рилменидин обычно хорошо переносятся больными. Моксонидин может вызвать сухость во рту (у 10,5% больных), головную боль и слабость; другие побочные эффекты развиваются очень редко (менее чем у 1%). Рилменидин в дозах 1 и 2 мг/сут может вызвать сухость во рту (у 4,9% и 7,7% соответственно), астению (2,7 и 4,1%), сонливость (2 и 4,5%) и головокружение (2,2 и 2,4%). В дозе 1–2 мг/сут препарат не оказывает седативного действия. Моксонидин и рилменидин не нарушают внимания при вождении автомашины и управлении механизмами, значительно реже, чем агонисты α_2-адренорецепторов, вызывают сексуальные расстройства. Внезапная отмена моксонидина и рилменидина не приводит к развитию синдрома отмены.

Лекарственное взаимодействие

Взаимодействие препаратов этой группы с другими ЛС см. Приложение, табл. 2.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Различают ганглиоблокаторы короткого действия (гигроний, имехин) и средней продолжительности действия (гексаметония бензосульфонат, азаметония бромид).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Ганглиоблокаторы тормозят передачу нервного импульса с преганглионарных на постганглионарные волокна симпатических и парасимпатических нервов.

Ганглиоблокаторы блокируют также н-холинорецепторы каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников. В больших дозах ганглиоблокаторы могут угнетать н-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов и ЦНС.

Прерывая проведение нервных импульсов на уровне вегетативных ганглиев, ганглиоблокаторы усиливают или ослабляют функции органов, иннервируемых вегетативной нервной системой. Так, прекращая поток сосудосуживающих импульсов в симпатических ганглиях, ганглиоблокаторы способствуют значительному расширению мелких артерий, артериовенозных анастомозов и прекапиллярных сфинктеров, замедляют кровоток до появления престатических изменений микроциркуляции, что следует учитывать при назначении препаратов пациентам со склонностью к тромбозам. При применении ганглиоблокаторов АД и центральное венозное давление снижаются. В связи с угнетением рефлекторных механизмов, поддерживающих постоянный уровень АД при изменениях положения тела, возможно развитие ортостатического коллапса. Уменьшаются сердечный выброс и ударный объём сердца в основном за счёт снижения венозного возврата крови к сердцу, вследствие дилатации ёмкостных сосудов (уменьшение преднагрузки на сердце). В результате депонирования крови в расширенных брыжеечных сосудах и сосудах нижних конечностей понижается давление в малом круге кровообращения и правом желудочке, уменьшается ОЦК. Снижение ОПСС обусловлено расширением резистивных сосудов (снижение постнагрузки). В связи с уменьшением венозного возврата, минутного объёма крови и ОПСС снижается нагрузка на левый желудочек. Однако при значительном снижении АД возможно компенсаторное повышение тонуса резистивных сосудов и увеличение ОПСС. При умеренном снижении АД ЧСС не меняется или отмечают тенденцию к брадикардии. Однако при значительном снижении АД возможно развитие компенсаторной тахикардии, общей слабости, головокружения, сухости во рту, расширения зрачков, инъекции сосудов склер.

Блокада н-холинорецепторов каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников приводит к уменьшению секреции адреналина и ослаблению прессорных сосудистых реакций.

Блокада парасимпатических ганглиев приводит к уменьшению секреции экзокринных желёз, снижению тонуса и перистальтики органов ЖКТ, мочевого пузыря и другим фармакологическим эффектам.

Вызывая фармакологическую денервацию, ганглиоблокаторы повышают чувствительность периферических адрено- и холинорецепторов.

Фармакокинетика

По химическому строению ганглиоблокаторы короткого действия и средней продолжительности действия являются четвертичными аммониевыми соединениями, плохо всасывающимися в ЖКТ, плохо проникающими через ГЭБ, но при парентеральном применении эффективными. Временны́е характеристики действия ганглиоблокаторов представлены в табл. 12-5.

Таблица 12-5. Основные временны́е характеристики действия ганглиоблокаторов

Путь введения	Начало действия, мин	Время наступления максимального эффекта	Продолжительность действия
Гигроний			
Внутривенный (капельный)	2–3	5–10 мин	10–30 мин
Имехин			
Внутривенный (капельный)	2–3	5–10 мин	4–20 мин
Азаметония бромид			
Внутривенный	2–5	30–60 мин	2–4 ч
Внутримышечный	15–20	30–60 мин	2–4 ч
Гексаметония бензосульфонат			
Внутривенный	2–5	30–60 мин	3 ч
Внутримышечный	15–20	30–60 мин	3–4 ч
Внутрь	30–60	1–2 ч	3–4 ч

Показания к применению и режим дозирования

Препараты короткого действия применяют главным образом в анестезиологии для управляемой гипотензии и предотвращения вегетативных рефлексов, связанных с операцией (в частности, при

проведении нейрохирургических операций). Иногда их используют для купирования тяжёлых гипертонических кризов, а также в акушерской практике для лечения нефропатии беременных, эклампсии.

Препараты средней продолжительности действия для длительного лечения артериальной гипертензии не применяют, так как они вызывают много побочных эффектов. Для лечения гипертонических кризов, отёка лёгких на фоне гипертонического криза, эклампсии в/в капельно вводят азаметония бромид или гексаметония бензосульфонат. Этот путь введения позволяет титровать необходимую дозу (для ганглиоблокаторов эффективная доза варьирует).

Режим дозирования ганглиоблокаторов короткого действия представлен в табл. 12-6.

Режим дозирования ганглиоблокаторов средней продолжительности действия представлен в табл. 12-7.

Таблица 12-6. Режим дозирования ганглиоблокаторов короткого действия

МНН	Управляемая гипотензия (внутривенное капельное введение)		Однократное внутривенное введение (длительностью не менее 7 мин)
	начальная доза	поддерживающая доза	
Гигроний	70–100 капель/мин 0,1% р-ра	30–40 капель/мин 0,1% р-ра	40–80 мг
Имехин	90–120 капель/мин 0,01% р-ра	30–50 капель/мин 0,1% р-ра	5–10 мг

Таблица 12-7. Режим дозирования ганглиоблокаторов средней продолжительности действия

МНН	Путь введения	Разовая доза, мг	Кратность назначения	Высшая суточная доза, мг
Азаметония бромид	Внутривенный капельный	15–150	2–3 раза в день	450
Гексаметония бензосульфонат	Внутривенный капельный	6–75	3–4 раза в день	300

Побочное действие и противопоказания

При применении ганглиоблокаторов короткого действия и (парентерально) препаратов средней продолжительности действия возможно развитие резко выраженной артериальной гипотензии вплоть до

коллапса. Типичное осложнение при применении ганглиоблокаторов, связанное с угнетением симпатических ганглиев и нарушением компенсаторных реакций, — ортостатическая гипотензия.

В связи с тем, что ганглиоблокаторы одновременно блокируют не только симпатические, но и парасимпатические ганглии, при их применении возможны снижение тонуса гладких мышц кишечника и развитие запоров, вздутия живота и, в тяжёлых случаях, кишечной непроходимости. Кроме того, возможны сухость во рту, нарушение аккомодации, снижение тонуса мочевого пузыря с задержкой мочи, особенно у больных с нарушениями уродинамики.

Абсолютное противопоказание к применению ганглиоблокаторов — феохромоцитома, так как блокада вегетативных ганглиев повышает чувствительность периферических адренорецепторов (особенно α_1- адренорецепторов), в связи с чем прессорный эффект циркулирующих катехоламинов может резко усилиться.

Ганглиоблокаторы противопоказаны при глаукоме, артериальной гипотензии, шоке, выраженном церебральном и коронарном атеросклерозе, тромбозах, перенесённом в недавнем прошлом инфаркте миокарда, ишемическом инсульте (менее 2-месячной давности), тяжёлой почечной или печёночной недостаточности, субарахноидальном кровоизлиянии.

Ганглиоблокторы нежелательно назначать пациентам старше 60 лет вследствие увеличения риска тромбообразования в связи с вызываемым ими замедлением кровотока.

Лекарственное взаимодействие

Взаимодействие ганглиоблокаторов с другими ЛС — см. Приложение, табл. 2.

СИМПАТОЛИТИКИ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Общее свойство ЛС этой группы — уменьшение запасов биогенных аминов в окончаниях постганглионарных симпатических волокон, что приводит к ослаблению или прекращению передачи нервного импульса.

- Резерпин проникает в пресинаптические окончания постганглионарных симпатических волокон, высвобождает из везикул норэпинефрин с одновременным нарушением его обратного транспорта и усилением процесса инактивации МАО. Кроме периферического симпатолитического действия, резерпин нарушает депонирование норадреналина, дофамина и серотонина в головном мозге. Гуанетидин накапливается в гранулах симпатических нервных окончаний, из которых вытесняет норадреналин. Вследствие влияния вытесненного норадреналина на постсинаптические α-адренорецепторы на начальных этапах фармакологического воздействия происходит кратковременное (до нескольких часов) повышение АД, сменяющееся стойкой гипотензией. Гуанетидин обладает кратковременным ганглиоблокирующим, незначительным стимулирующим действием на β-адренорецепторы сосудов, а также местноанестезирующим действием. В отличие от резерпина гуанетидин плохо проникает через ГЭБ.
- Благодаря периферическому симпатолитическому действию резерпин и гуанетидин вызывают снижение систолического и диастолического АД; по силе гипотензивного действия гуанетидин превосходит резерпин. Снижение АД обусловлено уменьшением как ОПСС, так и сердечного выброса. При длительном приёме гуанетидина возможно уменьшение гипотензивного действия за счёт постепенного восстановления сердечного выброса.
- Гуанетидин и в меньшей степени резерпин могут снижать коронарный, мозговой и почечный кровоток (резерпин иногда вызывает улучшение показателей почечной гемодинамики).
- Симпатолитики могут также тормозить внутрисердечную проводимость и уменьшать ЧСС.
- В дозе, превышающей 1,5 мг, резерпин оказывает нейролептическое действие.
- Ослабление влияния симпатической нервной системы приводит к преобладанию холинергических эффектов, что проявляется повышением секреторной и двигательной активности ЖКТ, миозом, снижением внутриглазного давления, бронхоспазмом.

Фармакокинетика

Основные показатели фармакокинетики симпатолитиков представлены в табл. 12-8.

Оба препарата характеризуются умеренной биодоступностью, поэтому их можно применять внутрь. Биодоступность гуанетидина ва-

Таблица 12-8. Основные показатели фармакокинетики симпатолитиков

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	$T_{1/2}$, ч		Основной путь выведения	Метаболизм	Наличие активных метаболитов
			норма	ХПН			
Гуанетидин	3–50	0	96–190	До 360	Почки (35%)	В печени	Нет
Резерпин	40	0–40	46–168	87–323	ЖКТ (62%), почки (8%)	В печени	Метилрезерпат, триметоксибензойная кислота

рьирует в широких пределах вследствие различной выраженности эффекта первого прохождения. Оба препарата практически не связываются с белками плазмы крови, однако длительно фиксируются в окончаниях симпатических нервов, поэтому имеют достаточно большой $T_{1/2}$ (при ХПН в терминальной стадии может удлиняться почти вдвое), поэтому гипотензивное действие может развиться при однократном приёме. Оба препарата метаболизируются в печени приблизительно наполовину. Резерпин в основном выводится через ЖКТ в неизменённом виде (40%) и в виде метаболитов, выведение через почки незначительное (8%, из них 1% в неизменённом виде). Гуанетидин экскретируется преимущественно почками (50% в неизменённом виде). Гуанетидин не образует активных метаболитов, активность метаболитов резерпина незначительная.

Различия в быстроте наступления гипотензивного эффекта препаратов и его длительности в основном определяются путями их введения (табл. 12-9).

Таблица 12-9. Основные временные характеристики развития эффекта симпатолитиков

Путь введения	Начало действия	Время наступления максимального эффекта	Длительность действия
Резерпин			
Внутрь	До 3–4 дней	3–4 нед	2–4 нед
Гуанетидин			
Внутрь	2–3 дня	7 дней	4–14 дней

После отмены резерпина его гипотензивный эффект сохраняется в течение 2–4 нед, гуанфацина — 7–14 дней.

Побочное действие и противопоказания к применению

- Выраженную артериальную гипотензию особенно часто отмечают в первые недели лечения гуанетидином и очень редко при лечении резерпином (при приёме в больших дозах развивается чаще). Гуанетидин может вызвать развитие ортостатической гипотензии вплоть до коллапса.
- Симпатолитики могут вызвать набухание слизистой оболочки полости носа, задержку Na^+ и воды в организме.
- Другие побочные эффекты симпатолитиков связаны с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы при их приёме, что проявляется обильной саливацией, болями в околоушной железе, тошнотой, рвотой, диареей, болями в желудке, обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхоспазмом, брадикардией, замедлением АВ-проводимости.
- Побочные эффекты резерпина, связанные с его центральным действием, — депрессия, экстрапирамидные расстройства, повышение аппетита, снижение либидо, сексуальные расстройства у мужчин, нарушения менструального цикла.
- Симпатолитики противопоказаны при тяжёлых сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно в стадии декомпенсации, выраженном атеросклерозе, острых нарушениях мозгового кровообращения, инфаркте миокарда, артериальной гипотензии, брадикардии, выраженном нефросклерозе с нарушениями функций почек, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, (особенно для резерпина), феохромоцитоме (для гуанетидина). Не рекомендовано назначение гуанетидина больным пожилого возраста с доброкачественно текущей артериальной гипертензией. Гуанетидин противопоказан во время беременности.

В связи с непредсказуемостью первоначального гипотензивного эффекта (возможно как кратковременное повышение АД в начале лечения, так и развитие ортостатической гипотензии и коллапса), большим количеством побочных эффектов, а также недостаточной эффективностью при приёме в средних терапевтических дозах (для

резерпина) и наличием более эффективных ЛС, вызывающих меньшее количество побочных эффектов при длительном применении, симпатолитики и комбинированные препараты, в состав которых входит резерпин (например, адельфан эзидрекс, трирезид К, кристепин), не рекомендованы для длительного лечения артериальной гипертензии.

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

α-Адреноблокаторы представляют собой большую и неоднородную группу лекарственных препаратов. Интерес к ним заметно ослабел в 70-е годы, когда для лечения артериальной гипертензии начали широко использовать тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов и ингибиторы АПФ. В начале 90-х годов было показано, что селективные α_1-адреноблокаторы длительного действия (в первую очередь доксазозин) сопоставимы по антигипертензивной эффективности, переносимости и безопасности с другими антигипертензивными препаратами. Было установлено, что α_1-адреноблокаторы обладают также дополнительными свойствами, благодаря которым особенно показаны при лечении артериальной гипертензии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, дислипидемиями, сахарным диабетом, облитерирующим эндоартериитом, нарушениями половой функции у мужчин.

Классификация

α-Адреноблокаторы подразделяют на две основные группы:

- неселективные α_1- и α_2-адреноблокаторы (фентоламин);
- селективные α_1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин, теразозин), в т.ч. преимущественно блокирующие α_{1A}-адренорецепторы, расположенные в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры (альфузозин и тамсулозин).
  - Кроме того, α-адреноблокирующими свойствами обладают некоторые антигипертензивные препараты, не относящиеся к группе α-адреноблокаторов, например α_1-адреноблокирующее действие выявлено у β-адреноблокатора карведилола.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

При лечении артериальной гипертензии клиническое значение имеет блокада постсинаптических α_1-адренорецепторов, что препятствует сосудосуживающему действию норадреналина, высвобождаемого из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон. Пресинаптические α_2-адренорецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому при их блокаде увеличивается высвобождение медиатора, что нежелательно при артериальной гипертензии, так как высвобождаемый норадреналин стимулирует β-адренорецепторы в сердце, опосредующие положительные хроно- и инотропный эффекты катехоламинов. Таким образом, для пациентов с артериальной гипертензией блокада α_2-адренорецепторов в общем бесполезна или даже вредна.

При введении селективных блокаторов α_1-адренорецепторов не происходит повышенного выделения норадреналина. Они вызывают снижение АД, снижая артериальный и венозный тонус. У празозина венорасширяющее действие преобладает над расширением артериол. Снижение тонуса вен приводит к увеличению венозной сосудистой ёмкости, уменьшению венозного возврата к сердцу и кровенаполнения лёгких. Вследствие снижения тонуса уменьшается ОПСС.

Важное клиническое значение имеют внесосудистые эффекты α_1-адреноблокаторов — влияние на обмен липидов и углеводов, агрегацию тромбоцитов, уродинамику и половую функцию у мужчин.

- Селективные α_1-адреноблокаторы снижают содержание в крови ЛПНП, ТГ и одновременно повышают концентрацию антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), особенно при дислипидемиях.
- Препараты значительно повышают чувствительность тканей к инсулину.
- α_1-Адреноблокаторы (в частности, доксазозин) тормозят агрегацию тромбоцитов, индуцированную адреналином, коллагеном и аденозиндифосфатом.
- Блокада α_1-адренорецепторов в гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря облегчает затруднённое мочеиспускание при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. При нормальных показателях АД препараты улучшают

мочеиспускание, не оказывая при этом существенного гипотензивного действия.

- Селективные α_1-адреноблокаторы (в частности, доксазозин и празозин) улучшают половую функцию при расстройствах эрекции.
- При длительном приёме доксазозина отмечают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью, при этом по эффективности он сопоставим с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и блокаторами медленных кальциевых каналов. Однако длительное применение доксазозина при артериальной гипертензиии может увеличить риск развития хронической сердечной недостаточности.

Фармакокинетика

Основные показатели фармакокинетики α-адреноблокаторов представлены в табл. 12-10.

Таблица 12-10. Основные показатели фармакокинетики α-адреноблокаторов

МНН	Биодоступность, %	Эффект первого прохождения	Связь с белками, %	$T_{1/2}$, ч	Основные пути выведения	Метаболизм	Наличие активных метаболитов
Фентоламин	5	–	54	0,3 (при введении в/в)	Почки (70%), ЖКТ (30%)	Печень	–
Доксазозин	60–70	+	98	22	ЖКТ (до 65%), почки (10%)	Печень	–
Празозин	44–69	+	97	2,6–6,5	ЖКТ (90%), почки (10%)	Печень	+
Теразозин	Более 90	–	90–94	12	ЖКТ (75–90%), почки (10–25%)	Печень	–
Альфузозин	45–53	–	90	8	ЖКТ, почки	Печень	–
Тамсулозин	Около 100	–	99	10–13	Почки	Печень	+

Примечание. (+) — наличие, (–) — отсутствие.

- Фентоламин при пероральном приёме имеет низкую биодоступность. Биодоступность остальных препаратов высокая, поэтому их назначают внутрь.
- Способность препаратов в значительной степени связываться с белками плазмы крови следует учитывать при их назначении, например, пациентам с гипопротеинемией, циррозом печени.
- Большинство α-адреноблокаторов подвергается биотрансформации в печени и выводится почками и ЖКТ в основном в виде неактивных метаболитов, поэтому при нарушении функций почек их дозы можно не корригировать.
- $T_{1/2}$ фентоламина и празозина короткий, действие непродолжительное, доксазозин, тамлузозин и альфузозин имеют более длительный $T_{1/2}$, и их можно назначать 1–2 раза в сутки.

Основные временны́е характеристики действия α-адреноблокаторов зависят в основном от их параметров фармакокинетики и представлены в табл. 12-11.

Таблица 12-11. Основные временны́е характеристики действия α-адреноблокаторов

Путь введения	Начало действия	Время наступления максимального эффекта	Продолжительность действия
Празозин			
Внутрь	30–180 мин	2–4 ч	6–8 ч
Доксазозин			
Внутрь	1–2 ч	2–6 ч	18–36 ч
Теразозин			
Внутрь	5–10 мин	15–30 мин	12–24 ч
Альфузозин			
Внутрь	?	3 ч	8–12 ч
Тамсулозин			
Внутрь	?	6–12 ч	22–24 ч

Примечание: (?) — сведения не обнаружены.

Показания к применению и режим дозирования

- Селективные α_1-адреноблокаторы применяют для длительного лечения артериальной гипертензии. В связи с благоприятным влиянием на метаболизм липидов и углеводов, агрегацию тромбоцитов, мочеотделение и половую функцию у мужчин доксазозин (особенно его ретардная форма) и в меньшей степени другие α_1-адреноблокаторы иногда предпочтительнее тиазидных диуретиков, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ у больных с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы, нарушениями эрекции, сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, а также у злоупотребляющих табакокурением.
  - Приём доксазозина начинают с дозы 1 мг/сут. Затем дозу обычной формы доксазозина удваивают каждые 1–2 нед под контролем АД и доводят до 8–16 мг/сут.
  - В многоцентровом контролируемом исследовании ALLHAT было показано, что длительное применение доксазозина у больных с артериальной гипертензией достоверно повышает риск развития хронической сердечной недостаточности на 104%, а общее число сердечно-сосудистых осложнений — на 25%. Поэтому α_1-адреноблокаторы следует назначать лишь определённым категориям пациентов с артериальной гипертензией, у которых эти препараты имеют явные преимущества перед другими антигипертензивными ЛС.
- Неселективные α-адреноблокаторы применяют лишь для купирования и профилактики гипертонических кризов при феохромоцитоме, в т.ч. во время операции, при отмене клонидина или приёме тираминсодержащих продуктов при лечении ингибиторами МАО.
- α_1-Адреноблокаторы применяют также для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы вне зависимости от показателей АД.
- Альфузозин и тамсулозин применяют только для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (тамсулозин, например, в 20 раз сильнее блокирует α_{1A}-адренорецепторы, расположенные в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, чем α_{1B}-адренорецепторы гладкой мускулатуры сосудов).

Режим дозирования α-адреноблокаторов представлен в табл. 12-12.

Таблица 12-12. Режим дозирования α-адреноблокаторов

МНН	Терапевтические дозы	Кратность приёма в сутки
Фентоламин	50–100 мг	3–4
Доксазозин	1–16 мг/сут	1
Празозин	1–20 мг/сут	2–3
Теразозин	1–20 мг/сут	1
Альфузозин	5–10 мг/сут	2
Тамсулозин	400 мг/сут	1

Побочное действие и противопоказания

При приёме α-адреноблокаторов могут развиться следующие побочные эффекты.

- Ортостатическая гипотензия и реже коллапс (особенно при применении фентоламина, празозина).
- Эффект первой дозы (при приёме α_1-адреноблокаторов), заключающийся в резком снижении АД после первого приёма препарата. Вероятность развития осложнения повышена у пациентов пожилого возраста, больных с гипокалиемией, принимающих диуретики, β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов. Поэтому лечение следует начинать с первой небольшой дозы (0,5 мг празозина, 0,1 мг теразозина), пациент после приёма препарата должен лежать. Приём диуретиков следует прекратить за 2–3 дня до начала лечения α_1-адреноблокатором и при необходимости продолжить не ранее чем через 2–3 дня. Развившуюся артериальную гипотензию можно устранить введением норэпинефрина, фенилэфрина. При введении доксазозина, даже в дозе 8 мг в виде пролонгированной формы, эффекта первой дозы практически не отмечают. (Следует подчеркнуть, что доксазозин реже вызывает побочные эффекты, чем празозин.)
- Ослабление эффекта при курсовом назначении препарата (особенно неселективных α-адреноблокаторов и празозина). В этом случае необходимо увеличение дозы или присоединение диуретиков. Доксазозин не вызывает тахифилаксии.
- Чрезмерная вазодилатация, особенно при применении высоких доз препаратов, и связанные с ней задержка жидкости в организме, появление отёков (например, «напёрсточных»), головные боли, зало-

женность носа, рефлекторная активация симпатической нервной системы и развитие тахикардии, нарушений ритма, учащение приступов стенокардии.

- Слабость, утомляемость, сонливость, головокружение и артралгии. Празозин и теразозин могут вызвать учащение мочеиспускания. Теразозин при курсовом назначении способен обусловить снижение гематокрита, содержания гемоглобина, общего белка и альбуминов, лейкопению.

α_1-Адреноблокаторы противопоказаны при выраженном склерозе коронарных сосудов и артерий головного мозга, тахикардии (особенно неселективные), аортальном стенозе, открытом боталловом протоке, пороках сердца со снижением диастолического наполнения левого желудочка (особенно празозин), систолической дисфункции левого желудочка, выраженной гипотензии (среднем АД ниже 80 мм рт.ст.), склонности к ортостатическим реакциям (характерна для больных пожилого возраста и при диабетической невропатии). Фентоламин противопоказан при тяжёлом поражении почек, а доксазозин — печени. Беременность и период лактации — относительные противопоказания для назначения празозина и доксазозина. α-Адреноблокаторы не следует назначать пациентам с стенокардией напряжения без одновременного назначения β-адреноблокаторов, предупреждающих возникновение рефлекторной тахикардии.

Лекарственное взаимодействие

Взаимодействие α-адреноблокаторов с препаратами других групп — см. Приложение, табл. 2.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Фармакологические эффекты β-адреноблокаторов можно подразделить на обусловленные блокадой β_1-адренорецепторов, обусловленные блокадой β_2-адренорецепторов и не связанные с блокадой β-адренорецепторов.

- С блокадой преимущественно β_1-адренорецепторов связаны кардиальные эффекты. Препараты связываются с β_1-адренорецепто-

рами сердца, препятствуют действию на них норадреналина, адреналина, ослабляют стимулирующее действие G_s белка, связанного с этими рецепторами, на аденилатциклазу. Снижение активности фермента приводит к уменьшению синтеза цАМФ, что тормозит активацию цАМФ-зависимых протеинкиназ, фосфорилирование мембранных кальциевых каналов и уменьшает поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты. В результате торможения образования комплекса Ca^{2+}-тропонин С и, соответственно, актино-миозинового комплекса уменьшается сила сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие). Уменьшение содержания Ca^{2+} в клетках проводящей системы сердца приводит к уменьшению ЧСС (отрицательное хронотропное действие) и угнетению проводимости (отрицательное дромотропное действие), особенно в антеградном направлении через АВ-узел и пучок Кента, а также снижению автоматизма (отрицательное батмотропное действие), особенно в клетках синоатриального и АВ-узлов, предсердий, и, в меньшей степени, желудочков.

– В результате уменьшения силы сердечных сокращений и ЧСС уменьшается потребность миокарда в кислороде, поэтому препараты этой группы применяют как антиангинальные ЛС.

– Вследствие угнетения проводимости и автоматизма препараты обладают антиаритмическим действием.

– Снижение содержания Ca^{2+} вследствие блокады β_1-адренорецепторов в клетках юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек сопровождается угнетением секреции ренина, а следовательно уменьшением образования ангиотензина II, что наряду со снижением сердечного выброса приводит к снижению АД и определяет эффективность β-адреноблокаторов как антигипертензивных ЛС.

- Блокада β_2-адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов также вызывает снижение активности аденилатциклазы и замедление синтеза цАМФ, что приводит к повышению тонуса гладких мышц бронхов. Повышается также сократительная активность беременной матки (это может привести к преждевременным родам), ЖКТ (что может проявляться спастическими болями в животе, рвотой, тошнотой, поносами, значительно реже запорами). Сужение артериол и венул вызывает повышение ОПСС и может вызвать осложнения вплоть до развития синдрома Рейно.
- β-Адреноблокаторы вызывают изменения показателей липидного и углеводного обмена.

– Они тормозят липолиз, препятствуют повышению содержания свободных жирных кислот в плазме крови; при этом возрастает содержание ТГ, а концентрация общего ХС не изменяется, содержание ХС ЛПВП снижается, ХС ЛПНП повышается, что приводит к повышению коэффициента атерогенности (табл. 12-13).

Таблица 12-13. Влияние различных β-адреноблокаторов на липидный состав крови

МНН	Липиды и ЛП крови		
	общие ТГ или ТГ ЛПОНП	общий ХС или ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
Атенолол	↑	0	↓/0
Бетаксолол	0/↑	0	↓/0
Бисопролол	↑	0	↓/0
Карведилол	0/↓	0/↓	0/↑
Метопролол	↑	0	↓/0
Надолол	↑	0	↓/0
Пиндолол	0	0	↓/0/↑
Пропранолол	↑	0	↓
Соталол	↑	0	↓
Тимолол	↑	0	↓
Целипролол	0/↓	0/↓	0/↓

Примечания. ТГ– триглицериды; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; (↓) — снижение (уменьшение); (↑) — увеличение (повышение); (0) — отсутствие существенного эффекта; (↓/0/↑) — данные литературы разноречивы.

– β-Адреноблокаторы вызывают активацию синтеза гликогена из глюкозы в печени и угнетают гликогенолиз, что может привести к развитию гипогликемии, особенно на фоне приёма гипогликемических ЛС у больных сахарным диабетом. Вследствие блокады β_2-адренорецепторов поджелудочной железы и торможения физиологической секреции инсулина препараты могут вызывать и гипергликемию, однако у здоровых людей они обычно не влияют на концентрацию глюкозы в крови. При неадекватной противодиабетической терапии у некоторых больных приём β-адреноблокаторов может привести к развитию серьёзных осложнений (гипогликемической или кетоацидотической комы).

Классификация

β-Адреноблокаторы подразделяют на неселективные (неизбирательные), т.е. блокирующие β_1- и β_2-адренорецепторы (пропранолол, пиндолол, тимолол, надолол, соталол), и кардиоселективные (избирательные), т.е. преимущественно блокирующие β_1-адренорецепторы (талинолол, атенолол, метопролол). Ряд β-адреноблокаторов (например, пиндолол) обладает собственной (внутренней) адреномиметической активностью, проявляющейся при низкой базальной активности симпатической нервной системы, а при повышении тонуса симпатической нервной системы, например при физической нагрузке, проявляется их β-адреноблокирующее действие. Эти препараты в отличие от других β-адреноблокаторов в меньшей степени снижают ЧСС и сократимость миокарда в покое, практически не влияют на липидный обмен, у них слабее выражен синдром отмены. Выделяют также β-адреноблокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами (например, неселективный β-адреноблокатор пиндолол, β_1-адреноблокаторы карведилол, небиволол, целипролол).

- Сосудорасширяющее действие может быть обусловлено одним из следующих основных механизмов или их сочетанием:
  - выраженной внутренней адреномиметической активностью в отношении β_2-адренорецепторов сосудов (например, пиндолол и целипролол);
  - сочетанием β- и α-адреноблокирующей активности (например, карведилол);
  - высвобождением из эндотелиальных клеток оксида азота (небиволол);
  - прямым сосудорасширяющим действием.

Классификация β-адреноблокаторов представлена в табл. 12-14.

Кардиоселективные β-адреноблокаторы в отличие от неселективных в низких дозах мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими β_2-адренорецепторами (тонус бронхов и артерий, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, сократительную активность беременной матки), поэтому их осторожно можно назначать при сопутствующих хронических обструктивных заболеваниях лёгких, сахарном диабете, нарушениях периферического кровообращения (например, при синдроме Рейно), беременности (табл. 12-15). Они практически не вызывают сужения сосудов скелетных мышц, поэтому при их применении реже отмечают

Таблица 12-14. Классификация β-адреноблокаторов

Неселективные β-адреноблокаторы			Кардиоселективные β-адреноблокаторы		
без внутренней адреномиметической активности	с внутренней адреномиметической активностью	с вазодилатирующими свойствами	без внутренней адреномиметической активности	с внутренней адреномиметической активностью	с вазодилатирующими свойствами
Пропранолол Надолол Соталол Тимолол	Бопиндолол Пиндолол	Пиндолол	Атенолол Бисопролол Метопролол Эсмолол Бетаксолол	Ацебутолол	Карведилол

Таблица 12-15. Сравнительная характеристика основных фармакодинамических эффектов β-адреноблокаторов

МНН	Селективность	Внутренняя адреномиметическая активность	Мембрано-стабилизирующее действие	ЧСС	Реакция сердца на физическую нагрузку	Сократимость миокарда	ОПСС	АД	АВ-проводимость	Антиаритмический эффект
Атенолол	Есть	Нет	Нет	↓	↓	↓	↑ или 0	↓	↓	Выражен
Метопролол	Есть	Нет	?	↓	↓	↓	↑ или 0	↓	↓	Выражен
Надолол	Нет	Нет	Умеренная	↓	↓	↓	↑	↓	↓	Выражен
Пиндолол	Нет	Выраженная	Слабая	0	↓	↓ или 0	↓	↓	↓ или 0	Выражен
Пропранолол	Нет	Нет	Умеренная	↓	↓	↓	↑	↓	↓	Выражен
Талинолол	Есть	Слабая	Слабая	↓	↓	↓	↑	↓	↓	Выражен
Тимолол	Нет	Нет	Нет	↓	↓	↓	↑	↓	↓	Выражен

Примечание. ↓ — снижает; ↑ — повышает; 0 — не влияет; (?) — сведения не обнаружены.

повышенную утомляемость и мышечную слабость (физическая работоспособность при их приёме может даже увеличиться, например у больных с гиперкинетическим типом кровообращения).

Фармакокинетика

Особенности фармакокинетики различных β-адреноблокаторов в значительной мере определяет степень их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы β-адреноблокаторов: липофильные, гидрофильные, липо- и гидрофильные.

- Липофильные β-адреноблокаторы (например, бетаксолол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол) быстро и полностью (около 90%) всасываются в ЖКТ, легко проникают через ГЭБ (поэтому часто вызывают такие побочные эффекты, как бессонница, общая слабость, сонливость, депрессия, кошмарные сновидения, галлюцинации). Большинство препаратов подвергается биотрансформации путём окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6, причём пресистемный метаболизм при первом прохождении через печень составляет 65–80%. Изофермент 2D6 обладает генетическим полиморфизмом, у гомозигот по «медленным» аллелям этого изофермента отмечают более высокую максимальную концентрацию препаратов в плазме крови, поэтому этим пациентам необходима коррекция режима дозирования (см. главу «Клиническая фармакогенетика»). Необходимо учитывать, что липофильные β-адреноблокаторы, уменьшая печёночный кровоток (например, пропранолол снижает его на 30%), могут замедлять свой собственный метаболизм в печени, следовательно, их $T_{1/2}$ при длительном применении увеличивается. Например, при курсовом назначении пропранолола его $T_{1/2}$ может удлиняться в 2–3 раза. Липофильные β-адреноблокаторы могут замедлять элиминацию из крови других ЛС, метаболизируемых в печени, например лидокаина, гидралазина, теофиллина. Биотрансформация β-адреноблокаторов с пресистемным метаболизмом особенно снижена при циррозе печени, застойной сердечной недостаточности и у больных пожилого возраста, поэтому таким пациентам следует назначать препарат в более низкой дозе и контролировать его концентрацию в плазме крови. Липофильные β-адреноблокаторы в значительной степени (пропранолол — на 80–93%) связываются с белками плазмы крови; по сравнению с гидрофильными β-адреноблокаторами их объём распределения значительно больше.

- Гидрофильные β-адреноблокаторы (например, атенолол, надолол, соталол) не полностью (на 30–70%) всасываются в ЖКТ и обычно незначительно (0–20%) метаболизируются в печени. В основном они выводятся почками в неизменённом виде (40–70%) либо в виде метаболитов. Препараты этой группы имеют больший $T_{1/2}$ (6–24 ч), чем липофильные. $T_{1/2}$ гидрофильных препаратов увеличивается при снижении скорости клубочковой фильтрации (например, при почечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста); при этом следует уменьшить суточную дозу и кратность приёма препарата. Например, при нормальной скорости клубочковой фильтрации (80–120 мл/мин) $T_{1/2}$ атенолола равен 6–9 ч, а максимальная суточная доза — 200 мг в 1–2 приёма, при уменьшении скорости клубочковой фильтрации до 15–35 мл/мин $T_{1/2}$ атенолола удлиняется до 16–27 ч, и в сутки назначают не более 50 мг однократно, а при скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин $T_{1/2}$ превышает 27 ч, и препарат назначают по 50 мг через день. При выраженной почечной недостаточности более безопасно назначение липофильных β-адреноблокаторов, метаболизируемых в печени, но при этом следует помнить, что некоторые из них (например, пропранолол) образуют активные метаболиты, экскретируемые почками, и при почечной недостаточности возможна их кумуляция. В связи с тем, что экскреция гидрофильных β-адреноблокаторов мало зависит от функционального состояния печени и они не взаимодействуют с ЛС, метаболизируемыми в печени, их назначение предпочтительнее при её тяжёлых поражениях. Кроме того, гидрофильные β-адреноблокаторы практически не проникают через ГЭБ и поэтому реже, чем липофильные, вызывают побочные реакции со стороны ЦНС, что следует учитывать при выборе препарата для лечения артериальной гипертензии или ИБС у больных с психическими заболеваниями.
- β-Адреноблокаторы, растворимые как в липидах, так и в воде (например, бисопролол, пиндолол, целипролол), частично подвергаются печёночному метаболизму (40–60%), остальная часть выводится почками в неизменёном виде. $T_{1/2}$ обычно находится в пределах 3–12 ч. Большинство препаратов (бисопролол, пиндолол, целипролол) практически не взаимодействует с ЛС, метаболизируемыми печенью, поэтому их можно применять у больных с умеренной печёночной или почечной недостаточностью (при тяжёлых нарушениях функций печени или почек дозу препаратов рекомендуют уменьшать в 1,5–2 раза). Эсмолол — препарат ультракороткого действия (оно полностью заканчивается в течение 30 мин после

прекращения внутривенной инфузии), он разрушается эстеразами крови, поэтому имеет очень короткий $T_{1/2}$. Кратковременность его действия обусловливает его большую безопасность, чем длительно действующих β-адреноблокаторов, при применении у больных с сердечной недостаточностью, а кардиоселективность — с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких. Препарат можно назначать при гипертонических кризах, особенно при преобладании тонуса симпатической нервной системы.

Параметры фармакокинетики β-адреноблокаторов представлены в табл. 12-16.

Таблица 12-16. Суточные дозы и фармакокинетические параметры β-адреноблокаторов

МНН	Суточная доза	Всасывание, %	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками плазмы, %	Выведение, %		Активные метаболиты
						печень	почки	
Атенолол	100 мг	46–62	40–50	6–9	5	10	90	Нет
Бетаксолол	20 мг	100	80–90	15-20	50	85	15	Нет
Бисопролол	20 мг	80–90	85	10–12	30	50	50	?
Карведилол	25 мг	100	25	6–10	98–99	100	0	Есть
Метопролол	150–300 мг	95–100	50	3–4	10	100	0	Нет
Надолол	80–240 мг	15–25	30	14–24	25	0	100	Нет
Пиндолол	7,5–22,5 мг	90–100	90	3–4	57	60	40	Нет
Пропранолол	120–400 мг	95–100	30	2–5	93	100	0	Есть
Соталол	80–320 мг	?	90-100	7–18	5	20	80	Нет
Талинолол	100–300 мг	70–75	65	10–14	60	40	60	Нет
Тимолол	15–45 мг	90–100	70	4–5	10	80	20	Нет
Целипролол	200–400 мг	?	30–70	5–6	30	40	60	Есть
Эсмолол	250–500 мкг/кг	—	—	9 мин	55	0	100	Нет

Примечание. (?) — сведения не обнаружены.

Показания к применению и режим дозирования

Основные показания к применению.

- Стенокардия напряжения (препараты первого ряда при стабильной стенокардии), острый инфаркт миокарда.
  - Возможные механизмы антиангинального действия — уменьшение потребности миокарда в кислороде за счёт уменьшения ЧСС, АД и сократимости миокарда; увеличение коронарного кровотока вследствие удлинения диастолической перфузии в условиях снижения ЧСС; улучшение коллатерального кровотока, перераспределение кровотока в зоны ишемии миокарда; уменьшение микрососудистых повреждений миокарда; стабилизация клеточных и лизосомальных мембран; торможение агрегации тромбоцитов.
- Артериальная гипертензия (особенно при гиперкатехоламинемии и повышении тонуса симпатической нервной системы). Эффективность лечения (при адекватном назначении достигает 70%) следует оценивать к концу 2–3-й недели применения препарата. β-Адреноблокаторы особенно показаны при сочетании артериальной гипертензии со стенокардией напряжения, тахиаритмиями и после перенесённого острого инфаркта миокарда.
  - Возможные механизмы антигипертензивного действия — уменьшение сердечного выброса, торможение секреции ренина, уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических β_2-адренорецепторов (неселективные β-адреноблокаторы), увеличение высвобождения вазодилатирующих веществ (например, $ПгЕ_2$ и $ПгI_2$, оксида азота, предсердного натрийуретического фактора), уменьшение ОПСС (β-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами), угнетение сосудодвигательного центра (липофильные β-адреноблокаторы).
- Профилактика желудочковых и предсердных аритмий.
- Первичная профилактика инсульта и ИБС у больных с артериальной гипертензией.
- Профилактика повторного инфаркта миокарда.
- Профилактика внезапной смерти у больных с синдромом врождённого удлинения интервала *Q—T*.
- Хроническая сердечная недостаточность (карведилол, метопролол и бисопролол).

– Чрезмерное повышение тонуса симпатической нервной системы при хронической сердечной недостаточности приводит к нарушению функционального состояния и гибели кардиомиоцитов, ухудшению гемодинамики, уменьшению плотности и аффинности β_1-адренорецепторов, тахикардии, гипертрофии миокарда, ишемии миокарда, аритмиям. Доказано, что применение карведилола, метопролола и бисопролола уменьшает смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (карведилол на 35%, метопролол и бисопролол на 34%).

– Поскольку при острой сердечной недостаточности β-адреноблокаторы противопоказаны, лечение следует начинать при стабильном состоянии больного в течение 1–3 нед. Стабильность течения хронической сердечной недостаточности означает отсутствие необходимости парентерального применения диуретиков, вазодилататоров и/или инотропных препаратов, неизменность базисной терапии на всём протяжении периода наблюдения, отсутствие выраженных изменений функций почек, печени, водно-электролитного баланса, отсутствие побочных эффектов базисных ЛС, ремиссию сопутствующих заболеваний.

– Лечение β-адреноблокаторами следует начинать после достижения максимального клинического эффекта стандартной терапии (при этом риск развития побочных эффектов β-адреноблокаторов уменьшается). (В некоторых случаях осуществляют повторную госпитализацию больного для начала лечения β-адреноблокаторами после периода амбулаторного наблюдения для оценки стабильности его состояния.) Обычно в первый день назначают 5 мг метопролола или 3,125 мг карведилола, во 2-й дозу удваивают, затем затем дозу увеличивают вдвое каждые 1–2 нед до конечной суточной дозы метопролола 100–200 мг и карведилола 50 мг. После первичной оценки толерантности к препаратам период титрования продолжают в амбулаторных условиях (например, постепенное повышение дозы бисопролола с 1,25 до 10 мг могут проводить в течение 6 мес).

• Системные заболевания с повышением влияния симпатической нервной системы (например, тиреотоксикоз, эссенциальный тремор, алкогольная абстиненция).

Другие показания — расслаивающая аневризма аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, дигиталисная интоксикация, пролапс митрального клапана, тетрада Фалло, митральный стеноз (тахисистолическая форма).

Побочное действие и противопоказания

• Основные побочные эффекты β-адреноблокаторов представлены в табл. 12-17. Следует отметить, что при применении кардиоселективных β-адреноблокаторов частота и выраженность побочных эффектов значительно меньше, чем неселективных.

Таблица 12-17. Основные побочные эфекты β-адреноблокаторов

Органы и системы	Побочные эффекты	Причина возникновения	Примечания
1	2	3	4
ССС	Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в минуту)	Отрицательное хронотропное действие	Карведилол не уменьшает ЧСС в покое
	Усугубление признаков синдрома слабости синусового узла	Подавление автоматизма синусового узла и центров автоматизма II порядка	—
	Ухудшение синоатриальной и АВ-проводимости	Отрицательное дромотропное действие	За исключением пиндолола
	Усугубление хронической сердечной недостаточности	Отрицательное инотропное действие	Менее выражено у β_1-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами
	Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.)	Отрицательное инотропное действие, торможение секреции ренина	—
	Учащение приступов спонтанной стенокардии	Сужение коронарных сосудов	Менее выражено у селективных β_1-адреноблокаторов или β-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами
	Усиление признаков нарушения периферического кровообращения	Сужение артериий	То же

Продолжение табл. 12-17

1	2	3	4
	Синдром отмены	Усиление β-адренергической стимуляции при сохранении больными после отмены препарата той же степени физической активности, что и во время лечения	Менее выражен у препаратов с внутренней симпатомиметической активностью
Дыхательная система	Бронхоспазм, обострение хронических обструктивных заболеваний лёгких	Блокада β_2-адренорецепторов бронхов	Менее выражены у селективных β_1-адреноблокаторов
Пищеварительная система	Снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, диарея, реже запор	Усиление моторики ЖКТ, центральное действие	Отмечают редко (у 1%)
	Эзофагит, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	Местное раздражающее действие	—
ЦНС	Нарушения сна (бессонница или сонливость, кошмарные сновидения, галлюцинации), депрессивные состояния, головные боли, головокружение	Блокада β_1-адренорецепторов головного мозга	Отмечают реже при применении гидрофильных β-адреноблокаторов
	Парестезии, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам	Окончательно не выяснена	—

Продолжение табл. 12-17

1	2	3	4
Мочевыделительная и половая системы	Нарушение опорожнения мочевого пузыря	Расслабление мышцы, изгоняющей мочу вследствие блокады β_2-адренорецепторов мочевого пузыря	Эффект иногда используют при лечении недержания мочи
	Нарушение половой функции у мужчин	Окончательно не выяснена	Зависит от дозы и длительности терапии
Аллергические реакции	Кожные проявления, анафилактический шок	Обычно по механизму гиперчувствительности немедленного типа	Следует осторожно назначать при аллергических реакциях в анамнезе
Кожа и слизистые оболочки	Кератоконъюнктивит, блефарит, светобоязнь	Уменьшение секреции слёзных желёз	Чаще при местном применении у пациентов, использующих контактные линзы
	Снижение чувствительности роговицы	Окончательно не выяснена	—
Метаболические нарушения	Нарушение липидного состава крови (гипертриглицеридемия, уменьшение содержания ЛПВП)	Торможение липолиза и активности фермента, расщепляющего триглицериды (триацилглицеролипазы)	Менее выражены при применении селективных β_1-адреноблокаторов
	Гипогликемия	Торможение гликогенолиза и глюконеогенеза	Следует осторожно назначать больным сахарным диабетом, принимающим препараты инсулина или другие гипогликемические средства
Матка	Повышение сократительной активности беременной матки	Блокада β_2-адренорецепторов матки и усиление влияния α_1-адренорецепторов	Более предпочтительно применение селективных β_1-адреноблокаторов

Окончание табл. 12-17

1	2	3	4
Прочие	Пигментация ногтей, алопеция	Окончательно не выяснена	Отмечают редко

– Синдром отмены развивается при резком прекращении приёма β-адреноблокаторов (поэтому отменять их следует постепенно, особенно при ИБС) вследствие повышения чувствительности и/или плотности β-адренорецепторов. Другой вероятной причиной синдрома отмены может быть увеличение агрегации тромбоцитов и активности гормонов щитовидной железы. Внезапное прекращение блокирующего воздействия проявляется симптомокомплексом (тахикардия, повышение АД, ухудшение течения стенокардии, иногда развитие острого инфаркта миокарда вплоть до летального исхода), обусловленным повышенной активностью симпатической нервной системы. Последнее неблагоприятно сказывается на течении заболеваний ССС. Кроме того, защитное действие β-адреноблокаторов позволяет больным ИБС переносить более высокие нагрузки, связанные с их работой. При резкой отмене препарата больные не успевают перестроиться (не ограничивают в должной мере физическую нагрузку), и поэтому состояние их существенно ухудшается.

• Противопоказания.

– Абсолютные — выраженная брадикардия в покое, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II и III степеней (кроме пациентов с искусственным водителем ритма), кардиогенный шок, отёк лёгких, бронхиальная астма и обструктивный бронхит (для неселективных β-адреноблокаторов), артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.).

– Относительные — сахарный диабет (кроме латентных форм), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, нарушения периферического кровообращения, депрессивные состояния, феохромоцитома, беременность и кормление грудью.

♦ При назначении β-адреноблокатора во время беременности следует соотнести степени его пользы и риска возможного отрицательного влияния на плод (возможно нарушение его развития). Некоторые β-адреноблокаторы (например, соталол, метопролол, пиндолол) применяют без серьёзных осложнений у беременных для лечения артериальной гипертензии, аритмий, обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии.

Лекарственное взаимодействие

Сочетание β-адреноблокаторов с ЛС, оказывающими отрицательное ино- и хронотропное действие, может привести к тяжёлым побочным реакциям. Так, комбинированное назначение β-адреноблокаторов с резерпином и гуанетидином возможно лишь при ежедневном врачебном контроле. При сочетании β-адреноблокаторов с клонидином развиваются выраженное снижение АД и брадикардия, особенно при горизонтальном положении больных. Отмена клонидина в этом случае может вызвать значительное повышение АД, что связано с усилением выделения норадреналина из пресинаптических окончаний и выраженным сужением сосудов вследствие стимуляции α-адренорецепторов.

Сочетанное назначение β-адреноблокаторов с верапамилом, амиодароном, сердечными гликозидами может привести к резкой брадикардии и нарушениям АВ-проводимости (необходим тщательный контроль ЭКГ). Сочетание β-адреноблокаторов с нитратами или дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов обосновано, поскольку первые снижают потребность миокарда в кислороде, а остальные, снижая тонус периферических и коронарных сосудов, обеспечивают гемодинамическую разгрузку миокарда и увеличение коронарного кровотока (см. Приложение, табл. 2).

ВЕНОЗНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Сосудорасширяющий эффект органических нитратов и молсидомина связан с высвобождением из исходной молекулы окида азота (NO), недостаточным образованием или ускоренным разрушением которого может быть обусловлен спазм коронарных и других сосудов. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы и повышение содержания цГМФ, что приводит к расслаблению ГМК сосудов, торможению агрегации тромбоцитов, их адгезии к сосудистой стенке, а также к дезагрегации тромбоцитов. Кроме того, увеличивая образование в стенках сосудов простациклина, венозные вазодилататоры улучшают процессы микроциркуляции.

Ёмкостные и резистивные сосуды имеют разную чувствительность к нитратам. Максимально возможное расширение вен и начальное

расширение крупных артерий происходит уже при минимальных концентрациях нитратов в крови (например, после приёма 0,1–0,2 мг нитроглицерина сублингвально), а расширение артериол — при приёме более высоких доз (0,4–0,6 мг сублингвально). Степень влияния нитратов на тонус артерий зависит не только от дозы препарата, но и от исходного тонуса.

Антиангинальное действие венозных вазодилататоров связано со следующими механизмами.

- Вследствие расширения венозных сосудов венозные вазодилататоры уменьшают преднагрузку, а артерий — и постнагрузку на сердце, что в конечном итоге приводит к уменьшению наполнения левого желудочка в диастолу, по закону Франка–Старлинга снижается ударный объём сердца, что вызывает уменьшение потребности миокарда в кислороде. При стенокардии это способствует восстановлению баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Уменьшение преднагрузки на сердце приводит к разгрузке малого круга кровообращения, что применяют при лечении острой левожелудочковой недостаточности.
- Уменьшение диастолического напряжения миокарда, что косвенно способствует улучшению коронарного кровообращения, особенно субэндокардиальных отделов миокарда, испытывающих наибольшую потребность в кислороде и получающих его в недостаточном количестве. Немаловажную роль в увеличении коронарного кровотока на фоне нитратов и молсидомина играет их способность снижать давление в системе коронарных вен.
- Непосредственное коронарорасширяющее действие этих препаратов в дозах, используемых в клинической практике, выражено незначительно и, по-видимому, не имеет определяющего значения в формировании их антиангинального действия. В то же время у больных с резко увеличенным тонусом коронарных артерий нитроглицерин может способствовать его снижению. При приёме нитратов и молсидомина мелкие коронарные артерии расширяются в большей степени, чем крупные, что объясняет крайне редкое развитие синдрома обкрадывания.
- Увеличение коллатерального кровотока.
- Торможение центральных звеньев сосудосуживающих рефлексов.

Уменьшение ударного объёма и, в меньшей степени, снижение тонуса артерий при приёме венозных вазодилататоров обусловливают рефлекторную активацию симпатического отдела вегетативной

нервной системы, вызывая рефлекторную тахикардию и усиление сократимости миокарда, что снижает их антиангинальную эффективность.

Другие эффекты венозных вазодилататоров — расширение сосудов головного мозга и его оболочек, спазмолитическое действие на ГМК внутренних органов (бронхов, мочевыводящих путей, матки, ЖКТ). Молсидомин ингибирует раннюю фазу агрегации тромбоцитов вследствие уменьшения выделения (или синтеза) серотонина, тромбоксана и других факторов агрегации.

Фармакокинетика

Основные показатели фармакокинетики венозных вазодилататоров представлены в табл. 12-18.

- Нитроглицерин и изосорбида динитрат при сублингвальном приёме всасываются быстро и полностью. C_{max} в крови после приёма под язык 0,3 мг нитроглицерина и 5 мг изосорбида динитрата наступает через 2–3 и 15–30 мин соответственно и составляет около 1–1,5 и 10–20 нг/мл. Биодоступность препаратов при приёме внутрь невелика из-за интенсивного метаболизма в стенке кишечника и печени при первом прохождении. Поэтому созданы лекарственные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, из которых лекарственное вещество попадает в системный кровоток, минуя ЖКТ. Изосорбида мононитрат (метаболит изосорбида динитрата) не подвергается пресистемной элиминации, обладает высокой биодоступностью и применяется внутрь. Молсидомин хорошо всасывается из ЖКТ, подвержен значительно меньшему эффекту первого прохождения через печень и вследствие этого имеет большую биодоступность (60–70%) при пероральном приёме. В последние годы большое распространение получили трансдермальные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, так как лекарственное вещество из них в небольших количествах и стабильно поступает в кровь, минуя печень. При возникновении побочных явлений возможно быстрое удаление препарата. Однако на абсорбцию вещества оказывают влияние толщина слоя мази, кожи, подкожной жировой клетчатки, площадь и локализация места аппликации, состояние кровоснабжения кожи, её влажность, функциональная активность сальных и потовых желёз, температура тела и окружающей среды. Длительность действия мази с нитроглицерином равна 4–8 ч. Пластыри (трансдермальные терапевтические системы, TTS), содержащие

Таблица 12-18. Основные показатели фармакокинетики венозных вазодилататоров

МНН	Биодоступность, %	Эффект первого прохождения	Связь с белками, %	$T_{1/2}$	Основные пути выведения	Метаболизм	Активные метаболиты
Нитроглицерин						Печень, кишечная стенка, кровь	Изосорбида-5-мононитрат
сублингвально	100	–	60	1–3 мин	Почки		
внутрь	10						
мазь	20						
трансдермально	25–30						
Изосорбида динитрат		+	30		Почки	Печень	Изосорбида-5-мононитрат, изосорбида-2 мононитрат
сублингвально	60			60 мин			
внутрь	22			4 ч			
Изосорбида мононитрат	100	–	4	5 ч	Почки	Печень,	–
Молсидомин	60–70	+	0–10	1–2 ч	Почки	Печень	3-морфолино-сиднонимин, N-морфолино-N-аминосинтонитрил

Примечание. (+) — есть; (–) — нет.

нитроглицерин, всасываются стабильнее, оказывают более длительное действие (до 24 ч) и удобны для длительной профилактики приступов стенокардии. Биодоступность (а следовательно, вероятность развития побочных действий) трансдермальных форм может значительно возрастать при нарушении целостности кожных покровов в месте аппликации.

- Основные метаболиты нитроглицерина (динитраты и мононитраты) фармакологически малоактивны, выводятся главным образом почками в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. $T_{1/2}$ нитроглицерина 1–1,4 мин, а его метаболитов — 3,5–4,5 ч. $T_{1/2}$ изосорби-

да динитрата при приёме сублингвально — 1 ч, внутрь — 4 ч, изосорбида мононитрата — 5 ч, молсидомина — 2 ч. Активные метаболиты изосорбида динитрата имеют больший $T_{1/2}$, чем исходное вещество. Метаболизм нитроглицерина в печени активируют барбитураты. Возможна также аутоиндукция, наиболее выраженная при приёме препаратов пролонгированного действия. Изосорбида мононитрат не образует активных метаболитов. Молсидомин в печени превращается в активный метаболит, неферментативным путём преобразующийся в нестойкое соединение, которое затем в крови и тканях разлагается с выделением NO, а образующиеся вещества экскретируются в основном почками.

- Очень высокий клиренс нитроглицерина и изосорбида динитрата указывает на наличие внепечёночного метаболизма. Метаболизм нитроглицерина, помимо печени, происходит в эритроцитах при участии сульфгидрильных групп, а также при взаимодействии с восстановленным гемоглобином, поэтому возможно замедление метаболизма нитроглицерина у больных с анемиями, выраженной гипоксией, что имеет особое значение при капельном применении и использовании трансдермальных лекарственных форм препарата.

Время наступления эффекта венозных вазодилататоров и его длительность в зависимости от способов их введения приведены в табл. 12-19.

Таблица 12-19. Основные временны́е характеристики действия венозных вазодилататоров

МНН	Начало действия, мин	Время наступления максимального эффекта	Продолжительность действия, ч
1	2	3	4
Нитроглицерин			
Сублингвально	2–3	2–5 мин	0,2–0,5
Трансбуккально	2–3	30–60 мин	3–5
Внутрь	30–40	1–2 ч	4–5
Мазь	15–60	1–2 ч	3–8
Пластырь	60–120	2–10 ч	до 24
Изосорбида динитрат			
Пероральный аэрозоль	1–2	2–5 мин	1
Сублингвально	2,5–10	20–40 мин	1–2
Внутрь	10–60	1–3 ч	2–6

Окончание табл. 12-19

1	2	3	4
Изосорбида мононитрат			
Внутрь	20–50	2–3 ч	10–12
Таблетки-депо	20–50	2–3 ч	20–24
Молсидомин			
Внутрь	20	30–60 мин	4–6

Показания и режим дозирования

Купирование и профилактика приступов стабильной и нестабильной стенокардии, устранение коронароспазма. Гемодинамическая разгрузка сердца при острой сердечной недостаточности, управляемая гипотензия при хирургических вмешательствах. Нитраты можно применять также при гипертензии в малом круге кровообращения, печёночных и почечных коликах, проведении функциональных тестов по оценке состояния ССС и лёгких.

- Сублингвальные формы нитратов, сублингвальный аэрозоль изосорбида динитрата используют прежде всего для купирования приступов стенокардии. Препарат рекомендуют принимать в положении сидя, так как приём в вертикальном положении, особенно после прекращения быстрой ходьбы, может привести к выраженному снижению АД, а в положении лёжа — к ослаблению эффекта. Если последовательный приём 3 таблеток нитроглицерина (или 3 доз аэрозоля изосорбида динитрата для сублингвального применения) в течение 15–20 мин не купировал приступ, необходимы исключение инфаркта миокарда и проведение соответствующих неотложных мероприятий. Если нитраты принимать при температуре воздуха выше 24–26 °С, все фармакологические эффекты усиливаются. Для предупреждения приступа стенокардии нитроглицерин иногда принимают за 5–10 мин до предполагаемой физической нагрузки.
- Пролонгированные формы нитроглицерина, изосорбида динитрат внутрь и в виде трансдермальных лекарственных форм, изосорбида мононитрат и молсидомин назначают для предупреждения приступов стенокардии (наименее эффективны депо-формы нитроглицерина).
- Нитраты и молсидомин применяют также при комплексной терапии хронической сердечной недостаточности, если ингибиторы АПФ антагонисты ангиотензиновых рецепторов противопоказаны.

– Несмотря на несомненную эффективность нитратов для профилактики и купирования приступов стенокардии, не доказано их благоприятное влияние на прогноз заболевания (развитие инфаркта миокарда, внезапную смерть, продолжительность жизни). Поэтому необходим более критический подход к назначению нитратов всем больным стенокардией напряжения, даже если хороший клинический эффект может быть получен приёмом β-адреноблокаторов. Сочетание нитратов и β-адреноблокаторов обычно оправдано, так как, помимо аддитивного эффекта, последние устраняют вызываемую нитратами рефлекторную тахикардию.

Основные дозы венозных вазодилататоров приведены в табл. 12-20.

Таблица 12-20. Режим дозирования венозных вазодилататоров

МНН	Путь введения	Разовая доза	Кратность назначения
1	2	3	4
Нитроглицерин	Сублингвально	0,3–0,6 мг	При необходимости
	Внутрь (таблетки-депо)	5–13 мг	1–3 раза в день
	Трансбуккально (депо)	1–2 мг	1–3 раза в день
	Мазь	0,5–5 см (3–30 мг)	1–3 раза в день
	Пластырь	25–50 мг	1 раз в день
	В/в (капельно)	50–100 мкг/мин	
Изосорбида динитрат	Сублингвально (таблетки)	5–10 мг	При необходимости
	Внутрь	10–30 мг	3–4 раза в день
	Таблетки ретард 20 мг	20 мг	2–3 раза в день
	Таблетки ретард 40–60 мг	40–60 мг	2 раза в день
	Таблетки ретард 120 мг	120 мг	1 раз в день
	Сублингвальный аэрозоль	1,25–3,75 мг	При необходимости
	Мазь	100 мг	1 раз в день
	Накожный спрей	30–60 мг	1 раз в день
	В/в (капельно)	3–34 капли/мин 0,01% р-ра	

Окончание табл. 12-20

1	2	3	4
Изосорбида мононитрат	Внутрь	10–40 мг	2 раза в день
	Капсулы ретард	40–100 мг	1 раз в день
Пентаэритритила тетранитрат	Внутрь	60 мг	3 раза в день
	Таблетки ретард	90–180 мг	1–2 раза в день
Молсидомин	Внутрь	2–4 мг	2–3 раза в день

Побочное действие и противопоказания

Венозные вазодилататоры считают наиболее безопасными из используемых в настоящее время антиангинальных препаратов.

- Наиболее частый побочный эффект — головная боль, однако обычно после 3–5 дней постоянного приёма нитратов этот побочный эффект перестаёт возникать. Выраженность головной боли прямо пропорциональна дозе нитратов. Если при приёме нитроглицерина для купирования приступа стенокардии развивается очень сильная головная боль, можно вместо него применять капли Вотчала, содержащие, кроме нитроглицерина (0,25 мг в 8 каплях), ментол, повышающий тонус вен головного мозга и ослабляющий побочный эффект нитроглицерина.
- Снижение АД, более выраженное при приёме препаратов в положении стоя.
- Рефлекторная тахикардия и усиление сократимости миокарда, что может привести к повышению потребности миокарда в кислороде и уменьшению его поступления, в результате чего может развиться приступ стенокардии.
- Метгемоглобинемия и повышение внутриглазного давления, выявленные в экспериментальных исследованиях, клинического значения, по-видимому, не имеют, так как развиваются при введении более высоких доз.
- В некоторых случаях у больных с тяжёлыми заболеваниями лёгких нитраты могут вызвать гипоксемию вследствие расширения спазмированных сосудов малого круга кровообращения и перфузии невентилируемых участков лёгких.
- Важный побочный эффект нитратов — синдром отмены. Имеются сообщения о внезапном появлении приступов стенокардии и даже

смерти пациентов через 1–2 дня после прекращения приёма нитратов. Описано ухудшение клинического течения стенокардии после внезапной отмены пролонгированных нитратов.

При назначении мази или пластыря с нитроглицерином возможно раздражение кожи.

У некоторых больных венозные вазодилататоры могут вызвать тошноту.

Ко всем лекарственным формам нитратов, особенно к пластырям, может развиться полностью обратимая перекрёстная толерантность, связанная предположительно с истощением сульфгидрильных групп эндогенных соединений ГМК кровеносных сосудов. Так, уже после первой недели регулярного приёма изосорбида динитрата в дозе 15 мг 4 раза в день антиангинальный эффект препарата существенно снижается. Скорость развития толерантности варьирует от нескольких дней до 2–4 мес и более. Длительная терапия нитратами приводит не только к существенному ослаблению антиангинального действия, но и его укорочению, причём развивается перекрёстная толерантность к разным препаратам из класса нитратов. В наименьшей степени она проявляется при сублингвальном применении нитроглицерина, сохраняющего свою антиангинальную активность даже при практически полной толерантности к пероральным и трансдермальным формам нитратов. Наиболее быстрое развитие толерантности отмечают у больных, получающих нитраты в виде пластырей, обеспечивающих постоянную высокую концентрацию на протяжении суток. Частое регулярное использование нитратов ускоряет развитие толерантности. После отмены нитратов происходит быстрое восстановление антиангинальной эффективности препаратов. Скорость восстановления чувствительности к нитратам у разных людей существенно различается. Для полного устранения толерантности к нитратам необходимо от 24 ч до нескольких дней. Для профилактики развития толерантности к нитратам целесообразно прерывистое их назначение с сохранением в сутках 8–12-часового промежутка, свободного от действия препаратов. Так, больным стенокардией напряжения при возникновении приступов лишь в ранние утренние часы или при первом выходе на улицу следует назначать ретардированные препараты перед сном или непролонгированные нитраты сразу после утреннего пробуждения. При невозможности использования этой схемы (например, класс 4 стенокардии напряжения с ночными приступами стенокардии покоя) или при возникновении толерантности к нитратам следует делать 2–

3-дневные перерывы в их приёме, принимая нитроглицерин для купирования приступа.

- При плохой переносимости нитратов можно назначить молсидомин, однако он может вызвать те же побочные эффекты, что и нитраты.

Противопоказания для применения венозных вазодилататоров — выраженная артериальная гипотензия, повышенное внутричерепное давление, выраженная анемия, закрытоугольная форма глаукомы, гиповолемия.

Лекарственное взаимодействие

Атропин вызывает сухость во рту и существенно снижает всасывание нитроглицерина. Алкоголь, трициклические антидепрессанты, вазодилататоры других групп усиливают гипотензивное действие нитратов. Эффективность нитратов ослабляют гистамин, ацетилхолин, норадреналин.

При ИБС нитраты и молсидомин с успехом применяют в комплексной терапии с β-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов (верапамилом, дилтиаземом), так как при этом достигается устранение или уменьшение рефлекторной тахикардии, вызываемой венозными вазодилататорами, благодаря чему при назначении этих комбинаций отмечают потенцирование антиангинального действия. Однако применение таких комбинаций часто ограничено в связи с возможностью значительного снижения АД. Нецелесообразно сочетание препаратов нифедипина коротого действия с венозными вазодилататорами в связи с высокой вероятностью чрезмерного снижения АД и суммации способности вызывать развитие рефлекторной тахикардии. Эту комбинацию, однако, можно назначить при сопутствующей выраженной брадикардии, когда противопоказано назначение β-адреноблокаторов, верапамила и дилтиазема.

БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

ЛС данной группы избирательно блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы. Выделяют потенциалзависимые кальциевые каналы L-, P-, N- и R-типов. Каналы L-типа (от *long lasting* — медленные) локализованы на поверхности цитоплазматической мембраны кардиомиоцитов, клеток синусового и АВ-узла проводящей

системы сердца, гладкой и скелетной мускулатуры. Каналы Т-типа (от *transient* — быстрые) расположены на поверхности цитоплазматической мембраны клеток фетального миокарда, клеток синусового узла, волокон Пуркинье, ГМК. Поступление Ca^{2+} в клетку для обеспечения сокращения клеток миокарда, гладкой и скелетной мускулатуры регулируется внеклеточным (вход Ca^{2+} из внеклеточного пространства в цитозоль через потенциалзависисмые кальциевые каналы в основном L-типа) и внутриклеточным (высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума) кальциевыми циклами.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Блокаторы медленных кальциевых каналов избирательно блокируют цитоплазматические потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа*. В результате снижается трансмембранный кальциевый ток в кардиомиоцитах, пейсмекерных клетках и ГМК и развиваются следующие фармакологические эффекты.

- Уменьшение сократимости миокарда, ЧСС и скорости проведения в предсердно-желудочковом узле (отрицательные ино-, хроно-, дромо- и батмотропный эффекты).
- Расслабление ГМК сосудов (в том числе коронарных).
  - Производные фенилалкиламина и бензотиазепина оказывают выраженное влияние на сердце, поэтому их иногда называют кардиоселективными или брадикардическими. Их применяют также в качестве антиаритмических средств.
  - Производные дигидропиридина практически не влияют на потенциалзависимые кальциевые каналы миокарда и проводящей

*Первый и пока единственный блокатор кальциевых каналов Т-типа — мибефрадил (позикор). В терапевтических дозах он преимущественно блокирует каналы Т-типа, расположенные в мембранах гладкомышечных клеток сосудистой стенки и клетках синусового и АВ-узла. Мибефрадил был разрешён для лечения больных артериальной гипертензией и стенокардией напряжения. Однако, вызывая ингибирование изоферментов цитохрома Р450 3А4 и 2D6, он нарушал метаболизм многих ЛС (например, амиодарона, циклоспорина, эритромицина, флекаинида, ловастатина, симвастатина, мексилетина, пропафенона, хинидина, дигоксина, терфенадина), приводил к повышению концентраций этих препаратов до опасных уровней. Поэтому практическое использование препарата было приостановлено.

системы сердца, а оказывают преимущественное действие на тонус ГМК сосудов («вазоселективные» блокаторы медленных кальциевых каналов). Сравнительная характеристика действия блокаторов медленных кальциевых каналов на сердце и сосуды представлена в табл. 12-21.

Таблица 12-21. Сравнительная характеристика действия блокаторов медленных кальциевых каналов на сердце и сосуды

Показатель	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин	Амлодипин	Исрадипин	Нитрендипин
ЧСС	↓↓	↓	0/↑	0	0	0
Функция синусового узла	↓	↓	0	0	↓	0
АВ-проводимость	↓↓	↓	0	0	0	0
Сократимость миокарда	↓↓	↓	0	0	0	0
Сердечный выброс	+/–	+/–	↑	↑	↑	↑
Коронарный кровоток	↑	↑/0	↑↑	↑	↑	↑
Расширение периферических сосудов	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑
Потребность миокарда в кислороде	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Улучшение диастолической функции миокарда	+	+	+	+	+	+

Примечание. «↑», «↑↑» — увеличение (усиление); «↓», «↓↓» — уменьшение (ослабление); «+» — наличие эффекта; «+/-» — непостоянный эффект; «0» — отсутствие эффекта.

– Производное дигидропиридина II поколения нимодипин избирательно расширяет артерии головного мозга, препарат применяют при ишемическом и геморрагическом инсультах. Дифенилпиперазины (например, циннаризин) также обладает избирательностью в отношении мозговых артерий, эффективны для профилактики приступов мигрени, лечения и профилактики заболеваний с нарушением мозгового кровообращения.

- Нефропротективное действие. Производные фенилалкиламина увеличивают почечный кровоток у больных с нефропатией (например, при сахарном диабете или артериальной гипертензии) уменьшают протеинурию. Нефропротективное действие при артериальной гипертензии оказывает также амлодипин.

- Влияние на углеводный обмен у больных сахарным диабетом. При применении производных дигидропиридина возможно развитие гипергликемии, а производные фенилалкиламина повышают толерантность к глюкозе, что предположительно связано с увеличением её поступления в гепатоциты и уменьшением секреции глюкогона.
- Гиполипидемическое действие. Производные фенилалкиламина уменьшают содержание ЛПНП и ЛПОНП и повышают концентрацию ЛПВП (на 6–15%) в крови.
- Антиагрегантная активность, особенно выраженная у производных дигидропиридина и предположительно связанная с угнетением синтеза тромбоксана A_2 и стимуляцией образования в эндотелии простациклина и оксида азота, обладающих антиагрегантными и сосудорасширяющими свойствами.
- Антиатеросклеротическое действие (выявлено в экспериментальных условиях).

Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов

По химической структуре блокаторы медленных кальциевых каналов подразделяют на следующие группы.

- Производные фенилалкиламина (фенилалкиламины), или группа верапамила.
- Производные бензотиазепина (бензотиазепины), или группа дилтиазема.
- Производные дигидропиридина (дигидропиридины), или группа нифедипина.
- Производные дифенилпиперазина (дифенилпиперазины), или группа циннаризина.

В свою очередь в зависимости от особенностей фармакокинетики каждая из перечисленных групп представлена препаратами трёх поколений — I, II и III (табл. 12-22).

Представленная классификация основана на следующих принципах.

- Химическая структура, определяющая особенности фармакологических эффектов препаратов. Дигидропиридины оказывают более выраженное влияние на ГМК сосудов и практически не влияют на миокард и проводящую систему сердца, фенилалкиламины, напротив, сильнее влияют на функции сердца, бензотиазепины занимают

Таблица 12-22. Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов L-типа (Toyoka T., Nayler W.G., 1996, с дополнением)

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa (пролонгированные лекарственные формы)	IIb (новые химические соединения)	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин (таблетки ретард) Фелодипин (таблетки ретард)	Фелодипин Исрадипин Нимодипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин*
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем (таблетки ретард)	Клентиазем*	—
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил (таблетки ретард)	Галлопамил*	—
Дифенилпиперазины*	Циннаризин*	—	—	—

* Отсутствует в оригинальной классификации.

промежуточное положение между дигидропиридинами и фенилалкиламинами.

- Особенности фармококинетики. Препараты II поколения подразделяют на две подгруппы — IIa и IIb. Подгруппа IIa включает пролонгированные лекарственные формы, IIb — препараты новой химической структуры. Препараты II поколения отличаются от препаратов I поколения более длительным $T_{1/2}$ (4–6 ч у препаратов I поколения и 12–24 ч у препаратов II поколения), более плавным нарастанием концентрации в плазме крови, более отсроченным началом действия и временем развития максимального эффекта. Поэтому они не вызывают многих побочных эффектов, свойственных препаратам I поколения (прежде всего связанных с рефлекторной активацией симпатической нервной системы), и их можно применять 1–2 раза в сутки.
- Преимущественное воздействие на определённые артерии. Из производных дигидропиридина II поколения нимодипин преимуще-

ственно действует на сосуды головного мозга, а фелодипин — на коронарные сосуды и периферические артерии.

- В качестве прототипа препаратов III поколения авторы классификации предлагают амлодипин, отличающийся высокой биодоступностью (64%), незначительными различиями между максимальной и минимальной концентрациями в плазме крови и сверхдлительным действием (более 24 ч).

Клиническое значение классификации состоит в том, что по принадлежности лекарственного препарата к тому или иному поколению она позволяет предсказать его потенциальные преимущества и возможные недостатки, а также определить место новых препаратов среди их химических аналогов (например, лацидипин следует отнести к III поколению).

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры блокаторов медленных кальциевых каналов представлены в табл. 12-23.

Фармакокинетические свойства большинства блокаторов медленных кальциевых каналов сходны.

- Практически все блокаторы медленных кальциевых каналов практически полностью всасываются из ЖКТ. Скорость всасывания зависит от лекарственной формы. Так, нифедипин быстрее всасывается из желатиновых капсул, чем из таблеток, покрытых оболочкой. Максимальная концентрация нифедипина в плазме крови после приёма его в таблетках достигается через 0,5–2 ч, в капсулах — через 20–60 мин. При повышении pH желудочного содержимого всасывание препарата увеличивается.
- Невысокая биодоступность в связи с выраженным эффектом первого прохождения через печень (особенно у верапамила, исрадипина, фелодипина, нимодипина). Поэтому необходима особая осторожность при применении этих препаратов у больных с нарушениями функций печени в связи с опасностью резкого усиления их действия. Нифедипин, амлодипин, нитрендипин обладают значительно большей биодоступностью, так как подвержены менее выраженному эффекту первого прохождения через печень.
- Блокаторы медленных кальциевых каналов в значительной степени связываются с белками плазмы крови, что необходимо учитывать при назначении больным с гипопротеинемией. В этом случае возможно

Таблица 12-23. Основные фармакокинетические параметры блокаторов медленных кальциевых каналов

МНН	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Объём распределения, л/кг	Начало действия (путь введения)	Время развития максимального эффекта	Терапевтическая концентрация в крови, нг/мл	Выведение
Верапамил	20–35	5–6	90	1,6–6,8	Менее 1,5 мин (в/в); 30 мин (внутрь)	3–5 мин (в/в); 2–2,5 ч (внутрь)	80–400	Почки (70%), ЖКТ (30%)
Верапамил (пролонгированные таблетки)	20–35		90	1,6–6,8	0,5–1 ч	2–5 ч		Почки (70%), ЖКТ (30%)
Дилтиазем	40–65	3–4	70–80	5,3	30–60 мин (внутрь)	1–2 ч (внутрь)	40–300	Почки (35%), ЖКТ (65%)
Нифедипин	45–70	4	90	0,6–1,4	1–1,5 ч (внутрь), 15–20 мин (под язык)	2–2,5 ч (внутрь)	15–200	Почки (75–80%), ЖКТ (15–20%)
Нифедипин (пролонгированные лекарственные формы)	45–70		90	0,6–1,4	1–2 ч (внутрь)	2–4 ч		Почки (75–80%), ЖКТ (15–20%)
Амлодипин	65–90	30–50	90	21	1 ч (внутрь)	6–12 ч	4,2–16	Почки (75–80%), ЖКТ (20–25%)
Фелодипин	15–20	11–16	99	6–18	1 ч (внутрь)	4–6 ч	5–40	Почки (70%), ЖКТ (30%)
Исрадипин	15–25	8	95	4	20–60 мин (внутрь)	2–4 ч	5–10	Почки (60–65%), ЖКТ (35–40%)
Нитрендипин	10–30	5–12	98	13,4	1 ч (внутрь)	3–4 ч	42	Почки (40%), ЖКТ (60%)

значительное увеличение содержания свободной фракции препаратов в крови, а значит, возникает опасность появления побочных эффектов. Также необходимо осторожно назначать блокаторы медленных кальциевых каналов с препаратами, которые обладают высоким сродством к белкам плазмы крови (лидокаин, диазепам, дизопирамид, дигоксин, дигитоксин, непрямые антикоагулянты и др.), так как возможно конкурентное вытеснение этими препаратами блокаторов медленных кальциевых каналов из связи с белками плазмы крови, что приведёт к увеличению содержания их свободной фракции, а значит, возникает опасность появления побочных эффектов.

- Время достижения T_{max} в плазме крови, позволяющее предсказать начало терапевтического действия лекарственного препарата, после приёма внутрь наименьшее у нифедипина (20–40 мин) и наибольшее у амлодипина (6–12 ч). В связи с быстрым развитием эффекта именно нифедипин служит препаратом выбора, когда, например, необходимо быстро снизить АД, не прибегая к парентеральному введению ЛС. C_{ss} амлодипина в плазме крови достигается через 6–7 дней, а максимальный антигипертензивный эффект — лишь через 4–8 нед после начала фармакотерапии. Максимальный антигипертензивный эффект ретардных форм верапамила, дилтиазема и нифедипина также развивается после нескольких недель приёма, поэтому дозу этих препаратов рекомендовано повышать не ранее чем через 2–4 нед непрерывной терапии. Среднетерапевтические концентрации верапамила и нифедипина в плазме крови составляют соответственно 25–100 и 15–100 нг/мл. Выраженность влияний блокаторов медленных кальциевых каналов на электрофизиологические и гемодинамические показатели находится в прямой зависимости от их концентрации в плазме, относительно антиангинального эффекта подобной корреляции не обнаружено. При курсовом лечении, начиная с 4–10-го приёма очередной дозы верапамила, увеличиваются его концентрация в плазме крови и $T_{1/2}$, что связано с насыщением печёночных ферментов. Фармакокинетика нифедипина при длительном приёме не меняется.
- Блокаторы медленных кальциевых каналов I поколения имеют короткий $T_{1/2}$ (4–6 ч) и небольшую длительность действия (6–8 ч), поэтому их назначают 3–4 раза в сутки. $T_{1/2}$ и длительность действия препаратов II поколения больше, в связи с чем их применяют 1–2 раза в сутки.

• Метаболизм блокаторов медленных кальциевых каналов происходит в печени (и, возможно, в энтероцитах) при участии изофермента цитохрома P450 3A4, а верапамила — при участии также изофермента 1A2. Большинство блокаторов медленных кальциевых каналов (кроме верапамила и дилтиазема) не образует активных метаболитов (табл. 12-24).

Таблица 12-24. Метаболизм блокаторов медленных кальциевых каналов

МНН	Метаболизирующий изофермент	Наличие активного метаболита	Ингибитор цитохрома P450	Индуктор цитохрома P450
Верапамил	3A4 1A2 3A5	Норверапамил, деметилированный метаболит	3A4	–
Дилтиазем	3A4	Деацетилдилтиазем	3A4 1A2	–
Амлодипин	3A4	–	–	–
Фелодипин	3A4	–	–	–
Исрадипин	3A4	–	–	–
Нифедипин	3A4 3A5	–	–	–
Нитрендипин	3A4	–	–	–

Примечание: (–) — нет.

Показания и режим дозирования

Блокаторы медленных кальциевых каналов назначают при ИБС, артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии, нарушениях ритма сердца, мозгового и периферического кровообращения.

Применение при ишемической болезни сердца

Блокаторы медленных кальциевых каналов относят к антиангинальным препаратам, одновременно уменьшающим потребность миокарда в кислороде и увеличивающим его доставку.

• Механизмы уменьшения потребности миокарда в кислороде следующие.

– Все блокаторы медленных кальциевых каналов вызывают расширение периферических артерий, что приводит к значительному уменьшению постнагрузки на миокард.
– Производные фенилалкиламина и бензатиазепина уменьшают сократимость миокарда, что также снижает его потребность в кислороде.

• Механизмы увеличения доставки кислорода к миокарду следующие.
– Производные дигидропиридина расширяют коронарные сосуды и таким образом увеличивают коронарный кровоток.
– Производные фенилалкиламина и бензотиазепина также расширяют коронарные сосуды, но в меньшей степени, чем дигидропиридины.

При ИБС благоприятны также антиатеросклеротический, гиполипидемический и антиагрегантный эффекты блокаторов медленных кальциевых каналов.

В последние два десятилетия появились многочисленные данные о неблагоприятных эффектах производных дигидропиридина I поколения при длительном применении у больных с ИБС. Так, препараты нифедипина короткого действия ухудшают течение нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности. При приёме нифедипина увеличивалась смертность больных в первые 2 нед после инфаркта миокарда. Выявлено увеличение смертности у больных ИБС при приёме высоких доз нифедипина (более 60 мг/сут). В связи с этим в Рекомендациях по ведению больных со стабильной стенокардией (1999) Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца сказано: «В настоящее время у больных ИБС рекомендуют избегать назначений короткодействующих дигидропиридинов (в частности нифедипина), так как они потенциально способны повысить риск сердечно-сосудистых осложнений». Полагают, что основной причиной ухудшения прогноза у больных, длительно принимающих короткодействующие нифедипины, является их способность рефлекторно активировать симпатическую нервную систему. При применении пролонгированных лекарственных форм нифедипина и дигидропиридинов II и III поколений у больных ИБС не было отмечено увеличения смертности.

Применение при стабильной стенокардии напряжения

Международные Рекомендации по ведению больных со стабильной стенокардией (1999) Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца чётко определяют место блокато-

ров медленных кальциевых каналов в терапии больных со стабильной стенокардией:

• лечение больных со стабильной стенокардией начинают с препаратов II и III поколений только при наличии противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов; это положение отнесено к лечебным вмешательствам I класса, т.е. полезность/эффективность вмешательства доказана или не вызывает сомнения у экспертов;

• препараты II и III поколений добавляют к β-адреноблокаторам, если монотерапия последними не приводит к желаемому эффекту (положение также отнесено к лечебным вмешательствам I класса);

• если β-адреноблокаторы вызывают выраженные нежелательные реакции, их заменяют блокаторами медленных кальциевых каналов II и III поколений (лечебные вмешательства I класса);

• назначение производных фенилалкиламина и бензотиазепина II поколения в качестве средств первого ряда больным со стабильной стенокардией отнесено к лечебным вмешательствам IIa класса, т.е. полезность/эффективность вмешательства убедительно не доказана или мнения экспертов неоднозначны, хотя больше данных в пользу полезности/эффективности.

Применение при вазоспастической стенокардии (вариантной стенокардии, стенокардии Принцметала)

Для профилактики приступов стенокардии применяются производные дигидропиридина I, II и III поколений. Дигидропиридины в большей степени, чем другие блокаторы медленных кальциевых каналов, устраняют спазм коронарных артерий и поэтому служат препарами выбора при этой форме стенокардии. Сведения о неблагоприятном действии короткодействующих нифедипинов на прогноз больных с вазоспастической стенокардией отсутствуют, однако предпочтительнее назначение дигидропиридинов II и III поколений.

Применение при нестабильной стенокардии

Дигидропиридины не назначают, так как они ухудшают прогноз заболевания (увеличивается общая смертность, риск возникновения инфаркта миокарда). В то же время «кардиоселективные» блокаторы медленных кальциевых каналов (например, верапамил и дилтиазем) обладают выраженным антиангинальным эффектом при нестабильной стенокардии, не ухудшают прогноз заболевания и могут быть рекомендованы при наличии противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов.

Применение при остром инфаркте миокарда

Назначение короткодействующих нифедипинов в остром периоде заболевания приводит к значительному ухудшению прогноза заболевания. Сведения об эффективности и безопасности дигидропиридинов II и III поколений при остром инфаркте миокарда отсутствуют. В отличие от дигидропиридинов применение верапамила и дилтиазема при инфаркте миокарда улучшает прогноз, поэтому они могут быть рекомендованы при наличии противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов.

Применение при артериальной гипертензии

Способность блокаторов медленных кальциевых каналов расслаблять ГМК стенок артерий и артериол и таким образом уменьшать ОПСС служит основанием для их применения при артериальной гипертензии. Эффективности препаратов способствуют и следующие вызываемые ими эффекты.

- Блокаторы медленных кальциевых каналов способствуют обратному развитию гипертрофии левого желудочка, служащей причиной развития сердечной недостаточности, ИБС и аритмий.
- Производные фенилалкиламина оказывают нефропротективное действие, что препятствует развитию нарушений функций почек при артериальной гипертензии.
- Производные фенилалкиламина уменьшают содержание в ЛПНП и ЛПОНП и увеличивают содержание ЛПВП плазмы крови, а также повышают толерантность к глюкозе.

По гипотензивной активности блокаторы медленных кальциевых каналов сопоставимы с другими основными группами антигипертензивных препаратов (диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов). Его отличает дозозависимость, т.е. чем выше доза, тем сильнее гипотензивный эффект. Однако исследованиями последних лет было показано, что при длительном применении короткодействующих нифедипинов при артериальной гипертензии сердечно-сосудистые осложнения развиваются чаще, чем при лечении тиазидными диуретиками или ингибиторами АПФ. В то же время доказана высокая антигипертензивная эффективность и безопасность применения препаратов II и III поколений.

Согласно Международным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ВОЗ (1999), препараты II и III поколений особенно

показаны в качестве базисной антигипертензивной терапии в следующих случаях.

- При изолированной систолической гипертензии у больных пожилого возраста, если диуретики противопоказаны, неэффективны или вызывают побочные реакции.
- После перенесённого инфаркта миокарда, если противопоказаны β-адреноблокаторы, следует назначать пролонгированные формы верапамила или дилтиазема.
- При сопутствующей стенокардии, если противопоказаны β-адреноблокаторы.
- Больным с диабетической нефропатией, если ингибиторы АПФ противопоказаны или вызывают серьёзные побочные реакции.

Препараты длительного действия (II и III поколений) можно применять как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Если монотерапия блокаторами медленных кальциевых каналов не обеспечивает снижения АД ниже 140/90 мм рт.ст., рекомендовано их сочетание с ингибиторами АПФ или β-адреноблокаторами. При этом следует помнить, что с β-адреноблокаторами можно комбинировать лишь производные дигидропиридина (комбинации с верапамилом и дилтиаземом считают небезопасными).

Применение при нарушениях ритма сердца

См. главу «Антиаритмические лекарственные средства».

Применение при гипертрофической кардиомиопатии

Основное нарушение функций сердца при гипертрофической кардиомиопатии — диастолическая дисфункция левого желудочка, т.е. нарушение наполнения левого желудочка в диастолу. Для улучшения диастолической функции левого желудочка применяют ЛС с отрицательным инотропным эффектом — β-адреноблокаторы и «кардиоселективные» блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем). Терапевтический эффект блокаторов медленных кальциевых каналов связан со следующими механизмами.

- Улучшение растяжимости миокарда в диастолу, что облегчает наполнение левого желудочка и приводит к снижению конечного диастолического давления в его полости.
- Ослабление сократимости миокарда, что приводит к уменьшению систолического градиента давления между левым желудочком и аортой.

- Антиаритмическое действие, поэтому блокаторы медленных кальциевых каналов эффективнее β-адреноблокаторов предотвращают внезапную смерть у больных с гипертрофической кардиомиопатией, обычно вызванную нарушениями ритма сердца.

Другие возможные показания

Производные дигидропиридина (нифедипин) эффективны при первичной и вторичной лёгочной гипертензии. Нифедипин и амлодипин также применяют для профилактики спазмов периферических сосудов при синдроме Рейно. Верапамил показан для профилактики приступов головных болей при мигрени. Нимодипин, избирательно расширяющий артерии головного мозга, используют при лечении ишемического и геморрагического инсультов. Блокаторы медленных кальциевых каналов применяют и при функциональных заболеваниях ЖКТ: нифедипин и дилтиазем — при диффузном спазме пищевода, верапамил — при синдроме раздражённой толстой кишки (если в клинической картине преобладает диарея).

Режим дозирования блокаторов медленных кальциевых каналов приведён в табл. 12-25.

Таблица 12-25. Режим дозирования блокаторов медленных кальциевых каналов

МНН, путь введения	Средняя разовая доза, мг	Кратность, раз в сутки	Высшая суточная доза, мг	Режим дозирования при ХПН	Режим дозирования при заболеваниях печени	Режим дозирования у пожилых
1	2	3	4	5	6	7
Верапамил				Снижение дозы	Снижение дозы (суточная доза внутрь не более 120 мг)	Снижение дозы
Внутривенный	5–10					
Обычные таблетки	40–80	3–4	480			
Таблетки ретард	120–240	2	480			
Нифедипин				Не меняется	Снижение дозы	Снижение дозы
Обычные таблетки	10–20	3–4	120			
Таблетки ретард	20–40	2	120			

Окончание табл. 12-25

1	2	3	4	5	6	7
Исрадипин Внутрь	2,5–5	2	10–20	Снижение дозы	Снижение дозы	Снижение дозы
Амлодипин Внутрь	5	1	10	Не меняется	Снижение дозы	Снижение дозы
Фелодипин Внутрь	5–10	1	10	Не меняется	Снижение дозы	Снижение дозы
Нитрендипин Внутрь	20–40	1–2	40	Не меняется	Снижение дозы	Снижение дозы
Дилтиазем Внутрь	30–120	3–4	360	Снижение дозы	Снижение дозы	Снижение дозы

Побочное действие и противопоказания

Сердечно-сосудистые побочные эффекты «кардиоселективных» и «вазоселективных» блокаторов медленных кальциевых каналов различны.

- Сердечно-сосудистые побочные эффекты производных фенилалкиламина, бензотиазепина и, особенно, дигидропиридинов I поколения связаны с рефлекторной активацией симпатической нервной системы на расширение сосудов.
  - Тахикардия, ощущение прилива к лицу, покраснение кожи шеи и лица.
  - Наджелудочковые аритмии, чаще всего мерцательная аритмия предсердий.
  - Учащение и/или или возникновение приступов стенокардии у больных со стенокардией напряжения (дигидропиридины I поколения).
  - Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (особенно дигидропиридины I поколения) и, как следствие, появление отёков лодыжек, голеней, тыльной стороны кистей.
- Сердечно-сосудистые побочные эффекты производных фенилалкиламина и бензотиазепина связаны с их отрицательными хроно-, дромо- и инотропным эффектами.

– Отрицательный хронотропный эффект проявляется брадикардией, асистолией, особенно у больных с синдромом слабости синусового узла.

– Отрицательный батмотропный эффект проявляется нарушением проводимости вплоть до полной АВ-блокады. Угнетение АВ-проводимости неблагоприятно при пароксизме антидромной тахикардии у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, так как препараты ускоряют антероградное проведение по дополнительным путям и таким образом увеличивают частоту сокращений желудочков.

– Отрицательный инотропный эффект может привести к усугублению симптомов сердечной недостаточности.

- Все блокаторы медленных кальциевых каналов могут вызвать чрезмерное снижение АД. Факторы риска развития артериальной гипотензии — пожилой возраст, большая доза препарата, сублингвальный приём, высокая температура в помещении, приём препарата после физической нагрузки, сочетание с другими гипотензивными препаратами, сопутствующая сердечная недостаточность.

Другие побочные эффекты, развивающиеся (редко) при применении всех блокаторов медленных кальциевых каналов.

- Со стороны ЦНС — депрессия, сонливость, бессонница, повышенная усталость, парестезии.
- Со стороны ЖКТ — запор (чаще при применении верапамила), диарея, анорексия, сухость во рту, тошнота, рвота.
- Аллергические реакции.
- Толерантность (при длительном применении).
- Синдром отмены, который может возникнуть при резком прекращении приёма нифедипина и проявляющийся ухудшением состояния больных ИБС (снижение толерантности к физической нагрузке, появление приступов стенокардии в покое). Поэтому при отмене нифедипина его дозу следует снижать постепенно в течение 3–5 дней. Препараты длительного действия синдрома отмены не вызывают.

Относительные и абсолютные противопоказания к назначению блокаторов медленных кальциевых каналов приведены в табл. 12-26.

Лекарственное взаимодействие

Сложные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия между блокаторами медленных кальциевых каналов и другими ЛС представлены в Приложении, табл. 2.

Таблица 12-26. Противопоказания к назначению блокаторов медленных кальциевых каналов

Противопоказания	Фенилалкиламины и бензотиазепины	Дигидропиридины
Абсолютные	Синдром слабости синусового узла АВ-блокады II и III степеней Выраженная дисфункция левого желудочка Кардиогенный шок Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.) Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта с антероградным проведением по дополнительным путям (во время тахиаритмии)	Тяжёлый аортальный стеноз Обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии Кардиогенный шок Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.)
Относительные	Дигиталисная интоксикация Комбинация с β-адреноблокаторами Комбинация с празозином, нитратами, хинидином Выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в мин) Тяжёлый запор	Выраженная дисфункция левого желудочка Нестабильная стенокардия Острый инфаркт миокарда Комбинация с празозином, нитратами, хинидином

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ (НИТРОПРУССИД НАТРИЯ)

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Нитропруссид натрия — активный вазодилататор короткого действия, расслабляет ГМК артерий и вен. Эффект связан со повышением содержания в ГМК сосудов цГМФ. Расширяя артериальные и венозные сосуды, нитропруссид натрия снижает ОПСС и уменьшает венозный возврат к сердцу. Вследствие снижения исходно повышенного ОПСС препарат уменьшает постнагрузку, повышает эффектив-

ность работы левого желудочка, увеличивает сердечный выброс. Уменьшение ОПСС приводит также к снижению АД. Расширяя периферические вены, препарат уменьшает преднагрузку на сердце, что вызывает улучшение внутрисердечной гемодинамики, снижение давления в малом круге кровообращения. Применение нитропруссида натрия может сопровождаться развитием рефлекторной тахикардии. У больных с артериальной гипертензией препарат не вызывает изменений почечного кровотока и клубочковой фильтрации, секреция ренина увеличивается. При недостаточности кровообращения показатели почечной гемодинамики улучшаются примущественно вследствие улучшения центральной гемодинамики. В связи с увеличением сердечного выброса и снижением давления в области устья полых вен у больных с застойной сердечной недостаточностью тахикардии не возникает, а в некоторых случаях даже появляется брадикардия.

Фармакокинетика

Нитропруссид натрия метаболизируется ферментами эритроцитов с высвобождением цианидов, превращающихся в тиоцианат при участии ронидазы печени. $T_{1/2}$ тиоцианата равен 84–156 ч, поэтому при повторных инфузиях возможно его накопление, особенно при нарушениях функций почек. Тиоционат вызывает метаболический ацидоз.

Нитропруссид натрия начинает действовать через 0,5–1 мин, максимальный эффект возникает через 5 мин после начала внутривенного капельного вливания; действие прекращается через 5–10 мин после окончания инфузии.

Показания и режим дозирования

Нитропруссид натрия применяют для купирования тяжёлых гипертонических кризов и для достижения управляемой гипотензии во время хирургических вмешательств. Нитропруссид натрия вводят в/в капельно в 5% растворе декстрозы (обычно 50 мг препарата растворяют в 250–500 мл растворителя). При гипертонических кризах препарат начинают вводить со скоростью 0,25–0,5 мкг/кг/мин. Гипотензивный эффект проявляется в первые 30–60 с введения. При необходимости дозу увеличивают до 8 мкг/кг/мин так, чтобы систолическое АД не было ниже 90–100 мм рт.ст. Непрерывное введение препарата можно проводить в течение 12–24 ч.

Побочное действие и противопоказания

Побочные действия при применении нитропруссида натрия связаны с накоплением цианидов или выраженным снижением АД и, следовательно, зависят от скорости введения препарата. Признаки отравления тиоцианатом — слабость, дезориентация, судороги. При резком снижении АД появляются холодный пот, мышечные подёргивания, тошнота, рвота, сердцебиение, тревога, спутанность сознания и сонливость.

Нитропруссид натрия противопоказан при гипертиреоидизме, тяжёлых нарушениях функций почек и печени.

Лекарственное взаимодействие

Ганглиоблокаторы и средства для наркоза потенцируют гипотензивный эффект нитропруссида натрия. При комбинации с метилдопой возникают повышение АД и брадикардия. Брадикардия отмечается также при сочетании нитропруссида натрия с дигоксином. С особой осторожностью следует назначать препарат больным, получающим антикоагулянты.

АРТЕРИАЛЬНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

К артериальным вазодилататорам относят **миноксидил**, никорандил и гидралазин.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Сосудорасширяющее действие миноксидила и никорандила* обусловлено активацией калиевых каналов мембран ГМК артериол, что приводит к гиперполяризации и уменьшению поступления в клетки

---

* У никорандила обнаружена способность улучшать адаптацию миокарда к повторным эпизодам ишемии. Этот эффект предположительно связан с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов кардиомиоцитов. Показана эффективность никорандила при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, изучается возможность его применения у больных хронической сердечной недостаточностью. Препарат находится в процессе регистрации в России.

Ca^{2+}. На тонус венозных сосудов препарат практически не влияет. При лечении миноксидилом и никорандилом, как и при назначении других артериальных вазодилататоров, происходят рефлекторное увеличение ЧСС, усиление сократимости миокарда, возрастание ударного и минутного объёмов сердца. Рефлекторно происходит активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что обусловливает задержку жидкости и Na^+ в организме. Кроме того, миноксидил обладает и прямым антидиуретическим действием, увеличивая реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах. При местном применении миноксидил оказывает стимулирующее действие на рост волос при андрогензависимом облысении.

Гидралазин вызывает длительное расслабление артериол и снижение ОПСС вследствие угнетения ферментов, участвующих в транспорте и депонировании АТФ. Он также влияет на углеводный обмен, уменьшает потребление кислорода в ГМК артериол, взаимодействует с актиномиозином сосудов и снижает реактивность сосудов. Вследствие снижения ОПСС повышаются ударный объём сердца и ЧСС. Улучшается кровоснабжение мозга и почек, в меньшей степени расширяются сосуды кожи и мышц. Компенсаторные реакции на вазодилатацию, опосредованные симпатической нервной системой, ограничивают эффективность препарата, а также могут ухудшить состояние больных с некоторыми сопутствующими заболеваниями, например стенокардией.

Фармакокинетика

Миноксидил хорошо всасывается из ЖКТ (95%). Гидралазин быстро и хорошо всасывается при приёме внутрь, но в результате эффекта первого прохождения его биодоступность равна 25–55%. Миноксидил практически не связывается с белками плазмы, гидралазин связывается на 85%. Пиковая концентрация миноксидила достигается в течение 30–60 мин, $T_{1/2}$ составляет примерно 4 ч, но его эффект сохраняется в течение 24–48 ч вследствие накопления в организме его активных метаболитов. Действие препарата начинается через 30 мин, гипотензивный эффект наиболее выражен через 2–3 ч и длится до 75 ч. (При местном применении миноксидила для усиление роста волос эффект развивается через 4 мес лечения.) Около 80% миноксидила выводится путём почечной экскреции (из них в неизменённом виде около 10%, остальное — в виде глюкуронидов и других метаболитов), поэтому при нарушении выделительной функции

почек не происходит кумуляции препарата в организме. Пик концентрации гидралазина в плазме крови отмечается через 3–5 ч, $T_{1/2}$ равен 1–4 ч. 75–80% дозы гидралазина выводится почками, 15–25% — ЖКТ. Параметры фармакокинетики и биологическая активность гидралазина во многом зависят от индивидуальной скорости ацетилирования. При приёме внутрь действие гидралазина начинается через 20–30 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается 3–8 ч.

Показания

Длительной терапии артериальной гипертензии и сердечной недостаточности препараты этой группы не применяют, что связано с большим количеством побочных эффектов и вызываемой ими активацией симпатической нервной системы. Гидралазин может быть эффективен при эклампсии. В небольшой дозе он входит в состав некоторых комбинированных антигипертензивных препаратов (например, адельфан-эзидрекса, трирезида К), однако ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов более эффективны и безопасны.

Миноксидил применяют внутрь при тяжёлых формах артериальной гипертензии, особенно резистентных к комбинированной терапии гипотензивными средствами, наружно — при андрогензависимом облысении.

Побочное действие и противопоказания

Миноксидил вызывает тахикардию, задержку жидкости в организме, усугубление застойной сердечной недостаточности, головную боль, насморк, гиперемию кожных покровов. Кроме того, при его применении возможны инверсия зубца *T* на ЭКГ, увеличение содержания креатинина в крови больных с ХПН, развитие диспептических явлений. После отмены препарата побочные реакции исчезают. У больных стенокардией возможно учащение приступов. Миноксидил может вызывать гипертрихоз.

Гидралазин вызывает рефлекторную тахикардию, сердцебиение (особенно в начале лечения), пульсирующую головную боль, отёки. Возможны также приступы стенокардии, аритмии, потеря аппетита, тошнота, рвота, лимфаденопатии. При использовании гидралазина в больших дозах (200–400 мг), особенно у пациентов с медленным ацетилированием препарата, может развиться волчаночноподобный синдром. При длительном лечении возможно развитие резистентно-

сти к гидралазину. В связи с возможностью развития синдрома отмены гидралазин отменяют постепенно.

Миноксидил противопоказан при феохромоцитоме, митральном стенозе, вторичной лёгочной гипертензии, беременности, лактации, остром нарушении мозгового кровообращения, в остром периоде инфаркта миокарда. С осторожностью его назначают (в том числе наружно) больным с выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга, сердца, ХПН, застойной недостаточностью, ИБС, сахарным диабетом, больным пожилого возраста.

Гидралазин противопоказан при язвенной болезни желудка, периферической невропатии, СКВ. С осторожностью следует его применять у больных стенокардией.

Лекарственное взаимодействие

Гипотензивное действие гидралазина усиливается при сочетании с диуретиками, β-адреноблокаторами и резерпином. β-Адреноблокаторы уменьшают вызываемую препаратом рефлекторную тахикардию.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

К этой группе относят каптоприл, беназеприл, эналаприл, цилазаприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, лизиноприл, фозиноприл, спираприл. Их широко применяют при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, поскольку в патогенезе этих заболеваний важное значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Ренин взаимодействует с α_2-глобулином (ангиотензиногеном) с образованием слабоактивного декапептида ангиотензина I. Последний под влиянием АПФ превращается в октапептид ангиотензин II. Ангиотензин II оказывает выраженное сосудосуживающее действие, а также стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке Na^+ в организме, увеличению ОЦК и калийурезу. Кроме того, АПФ усиливает разрушение брадикинина, участвует в биохимичес-

ких превращениях нейропептидов (метэнкефалина, нейротензина). АПФ содержится в крови (10%) и многих клетках, в частности, эндотелиальных, нервных (в том числе в головном мозге), кардиомиоцитах, эпителии почечных канальцев, клетках семенных придатков и др. (90%).

Сосудосуживающее действие ангиотензина II происходит вследствие прямого воздействия на рецепторы к ангиотензину, усиления секреции норадреналина из нервного окончания и эндотелина из эндотелиальных клеток и увеличения входа в клетку Ca^{2+}.

Ангиотензин II в миокарде активирует протоонкогены и стимулирует гипертрофию и фиброз мышечных волокон, а также активирует синтез норадреналина. Аналогичные изменения отмечают в ГМК периферических сосудов, что приводит к их гипертрофии. Степень сродства различных ингибиторов АПФ к ферменту, содержащемуся в тканях и плазме, различается. Преимущества имеют препараты, обладающие высоким сродством к обеим формам АПФ, особенно к тканевой, так как именно она ответственна за развитие органных поражений.

Ингибиторы АПФ вызывают повышение содержания в плазме крови ренина и снижение концентрации ангиотензина II, а также препятствуют разрушению брадикинина, уменьшают выделение альдостерона. В результате развиваются соответствующие фармакологические эффекты: исчезают вазопрессорное, антидиуретическое и антинатрийуретическое действия ангиотензина II, усиливается сосудорасширяющее и натрийуретическое действие брадикинина. Имеются данные, что ингибиторы АПФ активируют простагландины сосудистой стенки и самостоятельно оказывают вазодилатирующее действие. Препараты этой группы вызывают уменьшение тонуса сосудов, главным образом артериол, вследствие чего снижаются АД, ОПСС и, соответственно, постнагрузка. Снижение содержания альдостерона приводит к выделению из организма Na^+ и задержке K^+ (особенно при применении больших доз препаратов). В отличие от многих других вазодилататоров ингибиторы АПФ, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию. Одновременно происходит увеличение концентрации брадикинина (активный вазодилататор). В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия ингибиторы АПФ расширяют и венозные сосуды, в связи с чем уменьшают возврат крови к сердцу (преднагрузку) и давление в малом круге кровообращения. На фоне применения ингибиторов АПФ у пациентов с артериальной гипертензией и нормальными функциями почек прак-

тически не изменяются или иногда увеличиваются почечный кровоток и клубочковая фильтрация.

Основные фармакодинамические эффекты препаратов этой группы представлены в табл. 12-27.

Уменьшая образование ангиотензина II не только в плазме крови, но также, например, в сердце, ингибиторы АПФ препятствуют прогрессированию дилатации левого желудочка и вызывают обратное развитие гипертрофии его миокарда.

Ингибиторы АПФ способны улучшать состояние эндотелия, уменьшать агрегацию тромбоцитов, подавлять многие аспекты атерогенеза, т.е. препятствовать развитию ишемии миокарда.

Препараты этой группы благоприятно влияют на коронарный кровоток, увеличивая его объёмную скорость и уменьшая напряжение стенок желудочков. Они могут оказать антиаритмическое действие, связанное с влиянием на трофические процессы в миокарде, увеличением содержания K^+ и Mg^{2+} в крови, снижением содержания адреналина.

В связи с тем, что ангиотензин II активирует симпатические центры продолговатого мозга, усиливая симпатические влияния на сердце и сосуды, а также стимулирует передачу импульсов в симпатических нервных окончаниях и вегетативных ганглиях, стимулирует секрецию адреналина в мозговом слое надпочечников, введение ингибиторов АПФ приводит к уменьшению влияния симпатической нервной системы на тонус сосудов.

Ингибиторы АПФ не оказывают воздействия на мозговое кровообращение. Кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне снижения АД. Препараты этой группы не влияют на обмен липидов, мочевой кислоты, предотвращают отрицательное влияние диуретиков на электролитный баланс. Ингибиторы АПФ не вызывают подъёма АД и увеличения постнагрузки сразу после их отмены, т.е. для них не характерен синдром отмены.

Ингибиторы АПФ обладают выраженным нефропротективным действием, оказывая благоприятное воздействие на внутрипочечную гемодинамику. При длительном применении они препятствуют воздействию факторов, вызывающих поражение почек — внутриклубочковую гипертензию, тубулоинтерстициальный фиброз (ангиотензин II обладает неблагоприятными внутрипочечными гемодинамическими эффектами, а также пролиферативными и профиброгенными эффектами). Торможению развития почечной недостаточности способствует также вызываемое препаратами снижение системного АД и уменьшение протеинурии.

Таблица 12-27. Фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ

МНН	АД	ОПСС	Тонус вен	Давление в лёгочной артерии	ЧСС	АВ-проводимость	Синоатриальная проводимость	Ударный объём крови	Сократимость	Кровоток			Секреция ренина	Задержка Na^+ и воды	Моторика ЖКТ	Тонус бронхов
										коронарный	мозговой	почечный				
Беназеприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	↓	0	0 (↓)	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Каптоприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Лизиноприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Периндоприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Рамиприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Хинаприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0	0	0 (↓)	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Цилазаприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Эналаприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0	0	0 (↓)	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0

Примечание. Для прямого фармакологического эффекта: ↑ — повышение; ↓ — снижение; 0 — отсутствие; для рефлекторного действия — то же в скобках.

Как отмечено выше, торможение превращения ангиотензина I в ангиотензин II сопровождается повышением концентрации ренина в плазме крови. Кроме того, образование ангиотензина II при применении ингибиторов АПФ всё-таки может происходить под влиянием других ферментов, например химазы. К тому же при применении ингибиторов АПФ происходит накопление в крови брадикинина, что, помимо благоприятных для пациентов эффектов, может способствовать развитию и побочных эффектов (например, появлению сухого кашля, ангионевротического отёка).

Существует группа ЛС — ингибиторов вазопептидаз, по фармакологическим эффектам близкая к ингибиторам АПФ. Ингибиторы вазопептидаз (омапатрилат*) одновременно блокируют как АПФ, так и нейтральную эндопептидазу, участвующую в разрушении натрийуретических пептидов. Таким образом, ЛС этой группы, угнетают превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а также способствуют накоплению натрийуретических пептидов, обладающих вазодилатирующим и диуретическим действиями.

Классификация

Общепринятой классификации ингибиторов АПФ не существует. По наличию в химической структуре активной группы (связывающейся с ферментом) препараты можно подразделить на:

- содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл);
- содержащие карбоксильную группу, или карбоксалкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, хинаприл, спираприл);
- содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

Фармакокинетика

По фармакокинетическим свойствам ингибиторы АПФ могут быть разделены на две группы.

- Ингибиторы АПФ, являющиеся активными веществами (каптоприл, лизиноприл).

---

* Омапатрилат применяют для длительной терапии артериальной гипертензии. Рассматривается возможность применения препарата у больных с хронической сердечной недостаточностью. Среди побочных эффектов наиболее часто отмечают ангионевротический отёк. Препарат в России не зарегистрирован.

- Предшественники ингибиторов АПФ (фозиноприл, все карбоксиалкилдипептиды, за исключением лизиноприла). Пролекарства превращаются в активную форму путём гидролиза эфирной связи при прохождении через слизистую оболочку ЖКТ и печень (например, эналаприл превращается в эналаприлат). Действие препаратов этой группы развивается медленнее и длится дольше.

Каптоприл быстро всасывается из ЖКТ (при приёме во время еды всасывание снижается примерно на 30–40%, поэтому препарат лучше принимать за 1–1,5 ч до еды). Биодоступность препарата равна 60%. Максимальная концентрация каптоприла в крови достигается через 1 ч после приёма. В организме он (примерно 50% дозы) метаболизируется в печени, в основном до неактивных дисульфидных конъюгатов. Эти метаболиты способны снова превращаться в каптоприл. Препарат можно применять, например, для купирования гипертонических кризов. Каптоприл имеет короткий $T_{1/2}$ (45–120 мин). $T_{1/2}$ его метаболитов равен 9–12 ч, поэтому необходимо принимать препарат 3–4 раза в сутки. Каптоприл выводится главным образом почками (75–95%), при нарушении их функций $T_{1/2}$ увеличивается до 21–32 ч, поэтому необходима коррекция дозы. Препарат незначительно (25–30%) связывается с белками плазмы крови, проникает через плацентарный барьер, в низких концентрациях его обнаруживают в женском молоке. Через ГЭБ каптоприл не проникает.

Карбоксиалкилдипептиды оказывают более длительное действие (больший $T_{1/2}$), поэтому их назначают 1–2 раза в сутки. Они в меньшей степени связываются с белками пищи, следовательно, их можно принимать независимо от приёма еды. Все карбоксиалкилдипептиды, за ислючением лизиноприла, являются пролекарствами, поэтому их необходимо с осторожностью применять при нарушении функций печени, а также они не могут быть использованы в качестве средств скорой помощи. Основной путь элиминации практически всех ингибиторов АПФ, а также их метаболитов — почечная экскреция, следовательно, при почечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов, дозы препаратов следует снижать.

Спираприл, фозиноприл преимущественно инактивируются в печени и выводятся с жёлчью, поэтому их можно назначать при нарушении функций почек.

Эналаприл в печени превращается в активное вещество эналаприлат. Биодоступность эналаприла равна 40–60%, всасывание не зависит от приёма пищи. Максимальная концентрация в крови эналаприлата достигается через 2–4 ч, $T_{1/2}$ превышает 11 ч. Эналаприл

не связывается с белками плазмы крови (связь с белками эналаприлата равна 60–80%). Эналаприл выводится почками в основном в виде активных метаболитов. Поражения печени или почек увеличивают время начала и длительность действия препарата.

Периндоприл быстро всасывается при приёме внутрь. Его биодоступность равна 65–70%. Связывание с белками плазмы крови составляет до 30%. Приём пищи замедляет метаболизм периндоприла. Препарат метаболизируется в печени с образованием активного периндоприлата. Максимальная концентрация метаболита в плазме достигается через 3–4 ч после приёма препарата. Периндоприлат выводится почками. При почечной недостаточности во избежание накопления активного метаболита в крови необходима коррекция дозы препарата.

Биодоступность цилазаприла равна 45–57%. Всасывание не зависит от приёма пищи (можно принимать после еды). Связь с белками плазмы крови незначительна (25–30%). В печени цилазаприл метаболизируется в активную форму (цилазаприлат), выводится почками, в основном в виде активных метаболитов.

Лизиноприл отличают очень низкая липофильность и отсутствие метаболизма в печени. Биодоступность равна 30–50% и не зависит от приёма пищи. Пик концентрации в крови отмечают через 6 ч после приёма препарата. Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови. $T_{1/2}$ составляет 12,5–30 ч (при нарушении функций почек он увеличивается до 50 ч). При нарушенных функциях почек необходима коррекция дозы.

Беназеприл в печени превращается в беназеприлат. Биодоступность препарата равна 17%, $T_{1/2}$ — 11 ч, выводится почками.

Хинаприл быстро и независимо от приёма пищи всасывается из ЖКТ. В печени он подвергается гидролизу с образованием хинаприлата. Максимальную концентрацию метаболита в крови отмечают через 2 ч после перорального приёма. Выводится почками.

Рамиприл всасывается из ЖКТ. Приём пищи не изменяет скорости всасывания. В печени он превращается в рамиприлат. Биодоступность рамиприла равна 28%, рамиприлата — 40%. $T_{1/2}$ метаболита составляет 9–18 ч. Рамиприл и рамиприлат связываются (соответственно на 73 и 56%) с белками плазмы крови. $T_{1/2}$ равен 10–11 ч, увеличивается при почечной недостаточности. Пути выведения — почки (56%) и ЖКТ (38%).

Основные временны́е характеристики действия ингибиторов АПФ представлены в табл. 12-28.

Таблица 12-28. Основные временные характеристики действия ингибиторов АПФ

МНН	Начало действия, ч	Время развития максимального эффекта, ч	Продолжительность действия, ч
Каптоприл	0,5–1	1–3	4–6
Эналаприл	0,5–1	4–6	До 24
Рамиприл	1–2	3–6	24
Беназеприл	1–2	3–6	24
Лизиноприл	1	6	24
Моэксиприл	1–2	3–6	24
Периндоприл	1	3–6	24
Спираприл	0,5–1	3–6	24
Хинаприл	1	2–4	24
Цилазаприл	1–2	3–6	24

Показания и режим дозирования

Ингибиторы АПФ назначают при артериальной гипертензии, особенно с высоким содержанием ренина (почечные и вазоренальные артериальные гипертензии). Однако отмечено выраженное гипотензивное действие этих препаратов и у больных с нормальным содержанием ренина плазмы крови, так как при этом оно связано с повышением содержания брадикинина в крови. При лечении артериальной гипертензии ингибиторы АПФ служат препаратами первого выбора при наличии диабетической нефропатии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, дисфункции левого желудочка. Каптоприл применяют для лечения гипертонического криза. Терапию артериальной гипертензии начинают с минимальных доз (табл. 12-29), постепенно повышая их до средних терапевтических. При недостаточном эффекте назначение максимальных доз считают не целесообразным, предпочтительно применение комбинированной терапии (оптимально сочетание ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками или блокаторами медленных кальциевых каналов).

Рамиприл применяют также для увеличения продолжительности жизни больных с перенесённым инфарктом миокарда.

Ингибиторы АПФ — также один из основных классов препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточ-

Таблица 12-29. Рекомендуемые дозы ингибиторов АПФ для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности

МНН	Артериальная гипертензия	Хроническая сердечная недостаточность	
	Обычная ежедневная доза	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза
Каптоприл	12,5–50 мг 2–3 раза в сутки	6,25	До 50 мг 3 раза в сутки
Беназеприл	5–80 мг/сут в 1–2 приёма	2	5–20 мг 1 раз в сутки
Эналаприл	5–40 мг/сут в 1–2 приёма	2,5	До 10 мг 2 раза в сутки
Цилазаприл	1,25–5 мг 1 раз в сутки	0,5	0,5–5 мг 1 раз в сутки
Периндоприл	4–16 мг 1 раз в сутки	2	2–8 мг 1 раз в сутки
Хинаприл	5–20 мг 1–2 раза в сутки	5	5–40 мг/сут в 1–2 приёма
Рамиприл	2,5–10 мг 1 раз в сутки	1,25	2,5–5 мг 1 раз в сутки
Лизиноприл	10–40 мг 1 раз в сутки	2,5	2,5–40 мг 1 раз в сутки
Фозиноприл	10–40 мг 1 раз в сутки	2,5–5	До 40 мг/сут
Спираприл	6–12 мг 1 раз в сутки	3	До 12 мг/сут

ности (независимо от исходного уровня АД). Начальная доза препаратов ниже, чем при лечении артериальной гипертензии, затем её постепенно повышают до максимальной. Они не только уменьшают выраженность клинических проявлений заболевания, но и увеличивают продолжительность жизни.

Рекомендуемые дозы ингибиторов АПФ для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности приведены в табл. 12-29.

При наличии ХПН дозу обычно снижают (табл. 12-30).

Таблица 12-30. Изменение режима дозирования ингибиторов АПФ при хронической почечной недостаточности

МНН	Изменение режима дозирования при ХПН
1	2
Каптоприл	Снижение дозы
Эналаприл	Снижение дозы
Рамиприл	Снижение дозы
Лизиноприл	Снижение дозы

Окончание табл. 12-30

1	2
Беназеприл	Не требуется
Периндоприл	Снижение дозы
Спираприл	Снижение дозы
Хинаприл	Снижение дозы
Цилазаприл	Снижение дозы
Фозиноприл	Не требуется

Побочное действие и противопоказания

Ингибиторы АПФ обычно хорошо переносятся. Побочные эффекты в основном выражены незначительно и быстро исчезают: головокружение, головная боль, усталость, тошнота, снижение аппетита. Однако возможно развитие более тяжёлых побочных эффектов, особенно при применении максимальных доз препаратов.

- Со стороны ССС — артериальная гипотензия вплоть до коллапса (чаще после приёма первой дозы), тахикардия на фоне снижения АД (особенно у больных с гипонатриемией или получающих диуретики).
- Вовлечение почек — появление или усиление нарушений функций почек (особенно при одновременном приёме диуретиков), чаще всего протеинурия.
- Со стороны органов дыхания (возникают редко) — сухой кашель, бронхит, удушье, синусит, ринит, бронхоспазм. Появление сухого кашля связано с накоплением брадикинина. В этом случае показано назначение антагонистов рецепторов к ангиотензину II.
- Вовлечение печени, поджелудочной железы, ЖКТ — тошнота, боли в эпигастральной области, рвота, диарея, запоры, дисфагия, потеря аппетита (редко); при применении препаратов, метаболизируемых в печени, — повышение содержания в крови ферментов печени, билирубина, а также гепатит, холестатическая желтуха, печёночная недостаточность.
- Дерматологические побочные эффекты — сыпь, фотосенсибилизация.
- Вовлечение нервной системы — тревожность, депрессия, нарушения сна, снижение слуха, нарушения зрения, невралгии, невропатии, парестезии, тремор, головокружение.

- Аллергические реакции — крапивница, кожный зуд, ангионевротический отёк.
- Вовлечение электролитного обмена — гиперкалиемия.
- Вовлечение системы крови (очень редко) — лейкопения, агранулоцитоз (особенно опасен у больных с аутоиммунными заболеваниями), анемия.

Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности, лактации, в детском возрасте, при выраженных нарушениях функций почек, гиперкалиемии, состоянии после трансплантации почек, первичном гиперальдостеронизме, ангионевротическом отёке при лечении ингибиторами АПФ в анамнезе, гипертрофической кардиомиопатии. С осторожностью следует назначать препараты больным с нарушениями функций печени и почек, находящимся на гемодиализе.

Лекарственное взаимодействие

Основные виды лекарственного взаимодействия ингибиторов АПФ приведены в Приложении, табл. 2.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

К этой группе препаратов относят лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Идентифицировано два основных подтипа рецепторов ангиотензина II — типа 1 и типа 2. Физиологические эффекты ангиотензина II, реализующиеся через стимуляцию рецепторов типа 1, — сужение сосудов и повышение АД, увеличение реабсорбции Na^+ в почечных канальцах, секреции альдостерона, адреналина, ренина, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, активация симпатической нервной системы и др. Избирательная блокада рецепторов типа 1 не только ослабляет тонус сосудов при артериальной гипертензии, но и способствует регрессу гипертрофии миокарда и улучшению диастолической функции сердца. Рецепторы типа 2 представлены в головном мозге, миокарде, мозговом слое надпочечников, почках, матке и

яичниках, они участвуют, в частности, в сосудорасширяющем эффекте, ингибировании клеточного роста, регуляции апоптоза.

Классификация антагонистов рецепторов типа 1 ангиотезина II

В клинической практике применяют селективные блокаторы рецепторов типа 1 ангиотезина II. Это непептидные соединения, по химической структуре подразделяемые на следующие основные группы: бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан), небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан), небифениловые тетразолы (телмисартан) и негетероциклические соединения (валсартан).

Фармакокинетика

Различают активные лекарственные препараты (эпросартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан) и пролекарства (кандесартан). Блокаторы рецепторов типа 1 и их активные метаболиты способны блокировать рецепторы конкурентно (лозартан, эпросартан) или неконкурентно (валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан и активный метаболит лозартана EXP-3174). Некоторые показатели фармакокинетики препаратов этой группы представлены в табл. 12-31.

Показания и режим дозирования

Препараты этой группы назначают при артериальной гипертензии. Как и ингибиторы АПФ, они особенно показаны при сочетании артериальной гипертензии с диабетической нефропатией, сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда. Их также применяют для лечения хронической сердечной недостаточности, если ингибиторы АПФ вызывают кашель.

Побочное действие и противопоказания

Блокаторы рецепторов типа 1 очень редко вызывают побочные эффекты. Все нижеперечисленные побочные эффекты отмечают лишь в единичных случаях.

- Со стороны ССС — ортостатические реакции, сердцебиение.
- Со стороны ЖКТ — диарея, диспепсия, тошнота.

Таблица 12-31. Показатели фармакокинетики блокаторов рецепторов типа 1 ангиотензина II

Показатель	Эпросартан	Лозартан	Валсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан
Пролекарство (образование активного метаболита)	Нет	Да (14%)	Нет	Нет	Да	Нет
Селективность, нМ	1,5	3,7	2,4	1,2–4,1	0,7–7,4	1,2
Блокада рецепторов	Конкурентная	Конкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная
Биодоступность, %	13	33	25	60–80	42	43
Влияние пищи на всасывание	Нет	Минимальное	До 40–50%	Нет	Нет	Нет
Достижение максимальной концентрации в крови, ч	1–2	1/3–4	1–2	2	3–4	1–5
$T_{1/2}$, ч	5–9	6–9	6–7	11–15	9–29	9–17
Связывание с белками плазмы крови, %	98	98,7–99,8	95	90	99,8	99
Объём распределения, л	13	34/12	16–17	53–93	9,1	500
Взаимодействие с изоферментами цитохрома P450	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет
Печёночная экскреция/ почечная экскреция, %	61/37	50/43	70/30	80/20	67/33	98/2
Лечебная доза, мг	600–800	50–100	80–160	150–300	8–16	40–80

- Со стороны ЦНС — головная боль, головокружение, астения, депрессии, судороги.
- Со стороны крови — нейтропения, снижение содержания гемоглобина.
- Со стороны органов дыхания — фарингит, бронхит.
- Аллергические реакции.
- Со стороны костно-мышечной системы — миалгии, боли в спине, артралгии.
- Гиперкалиемия, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Препараты этой группы противопоказаны при беременности, гиперкалиемии, индивидуальной непереносимости. Телмисартан также противопоказан больным с обструкцией желчевыводящих путей.

Лекарственное взаимодействие

Нежелательно сочетание препаратов этой группы с препаратами калия и калийсберегающими диуретиками.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОНИЖАЮЩИХ ТОНУС СОСУДОВ

Выбор наиболее эффективного и безопасного препарата или сочетаний препаратов в основном определяют следующие факторы.

- Нозологическая форма заболевания.
- Состояние основных функций миокарда.
- Наличие сопутствующих заболеваний.
- Частота возникновения и выраженность побочных эффектов.
- Функциональное состояние органов выведения и метаболизма.

Выбор препаратов при артериальной гипертензии

Лечение вторичной артериальной гипертензии заключается прежде всего в терапии основного заболевания, ЛС с гипотензивным действием применяют для симптоматической терапии.

Тактика лечения эссенциальной артериальной гипертензии зависит от уровня АД и степени риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 12-32), при этом учитывают следующие факторы риска:

Таблица 12-32. Взаимосвязь между величиной АД, степенью риска сердечно-сосудистых осложнений и стратегией лечения артериальной гипертензии

АД, мм рт.ст.	Отсутствие факторов риска, заболеваний сердца и сосудов или поражения органов-мишеней	Наличие хотя бы одного фактора риска (кроме сахарного диабета). Отсутствие заболеваний сердца и сосудов или поражения органов-мишеней	Наличие заболевания сердца и сосудов, поражения органов-мишеней или сахарного диабета; наличие или отсутствие других факторов риска
Высокое нормальное (130–139/85–89)	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Медикаментозное лечение
1-я степень артериальной гипертензии (140–159/90–99)	Низкая степень риска развития осложнений. Изменение образа жизни (до 12 мес)	Умеренная степень риска развития осложнений. Изменение образа жизни (до 6 мес)	Высокая степень риска развития осложнений. Медикаментозное лечение
2-я степень артериальной гипертензии (160–179/100–109)	Умеренная степень риска развития осложнений. Медикаментозное лечение	Высокая степень риска развития осложнений. Медикаментозное лечение	Очень высокая степень риска развития осложнений. Медикаментозное лечение
3-я степень артериальной гипертензии (более 160/110)	Высокая степень риска развития осложнений. Медикаментозное лечение	Очень высокая степень риска развития осложнений. Медикаментозное лечение	Очень высокая степень риска развития осложнений. Медикаментозное лечение

- возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет);
- курение;
- содержание общего ХС (более 6,6 ммоль/л);
- сахарный диабет;
- преждевременное развитие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе.

Основная цель лечения — нормализация АД при отсутствии (или незначительных) нежелательных лекарственных реакций. При низкой степени риска развития осложнений лечение начинают с изме-

нения образа жизни больного и питания (что рекомендовано всем больным с артериальной гипертензией независимо от её тяжести). Необходимо по возможности устранить факторы риска. Если у больного с малой вероятностью развития осложнений эти мероприятия не приводят к нормализации АД в течение 6–12 мес, необходимо назначение ЛС. При наличии высокой степени риска развития осложнений артериальной гипертензии лекарственную терапию следует начать немедленно. Лечение начинают с назначения одного лекарственного препарата в минимальной суточной дозе (кроме больных с тяжёлой артериальной гипертензией, а также неэффективности предшествующей терапии). В дальнейшем одновременно следует добавлять не более одного нового ЛС. Применение новых препаратов следует начинать с низких доз, цель каждого очередного этапа лечения — снижение уровня АД на 5–10 мм рт.ст. Если АД не снижается до желаемого уровня, постепенно повышают дозу или присоединяют новое ЛС. Неэффективные ЛС и препараты, вызывающие нежелательные лекарственные реакции, следует отменить. На всех этапах лечения следует избегать водной нагрузки (назначают диету с низким содержанием поваренной соли, при необходимости — диуретики). Первый приём антигипертензивных препаратов следует производить сразу после пробуждения больного или после 4 ч утра (если больной проснулся раньше). Единых рекомендаций о том, с каких именно средств следует начинать лечение, не существует. Выбор ЛС зависит от возраста больного, пола и наличия сопутствующих заболеваний (табл. 12-33), наиболее часто назначают диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, а больным пожилого возраста — блокаторы медленных кальциевых каналов. При тяжёлом течении артериальной гипертензии и неэффективности монотерапии применяют следующие комбинации ЛС:

- диуретик с β-адреноблокатором;
- диуретик с ингибитором АПФ;
- блокатор медленных кальциевых каналов (дигидропиридинового ряда) с β-адреноблокатором;
- блокатор медленных кальциевых каналов с ингибитором АПФ;
- α_1-адреноблокатор с β-адреноблокатором;
- блокатор медленных кальциевых каналов с диуретиком и β-адреноблокатор с ингибитором АПФ (менее эффективны).

При гипертоническом кризе необходимо проведение неотложной терапии, так как резкое повышение диастолического давления создаёт угрозу нарушения мозгового кровообращения. Лечение этого

Таблица 12-33. Рекомендации ВОЗ (1999) при выборе ЛС для лечения артериальной гипертензии

Группа ЛС	Установленные показания	Возможные показания	Противопоказания	Возможные противопоказания
1	2	3	4	5
Диуретики	Хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, изолированная систолическая артериальная гипертензия	Сахарный диабет*, остеопороз	Подагра	Дислипидемия, почечная недостаточность
β-Адреноблокаторы	Стенокардия, перенесённый инфаркт миокарда, тахиаритмии	Хроническая сердечная недостаточность, беременность, сахарный диабет**, мигрень, предоперационная подготовка, гипертиреоз	Бронхиальная астма, обструктивные болезни лёгких, нарушение внутрисердечной проводимости	Дислипидемии, занятия спортом, заболевания периферических сосудов, депрессия, хроническая сердечная недостаточность
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Стенокардия, пожилой возраст, изолированная систолическая артериальная гипертензия	Заболевания периферических артерий, мигрень, тахиаритмии, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, вызванная приёмом цефалоспоринов, сахарный диабет с протеинурией	Нарушение проводимости	Хроническая сердечная недостаточность

Окончание табл. 12-33

1	2	3	4	5
Ингибиторы АПФ	Хроническая сердечная недостаточность, перенесённый инфаркт миокарда, сахарный диабет, нефропатия	Почечная недостаточность	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
α-Адреноблокаторы	Доброкачественная гипертрофия предстательной железы	Нарушение толерантности к глюкозе		Ортостатическая артериальная гипотензия
Антагонисты рецепторов типа 2 ангиотензина II	Непереносимость ингибиторов АПФ (кашель)	Хроническая сердечная недостаточность	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	

* Диуретики в высоких дозах могут повысить инсулинорезистентность, однако у больных сахарным диабетом приводят к снижению частоты заболеваний ССС.

** β-Адреноблокаторы способны маскировать симптомы гипогликемии, усугублять инсулинорезистентность, гиперлипидемию, однако эффективны для вторичной профилактики у больных, перенёсших инфаркт миокарда.

состояние следует начинать с сублингвального приёма нитроглицерина (0,5 мг) или клофелина (0,1–0,2 мг), или каптоприла (25–50 мг), или нифедипина (10–20 мг). Следует учитывать, что при сублингвальном применении клофелин, нифедипин или каптоприл могут вызвать резкое снижение АД и ухудшение мозгового кровообращения, особенно у пожилых больных. При недостаточной эффективности перечисленных ЛС или необходимости быстрого снижения АД (например, при отёке лёгких или возникновении при гипертоническом кризе приступа стенокардии) применяют в/в нитропруссид натрия (0,5–10 мкг/кг/мин), нитроглицерин (5–100 мкг/мин) или магния сульфат (5–10–20 мл 25% р-ра медленно). Для уменьшения ОЦК часто используют петлевые диуретики (например, фуросемид). При

гипертоническом кризе, развившемся на фоне почечной недостаточности, применяют ЛС, одновременно расширяющие сосуды, уменьшающие гиперволемию и усиливающие почечный кровоток (гидралазин, метилдопу). При лечении больных с гипертоническим кризом следует помнить, что быстрое снижение АД может провоцировать развитие недостаточности мозгового кровообращения или другие опасные осложнения.

Выбор препаратов при стенокардии напряжения

Основные задачи лечения стенокардии — купирование приступов стенокардии, предупреждение приступов стенокардии и безболевых эпизодов ишемии миокарда либо уменьшение их частоты и выраженности, вторичная профилактика ИБС и улучшение прогноза жизни, улучшение качества жизни.

- Для купирования приступов стенокардии применяют нитроглицерин (сублингвально), изосорбида динитрат (в виде спрея).
- Большинство лекарственных форм антиангинальных препаратов применяют для предупреждения приступов стенокардии и безболевых эпизодов ишемии миокарда. Некоторые препараты можно использовать как для профилактики приступов, так и лечения стенокардии.
- Для вторичной профилактики стенокардии и улучшения прогноза заболевания можно назначить β-адреноблокаторы и, возможно, верапамил. Доказанные сведения о роли нитратов во вторичной профилактике ИБС и значения их для прогноза жизни отсутствуют. Необходимо также по возможности устранить факторы, провоцирующие приступы стенокардии, например гипоксемию, тиреотоксикоз, анемию, инфекции, а также изменить образ жизни (избегать эмоциональных и физических перегрузок, ограничить потребление алкоголя, курение). Дополнительно необходимо воздействовать на факторы риска ИБС (при артериальной гипертензии — стабилизация показателей АД, при ожирении — снижение массы тела и коррекция нарушений липидного и углеводного обменов).
- Длительное лечение стенокардии предусматривает применение ацетилсалициловой кислоты и β-адреноблокаторов. Дополнительно (при неэффективности или непереносимости β-адреноблокаторов) можно назначить пролонгированные нитраты и/или блокаторы медленных кальциевых каналов (табл. 12-34.)

Таблица 12-34. Рекомендации по лечению стабильной стенокардии (Американский колледж кардиологов, Американская ассоциация сердца, 1999)

КЛАСС I. Полезность/эффективность вмешательства доказана или не вызывает сомнения у экспертов
1. Ацетилсалициловая кислота при отсутствии противопоказаний (80–325 мг/сут).
2. При отсутствии противопоказаний лечение начинают с β-адреноблокаторов как при наличии, так и при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе.
3. При наличии противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов лечение начинают с блокаторов медленных кальциевых каналов или длительно действующих нитратов.
4. Если терапия β-адреноблокаторами недостаточно эффективна, дополнительно назначают блокаторы медленных кальциевых каналов или нитраты.
5. Если β-адреноблокаторы вызывают выраженные нежелательные реакции, их заменяют блокаторами медленных кальциевых каналов или нитратами.
6. Нитроглицерин под язык или в виде спрея для купирования приступов стенокардии.
7. Гиполипидемическая терапия у больных ИБС при концентрации ХС ЛПНП 130 мг/дл и выше
КЛАСС II. Полезность/эффективность вмешательства убедительно не доказана или мнения экспертов неоднозначны
Класс IIа. Больше данных в пользу полезности/эффективности.
1. Клопидогрел при наличии абсолютных противопоказаний к назначению ацетилсалициловой кислоты.
2. Длительно действующие недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем) в качестве средств первого ряда вместо β-адреноблокаторов.
3. Гиполипидемическая терапия у больных ИБС при концентрации ХС ЛПНП 100–129 мг/дл.
Класс IIб. Данных, подтверждающих полезность/эффективность, недостаточно Применение варфарина в дополнение к ацетилсалициловой кислоте
КЛАСС III. Вмешательство неэффективно или бесполезно
Дипиридамол

Выбор препаратов при безболевых эпизодах ишемии миокарда

Тактика лечения зависит от результатов проб с физической нагрузкой, суточного мониторирования ЭКГ. При редких безболевых эпизодах ишемии миокарда и хорошей переносимости физических

нагрузок рекомендованы устранение основных факторов риска и уменьшение объёма физических нагрузок. При частых эпизодах, возникающих при средних и малых физических нагрузках, назначают антиангинальные средства (предпочтительно β-адреноблокаторы пролонгированного действия) под контролем состояния больного до и после физической нагрузки.

Выбор препаратов при инфаркте миокарда

Неотложная помощь при инфаркте миокарда направлена на устранение боли, восстановление коронарного кровотока, ограничение размеров области некроза, предупреждение ранних осложнений, прежде всего аритмий.

Тактика оказания помощи зависит от времени, прошедшего от начала болевого приступа. Лечение следует начинать с подачи кислорода через носовые катетеры. Назначают нитроглицерин (сублингвально), ацетилсалициловую кислоту (внутрь), а при сохранении болей — наркотические анальгетики. При обширном инфаркте передней стенки желудочка, сопутствующей артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, продолжающихся болях или усилении признаков ишемии миокарда применяют нитроглицерин или изосорбида динитрат в/в. При наличии показаний проводят фибринолитическую терапию.

В первые сутки необходимо ограничение двигательной активности, введение препаратов гепарина, внутривенная инфузия нитроглицерина в течение 24–48 ч (при отсутствии артериальной гипотензии и/или нарушений ЧСС), внутривенное введение β-адреноблокаторов (если ЧСС не менее 50 в минуту, систолическое АД не ниже 100 мм рт.ст., отсутствуют признаки АВ-блокады, отёка лёгких, бронхоспазма) под контролем АД и ЧСС, назначение ингибиторов АПФ (при отсутствии артериальной гипотензии). При наличии артериальной гипотензии или шока применяют препараты с положительным инотропным действием. Во время стационарного лечения необходим приём ацетилсалициловой кислоты, β-адреноблокатора, ингибитора АПФ.

Выбор препаратов при нестабильной стенокардии

Лечение зависит от тяжести состояния больного и наличия факторов риска развития инфаркта миокарда. Лечение нестабильной стенокардии проводят в условиях стационара. Быстродействующие

лекарственные формы нитратов назначают сублингвально или в/в. При болях, не купируемых нитратами в течение 20 мин, показано внутривенное введение наркотических анальгетиков. При отсутствии противопоказаний назначают β-адреноблокаторы сначала в/в с последующим переходом на приём поддерживающих доз внутрь (при высокой степени риска развития инфаркта миокарда) или сразу перорально. Ацетилсалициловую кислоту предпочтительно комбинировать с препаратом гепарина (под контролем частичного тромбопластинового времени). Дополнительное назначение блокаторов медленных кальциевых каналов показано при ишемии, рефрактерной к лечению β-адреноблокаторами, а также больным с вариантной стенокардией, артериальной гипертензией. Проведение тромболитической терапии не показано пациентам без острого подъёма сегмента ST.

При стабильных показателях гемодинамики и отсутствии признаков ишемии миокарда в течение 24 ч можно перейти на неинтенсивную медикаментозную терапию — лекарственные препараты назначают внутрь или трансдермально.

Выбор препаратов при хронической сердечной недостаточности

Современный подход к терапии хронической сердечной недостаточности предполагает как можно более раннее начало лечения. Только применяя ЛС до того, как сформировались тяжёлые и необратимые изменения структуры сердечной мышцы, можно предотвратить прогрессирование процесса. Поэтому современные руководства по клинической практике (Руководство Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации сердца, 2001) выделяют группу больных, у которых хроническая сердечная недостаточность отсутствует, но имеются факторы риска её развития: АГ, ИБС, сахарный диабет, наследственные факторы — кардиомиопатии у близких родственников. Другой группой, у которой необходимо проводить вторичную профилактику хронической сердечной недостаточности, являются больные со снижением насосной функции сердца при отсутствии клинических признаков заболевания. Больные из этих групп должны получать ингибиторы АПФ и β-адреноблокаторы, то есть ЛС, у которых имеется доказанное профилактическое действие по отношению к хронической сердечной недостаточности. Кроме того, все больные с хронической сердечной недостаточностью должны получать адекватное лечение основного заболевания.

Основные задачи лечения хронической сердечной недостаточности — уменьшение смертности больных, уменьшение количества и тяжести приступов острой сердечной недостаточности, ослабление клинических признаков заболевания. Наиболее эффективно применение ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов и спиронолактона (особенно их комбинация). Лечение дигоксином уменьшает частоту развития признаков декомпенсации, однако не доказано, что приводит к увеличению продолжительности жизни больных, нитраты ослабляют симптомы заболевания, уменьшают частоту декомпенсаций и увеличивают продолжительность жизни больных, однако по всем этим показателям значительно уступают ингибиторам АПФ и β-адреноблокаторам. Ещё менее эффективны блокаторы рецепторов типа 2 ангиотензина II и амлодипин.

Рекомендации по выбору ЛС в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности приведены в табл. 12-35.

Таблица 12-35. Рекомендации по выбору ЛС в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности

Наличие клинических проявлений	Функциональный класс	Группы ЛС
Нет	I	Ингибиторы АПФ (A). β-Адреноблокаторы* (A)
Есть	II–IIIa	Ингибиторы АПФ (A). β-Адреноблокаторы* (A). Диуретики (C). Дигоксин** (A)
Есть + одышка в покое в недавнем анамнезе	IIIb	Диуретики (C). Ингибиторы АПФ (A). Спиронолактон (A). β-Адреноблокаторы* (A). Дигоксин** (B)
Есть + одышка в покое	IV	

Примечания. (A) — рекомендации основаны на результатах рандомизированных, контролируемых исследований; (B) — рекомендации основаны на результатах контролируемых, но не рандомизированных исследований; (C) — рекомендации основаны на результатах клинических наблюдений.

*Метопролол, бисопролол, карведилол (при хронической недостаточности I класса показаны после перенесённого острого инфаркта миокарда).

**Не более 0,25 мг/сут.

Доказанная в клинических исследованиях эффективность ЛС при хронической сердечной недостаточности представлена в табл. 12-36.

Таблица 12-36. Эффективность ЛС при хронической сердечной недостаточности, доказанная в клинических исследованиях

ЛС	Стартовая доза, мг	Целевая доза	Уменьшение симптомов	Уменьшение количества декомпенсаций	Уменьшение смертности
Ингибиторы АПФ			+++	+++	+++
Каптоприл	6,25–12,5	50 мг 3 раза в день			
Эналаприл	2,5–5	10 мг 2 раза в день			
Лизиноприл	2,5–5	10–20 мг			
Рамиприл	1,25–2,5	5 мг 2 раза в день			
β-Адреноблокаторы			++	+++	+++
Карведилол	3,125–6,25	25 мг 2 раза в день			
Метопролол	12,5	100 мг			
Диуретики					
Спиронолактон	12,5–25	25 мг	++	+++	+++*
Фуросемид	20–40		+++	?	?
Буметанид	1–2		+++	?	?
Дигоксин	0,125	0,125 мг	+++	+++	0
Гидролазин/Изосорбида динитрат	25/10	100 мг 3 раза в день / 40 мг 4 раза в день	++	++	++
Блокаторы рецепторов типа 2 ангиотензина II			++	++	+
Лозартан	25	50 мг			
Кандесартан	4	16 мг			
Валсартан	80	160 мг			
Амлодипин	2,5–5	5 мг	++	++	0

Примечание. (+++) — значительное; (++) — умеренное; (+) — незначительное; (0) — отсутствует; (?) — сведения не обнаружены.
*Лишь при функциональных классах III–IV.

Лечение при декомпенсации хронической сердечной недостаточности включает применение высоких доз петлевых диуретиков, а при необходимости — гидролазина и препаратов с положительным инотропным действием (допамина). Терапию следует проводить в стационаре, а при наличии отёка лёгких и артериальной гипотензии — в отделении интенсивной терапии. Больным с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности не следует назначать β-адреноблокаторы (если он не принимал их ранее), а ингибиторы АПФ назначают осторожно и после предварительной отмены диуретиков.

Выбор препаратов при отёке лёгких

Лечение проводят в отделении интенсивной терапии. Лечебная тактика включает ингаляции кислорода, лечение основного заболевания. Всем больным показано назначение фуросемида (в/в), морфина (в/в) и нитроглицерина.

ГЛАВА 13

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

По современным представлениям все нарушения сердечного ритма могут быть разделены на аритмии, связанные с аномальным автоматизмом (например, эктопические тахикардии), и аритмии, связанные с нарушениями проведения (однонаправленные блокады и связанные с ними аритмии по механизму *re-entry*). Существуют также комбинированные аритмии (парасистолия). Поскольку возможности улучшения проводимости в миокарде фармакологическими средствами недостаточны, при лечении аритмий всех типов используют средства, замедляющие проводимость и угнетающие автоматизм.

Электрические свойства миокардиальных клеток характеризует потенциал действия (ПД). Последний определяется функционированием ионных каналов, пропускающих через мембрану кардиомиоцитов строго определённые ионы с определённой скоростью. При этом ионный канал может находиться в трёх состояниях: активации (готовность пропускать ион), инактивации (канал в данный момент проводит ион и закрыт для приёма нового иона) и покоя (восстановление после окончания проведения иона).

Характеристика ионных токов в различные фазы ПД.

- Фаза 0 — быстрая деполяризация клеточной мембраны, связанная с быстрым входящим током ионов натрия через натриевые каналы.
- Фаза 1 — короткий начальный период реполяризации, вызванный в основном выходящим из клетки током ионов калия.
- Фаза 2 — период медленной реполяризации, обусловленный в основном медленным движением ионов кальция внутрь клетки через кальциевые каналы.
- Фаза 3 — период быстрой реполяризации, во время которой ионы калия перемещаются из клетки.
- Фаза 4 — полная реполяризация, или потенциал покоя. Во время этой фазы ионы калия поступают внутрь клетки, а ионы натрия и кальция перемещаются из клетки.

ПД значительно отличается в различных отделах миокарда и проводящей системе сердца, так как обусловлен разными ионными потоками. В синусовом и АВ-узле амплитуда ПД обусловлена в основном вхождением кальция в клетку по медленным ионным каналам, а в остальных отделах проводящей системы сердца и кардиомиоцитах — быстрым входящим током ионов натрия по натриевым каналам.

Классификация

Антиаритмические препараты подразделяют на 4 класса.

- I класс — мембраностабилизирующие препараты (блокаторы быстрых натриевых каналов).
  - Ia — удлиняющие реполяризацию (хинидин, прокаинамид, аймалин).
  - Ib — укорачивающие реполяризацию (лидокаин, тримекаин, мексилетин).
  - Ic — практически не влияющие на реполяризацию (пропафенон, морацизин, этацизин, аллапинин).
- II класс — β-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол, надолол).
- III класс — средства, удлиняющие реполяризацию и действующие на калиевые каналы (амиодарон, соталол, бретилия тозилат, нибентан).
- IV класс — блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем).

Некоторые ЛС не входят в представленную классификацию, но обладают антиаритмическими свойствами.

- м-Холиноблокаторы (атропин, препараты красавки) используют для увеличения ЧСС при брадикардиях, особенно связанных с вегетативной дисфункцией синусового узла.
- Сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин) применяют для уменьшения ЧСС.
- Электролиты (препараты калия, магния для парентерального и перорального применения).
- Трифосаденин, аденозин.
- Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, хинаприл, лизиноприл) эффективны при желудочковых нарушениях ритма.

Основные фармакодинамические параметры антиаритмических препаратов представлены в табл. 13-1, 13-2, 13-3.

Таблица 13-1. Основные фармакодинамические параметры антиаритмических препаратов

МНН	Гемодинамические эффекты				Влияние на электрофизиологические параметры	Аритмогенез, %
	сократимость	АД	ударный объём крови	ОПСС		
Хинидин	––	–	–	–	Снижение фазы 0, удлинение ПД, рефрактерного периода, *P–Q*, *QRS*, *Q–T*	15,4
Прокаинамид	–	––	–	––	То же	9,1
Лидокаин	0	0	0	0	Снижение фазы 0, укорочение ПД	Редко
Мексилетин	0	0	0	0	Снижение фазы 0	7,6
Морацизин	–	–	–	–	Уменьшение фазы 0	5,0
Этацизин	––	–	–	–	Уменьшение фазы 0, удлинение *P–Q* и *QRS*	
Пропафенон	––	–	–	+	Угнетение синусового узла, удлинение *QRS* и *Q–T*	10,0
β-Адреноблокаторы	–––	–	––	+	Угнетение синусового узла, увеличение рефрактерного периода, уменьшение скорости деполяризации	12,6
Амиодарон	–	– 0	?	?	Удлинение ПД, рефрактерного периода, *Q–T*	8,0
Верапамил	–	––	–	––	Укорочение фазы 2, удлинение фазы 4, ПД	Редко

Примечание. (+) — умеренное положительное влияние; (0) — влияние отсутствует; (–) — умеренное отрицательное влияние; (––) — выраженное отрицательное влияние; (–––) — очень сильное отрицательное влияние; (?) — сведения не обнаружены.

Таблица 13-2. Клинико-фармакологические свойства антиаритмических препаратов

МНН	Влияние на ЧСС (синусовый узел)	Влияние на рефрактерный период предсердно-желудочкового узла	Интервал *P–R*	Ширина комплекса *QRS*	Интервал *Q–T*	Эффективность при аритмиях		$T_{1/2}$
						наджелудочковых	желудочковых	
Амиодарон	↑ ↓[1]	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑↑	+++	+++	Недели
Бретилия тозилат	↑↓[2]	↑↓	0	0	0	0	+	4 ч
Лидокаин	Нет[1]	Нет	0	0	0	Нет[6]	+++	1 ч
Мексилетин	Нет[1]	Нет	0	0	0	Нет[5]	+++	12 ч
Морацизин	Нет	Нет	↑	↑↑	0	Нет	+++	2–6 ч[5]
Прокаинамид	↓[1]	↑↓[3]	↑↓[3]	↑↑	↑↑	+	+++	3–4 ч
Пропафенон	0	↑	↑	↑↑↑	0	+	+++	7 ч
Пропранолол	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	8 ч
Хинидин	↑↓[1,3]	↑↓[3]	↑↓[3]	↑↑	↑↑	+	+++	6 ч
Соталол	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++	7 ч

Примечания. (↑) — увеличение, (↓) — уменьшение, (0) — не влияет.

[1] Может угнетать поражённый синусовый узел.

[2] Начальная стимуляция высвобождающимся эндогенным норадреналином с последующим угнетением.

[3] Антихолинергический эффект и прямое депрессивное действие.

[4] Особенности при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта.

[5] $T_{1/2}$ активных метаболитов значительно больше.

[6] Может быть эффективным при предсердных аритмиях, вызванных сердечными гликозидами.

Таблица 13-3. Фармакокинетические параметры антиаритмических препаратов

МНН	Количество активных метаболитов	Терапевтическая концентрация в плазме крови, мкг/мл	Биодоступность, %	$T_{1/2}$	Связывание с белками, %	Выведение почками, %
Хинидин	3	2–5	70–90	4–6 ч	70–95	25
Прокаинамид	1	4–10	75–85	2–7 ч	15	40–60
Морацизин	14	—	38–50	0,7–4,1 ч	1–2	—
Этацизин	—	0,5–0,2	40	2,0–2,5 ч	—	—
Лидокаин	3	2–6	20–30	1–3 ч	50	5
Мексилетин	8	0,5–2,0	80–90	5–12 ч	50	10
Фенитоин	0	10–18	70–96	10–40 ч	85–95	5–10
Пропафенон	1	—	20–40	4–5 ч	90–95	20–40
Пропранолол	3	0,05–0,1	30–50	3–6 ч	93–99	Менее 90
Амиодарон	1	1–2,5	20–80	10–90 дней	90	—
Соталол	0	—	80–100	7–15	0	80–90
Верапамил	12	100–300 нг/мл	34	4–7	90	80

Класс I – мембраностабилизирующие препараты

Мембраностабилизирующие препараты — основная группа ЛС для лечения нарушений сердечного ритма. Первое описание антиаритмического эффекта хинина (предшественника хинидина) принадлежит Венкебаху (1875), хотя антиаритмические свойства хинина известны с середины XVIII века.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Большинство ЛС I класса уменьшает скорость нарастания ПД, не влияет на потенциал покоя, удлиняет рефрактерный период и подавляет аномальную эктопическую активность. Основной механизм действия — селективное блокирование натриевых каналов. Это приво-

дит к снижению максимальной скорости деполяризации и удлинению рефрактерного периода предсердий и желудочков, невосприимчивости миокарда к эктопическим водителям ритма или прерыванию волны повторного входа возбуждения.

Исследования с применением техники фиксации потенциала позволили разделить антиаритмические препараты I класса на действующие преимущественно на активированные каналы (хинидин) и инактивированные каналы (лидокаин, мексилетин). Препараты первой подгруппы увеличивают длительность ПД, а второй — уменьшают.

Препараты I класса разделяют также по скорости восстановления чувствительности натриевых каналов. После введения лидокаина и мексилетина происходит быстрое восстановление чувствительности канала, поэтому они более эффективны при быстрых аритмиях (желудочковой экстрасистолии с коротким интервалом сцепления, частых пароксизмах желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков), хинидиноподобные препараты, наоборот, лучше применять при медленных аритмиях.

Таким образом, несмотря на то, что все антиаритмические препараты I класса имеют принципиально общий механизм действия (блокада быстрых натриевых каналов), они различаются между собой выраженностью влияния на ПД и рефрактерный период, что и лежит в основе их подразделения на подклассы: ЛС Ia класса умеренно удлиняют ПД и рефрактерный период, Ib класса не влияют на ПД или укорачивают его, Ic класса не влияют на рефрактерный период и замедляют проведение.

Кроме того, препараты I класса могут уменьшать вход ионов кальция внутрь клетки и выход ионов калия из клетки (местноанестезирующие средства).

Антихолинергическими свойствами обладают препараты Ia и некоторые препараты Ic класса. Эти эффекты наиболее выражены у хинидина, что следует учитывать при его назначении больным с глаукомой или аденомой предстательной железы. Ваголитический эффект отмечен также у этмозина, этацизина, аллапинина.

Хинидин оказывает также α_1- и α_2-адреноблокирующее действие.

Большинство антиаритмических препаратов Ia класса также снижает возбудимость миокарда вследствие снижения амплитуды ПД и увеличения порогового потенциала, а также удлинения эффективного рефрактерного периода (в предсердиях на 50%, в желудочках на 10%). Наиболее выраженным действием обладает хинидин.

Антиаритмические препараты Ia класса также угнетают проводимость вследствие удлинения ПД. Препараты Ib класса практически не влияют на проводимость, так как не изменяют ПД (а лидокаин укорачивает его). Препараты Ic класса оказывают разнонаправленное действие на ПД и рефрактерный период; способность значительно угнетать проводимость ограничивает их применение, так как возможны тяжёлые аритмогенные реакции.

Таким образом, при нарушениях сердечного ритма на фоне замедления проводимости предпочтительно применение препаратов Ib класса.

Многие антиаритмические препараты вызывают снижение сократимости, особенно при парентеральном введении или передозировке, а также у больных с застойной сердечной недостаточностью. К препаратам, значительно угнетающим сократимость, можно отнести хинидин (при парентеральном введении) и пропафенон. Лидокаин и большинство препаратов Ib класса практически не влияют на сократимость. Следовательно, при наличии у больного застойной сердечной недостаточности опасно применять большинство препаратов Ia и Ic классов.

Несмотря на антихолинергические свойства, препараты Ia класса могут уменьшать автоматизм за счёт снижения скорости медленной диастолической деполяризации пейсмекерных клеток. Таким образом, у препаратов Ia и Ic классов во влиянии на синусовый узел сочетаются прямое (угнетающее) и непрямое (ваголитическое) действия. Следует отметить, что при исходной дисфункции синусового узла, как правило, более ярко проявляется прямое (угнетающее) на него действие. Больным с дисфункцией синусового узла не следует назначать мексилетин.

Препараты Ia класса увеличивают ЧСС вследствие ваголитического действия, а также рефлекторного усиления симпатического влияния в ответ на снижение АД. ОПСС может снижаться вследствие прямого действия на ГМК сосудов (хинидин, прокаинамид) или значительно повышаться (пропафенон). При применении некоторых препаратов (например, прокаинамида, хинидина, этацизина, пропафенона) возможно снижение систолического и диастолического давления, что связано как с уменьшением ОПСС, так и с прямым отрицательным инотропным действием. Практически не влияют на АД препараты Ib класса.

Наиболее характерные изменения на ЭКГ при назначении антиаритмических препаратов I класса представлены в табл. 13-4. При

Таблица 13-4. Влияние некоторых антиаритмиков I класса на интервалы ЭКГ

МНН	Влияние на *P–Q*	Влияние на *QRS*	Влияние на *Q–T*	Влияние на *S–T*
Хинидин	++	++	++	–
Прокаинамид	+	+++	++	–
Лидокаин	0	–0	––	0
Этацизин	+++	++	0	0

Примечание. (+) — умеренное увеличение, удлинение; (++) — выраженное удлинение; (+++) — чрезмерное удлинение; (–) — умеренное укорочение, снижение; (––) — выраженное укорочение.

применении антиаритмических препаратов Ia и Ic классов указанные изменения закономерны; допустимым считают удлинение *QRS* на 25% и *Q–T* до 30% исходных значений (с учётом ЧСС).

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры антиаритмических препаратов представлены в табл. 13-3.

Прокаинамид образует метаболит N-ацетилновокаинамид, обладающий выраженной противоаритмической активностью и метаболизируемый в 2–3 раза дольше прокаинамида.

У мексилетина выделено 8 метаболитов, 2 из них обладают антиаритмической активностью. Следует отметить, что мексилетин выделяется почками и реабсорбируется преимущественно при щелочной реакции мочи, а его метаболиты активно реабсорбируются при любых значениях pH мочи.

Ряд препаратов (лидокаин, прокаинамид, морацизин, этацизин) обладает низкой биодоступностью в связи с выраженным эффектом первого прохождения. Поэтому лидокаин и прокаинамид применяют в основном парентерально, а доза морацизина и этацизина значительно выше при приёме внутрь, чем при введении парентерально. Высокая биодоступность характерна для хинидина, мексилетина, фенитоина.

В наибольшей степени связываются с белками крови хинидин, фенитоин и пропафенон. Это необходимо учитывать при комбинации этих препаратов с другими ЛС (например, хинидин может значительно повышать концентрацию дигитоксина в плазме крови).

Лидокаин имеет короткий $T_{1/2}$. Большинство препаратов необходимо принимать с интервалом 6–8 ч. Препараты с большим $T_{1/2}$

(например, мексилетин) применяют с более длительными интервалами. Созданы пролонгированные формы хинидина с $T_{1/2}$ приблизительно 10 ч; их можно назначать 2 раза в сутки.

Пища замедляет всасывание и тем самым уменьшает скорость нарастания и максимальное значение концентрации хинидина в крови.

Многие препараты (например, прокаинамид) в большей степени выделяются с мочой, чем с жёлчью, поэтому при ХПН необходима коррекция их дозы. При изменении pH мочи значительно меняется скорость выведения хинидина, являющегося основанием: при pH ниже 6,0 средняя концентрация хинидина в суточной моче равна 115,84 мкг/мл, при pH выше 7,5 — 13,8 мкг/мл.

Показания и режим дозирования

Препараты Ia класса можно применять при наджелудочковых и желудочковых аритмиях различного генеза. Однако они наиболее эффективны при лечении наджелудочковых аритмий. Так, хинидин купирует мерцательную аритмию более чем у 80% больных (даже при большой длительности заболевания). Антиаритмический эффект хинидина развивается, как правило, при применении насыщающих доз, а нормальный ритм восстанавливается обычно не раньше чем на 2-е сутки лечения. Поэтому для оказания неотложной помощи при приступе мерцательной аритмии более показано парентеральное введение других препаратов Ia класса (новокаинамида). При пароксизмальных тахикардиях применять эти препараты следует с осторожностью, учитывая их холиноблокирующий эффект (в этих случаях можно их сочетать с препаратами других классов). Холиноблокирующая активность определяет также необходимость осторожного применения препаратов Ia класса при лечении больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта. Следует принимать во внимание отрицательный инотропный эффект этих препаратов при лечении аритмий у больных с острым инфарктом миокарда.

Препараты Ib класса наиболее эффективны при желудочковых аритмиях. Лидокаин считают высокоэффективным и малотоксичным препаратом, к тому же он практически не влияет на сократимость миокарда и тонус сосудов. В связи с низкой биодоступностью и коротким $T_{1/2}$ препарат необходимо вводить парентерально (часто в/в капельно). Триметин практически по антиаритмической активности не отличается от лидокаина, однако значительно хуже переносится. Мексилетин и фенитоин отличаются от остальных препаратов Ib клас-

са тем, что их можно применять как парентерально, так и внутрь, однако они чаще, чем лидокаин, вызывают побочные эффекты. При желудочковой экстрасистолии, связанной с интоксикацией сердечными гликозидами, препарат выбора — фенитоин, применение остальных антиаритмических препаратов до устранения симптомов интоксикации неэффективно и небезопасно.

Препараты Ic класса высокоэффективны при различных видах нарушений сердечного ритма. Так, этацизин купирует желудочковую экстрасистолию более чем у 70% больных, а эффективность других препаратов этой группы может достигать 80–90%. Однако препараты Ic класса вызывают много побочных эффектов, в том числе аритмогенные реакции (часто). Несмотря на высокую антиаритмическую эффективность, препараты Ic класса не предотвращают фатальных желудочковых пароксизмальных тахиаритмий и не увеличивают продолжительность жизни пациентов.

Режим дозирования антиаритмических ЛС I класса представлены в табл. 13-5.

Таблица 13-5. Режим дозирования антиаритмических лекарственных средств I класса

МНН	Разовая доза, мг		Суточная доза, мг		Интервал между приёмами, ч
	средняя	высшая	средняя	высшая	
Хинидин	0,2–0,4	0,4–0,6	1,6	4,0	6
Прокаинамид					
внутрь	0,25	0,5	3,0	4,0	6
в/в	0,5–0,8	0,0	2,0	3,0	–
Аймалин в/в	50	50	150	200	–
Лидокаин					
в/в	80	120			Постоянная инфузия со скоростью 1–1,5 мг/кг/мин
в/м	300	400			6
Морацизин	100	200	300	600–1000	3–4
Этацизин	50	100	150	300	2–3
Мексилетин внутрь	200	200	400	1200	2–6
Пропафенон внутрь	150	300	450	900	3

Побочные эффекты и противопоказания

Для препаратов Ia класса наиболее характерны диспептические расстройства, например тошнота, расстройство стула, снижение аппетита (чаще при применении хинидина, реже — прокаинамида, мексилетина). Возможно развитие нейротоксического действия (головная боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами), а также аллергических реакций. Перед началом приёма хинидина следует провести пробу на переносимость в связи с возможностью идиосинкразии. Прокаинамид может вызвать синдром, напоминающий СКВ, и агранулоцитоз.

Побочные эффекты препаратов Ib класса часто возникают в виде головокружения, головной боли, редко — судорожного синдрома.

Побочные действия препаратов Ic класса аналогичны таковым препаратов классов Ia и Ib; часто развиваются аритмогенные реакции.

Противопоказания к назначению антиаритмических ЛС I класса — сердечная недостаточность IIБ–III степеней, кардиогенный шок, коллапс, АВ-блокада II степени, аритмии, связанные с интоксикацией сердечными гликозидами. Антиаритмические препараты Ia и Ic классов не назначают больным с нарушением внутрижелудочковой проводимости (*QRS* >0,12 с). Необходимо осторожно назначать эти препараты при синдромах слабости синусового узла, Вольфа–Паркинсона–Уайта. Препараты Ia класса не назначают больным с удлинённым интервалом *Q–T*. Поскольку большинство препаратов метаболизируется в печени, их не следует назначать при печёночной недостаточности.

Лекарственное взаимодействие

Следует избегать одновременного назначения антиаритмических препаратов, относящихся к одному классу.

Комбинации препаратов Ia класса с β-адреноблокаторами широко используются, особенно для купирования и профилактики мерцания предсердий или пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, в том числе и у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта. Эффективны также комбинации β-адреноблокаторов с препаратами Ib класса.

Потенциально опасным следует признать сочетание хинидина с амиодароном из-за однонаправленного действия на электрическую активность мембраны кардиомиоцитов. В то же время сочетание мексилетина с амиодароном высокоэффективно.

Класс II – бета-адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы оказывают антиаритмическое действие вследствие блокады соответствующих рецепторов. β-Адреноблокаторы вызывают отрицательные хроно-, батмо-, ино- и дромотропный эффекты. Они угнетают автоматизм синусового узла, подавляют эктопические очаги в предсердиях, предсердно-желудочковом соединении и (в меньшей степени) в желудочках, снижают скорость проведения возбуждения, увеличивают соотношение между длительностью рефрактерного периода и сердечного цикла. Препараты этой группы угнетают проведение импульсов через предсердно-желудочковое соединение и по пучку Кента преимущественно в антеградном и в незначительной степени в ретроградном направлениях. Многие β-адреноблокаторы оказывают мембраностабилизирующее действие, но лишь при достижении концентраций в крови, во много раз превышающих среднетерапевтические.

Антиаритмическое действие β-адреноблокаторов связано с изменением фазы 4 ПД, особенно в пейсмекерных клетках (пропранолол), и торможением выхода K^+ из кардиомиоцитов (соталол). Кроме того, β-адреноблокаторы могут блокировать потенциалозависимые медленные кальциевые каналы.

Антиаритмический эффект препараты вызывают в меньших дозах, чем антиангинальный и гипотензивный эффекты. Отмечено, что антиаритмическое действие β-адреноблокаторов при лечении мерцательной аритмии и синусовой тахикардии не возрастает при увеличении их дозы в 2 раза по сравнению с первоначальной.

Наиболее выраженный антиаритмический клинический эффект отмечен при назначении β-адреноблокаторов без внутренней адреномиметической активности. Учитывая отрицательные хроно-, ино- и дромотропный эффекты препаратов, при их сочетании с другими антиаритмическими ЛС необходима особая осторожность.

В качестве антиаритмических средств β-адреноблокаторы назначают при синусовой тахикардии любого генеза (кроме тахикардии при интоксикации сердечными гликозидами), пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, пароксизмальной мерцательной аритмии (в комбинации с сердечными гликозидами), синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта. Препараты менее эффективны при желудочковой экстрасистолии. Однако при наличии желудочковых экстрасистол в период восстановления после острого инфаркта миокарда β-адреноблокаторы могут предупредить внезапную смерть больного от нару-

шения сердечного ритма. Таким образом, они значительно снижают риск смерти у больных после инфаркта миокарда.

β-Адреноблокаторы — препараты выбора при аритмиях, провоцируемых физическими нагрузками. Способность β-адреноблокаторов укорачивать интервал $Q–T$ позволяет применять их при синдромах удлинённого $Q–T$ (врождённые синдромы Романо–Уорда и Эрвела–Ланге–Нильсена).

Класс III – ингибиторы реполяризации

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Антиаритмические препараты III класса удлиняют ПД и, как и препараты I класса, увеличивают рефрактерный период в предсердиях, желудочках, пучке Гиса, волокнах Пуркинье. Кроме того, эти препараты оказывают антиадренергическое и мембраностабилизирующее действия. Эта группа препаратов включает амиодарон, соталол, бретилия тозилат, нибентан.

- Амиодарон вызывает выраженное уменьшение амплитуды ПД и скорости спонтанной диастолической деполяризации пейсмекерных клеток. Препарат практически не влияет на скорость деполяризации (фазу 0) других (непейсмекерных) клеток, в основном только удлиняя продолжительность ПД и рефрактерные периоды предсердий и желудочков. При постоянном применении мембраностабилизирующий эффект препарата менее выражен. Выявлено также влияние больших доз амиодарона на быстрые натриевые и медленные кальциевые каналы. Важной особенностью амиодарона считают его антиангинальный эффект, связанный с неконкурентной блокадой α- и β-адренорецепторов. Ещё одна особенность амиодарона — его влияние на обмен тиреоидных гормонов. Препарат ингибирует превращение тетрайодтиронина в трийодтиронин (блокада тироксин дейодиназы) и препятствует захвату этих гормонов кардиомиоцитами и гепатоцитами. Всё это ослабляет стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на миокард, хотя в ряде случаев недостаток трийодтиронина приводит к его гиперпродукции и тиреотоксикозу. При пероральном приёме амиодарон практически не влияет на центральную гемодинамику и сократительную способность миокарда, хотя вследствие развившейся брадикардии и сни-

жения ОПСС возможно увеличение минутного объёма. При парентеральном введении, напротив, возможен умеренный отрицательный инотропный эффект.

- Соталол обладает выраженным β-адреноблокирующим действием, однако, в отличие от истинных β-адреноблокаторов, удлиняет ПД кардиомиоцитов. Поэтому он вызывает как угнетение предсердно-желудочковой проводимости и снижение ЧСС (характерны для β-адреноблокаторов), так и удлинение рефрактерных периодов в предсердиях, желудочках, проводящей системе (характерны для антиаритмических препаратов III класса). Соталол подобно β-адреноблокаторам оказывает выраженное антиангинальное действие, а также умеренно угнетает сократимость миокарда.
- Бретилия тозилат подобно амиодарону оказывает антиадренергическое действие и удлиняет ПД кардиомиоцитов (прежде всего в желудочках). Антиадренергические эффекты препарата связаны с уменьшением выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний и таким образом влияния нейромедиатора на адренорецепторы.

Фармакокинетика

Фармакокинетика амиодарона может быть представлена двумя фазами: фазой распределения и выведения препарата из крови и фазой распределения и выведения из жировой ткани, в которой он может накапливаться. В первой фазе возможно как сравнительно быстрое накопление препарата (3–10 дней), так и сравнительно быстрое его выведение. Однако полное антиаритмическое действие препарата регистрируют обычно через 2–3 нед даже при применении нагрузочных доз. Препарат медленно выводится из организма; $T_{1/2}$ равен 30–110 сут (в среднем около 50 сут). Учитывая, что амиодарон в значительной степени накапливается в жировых тканях, нет строгой корреляции между его концентрацией в плазме крови и антиаритмическим эффектом. Амиодарон связывается с белками крови более чем на 95%, что следует учитывать при его комбинации с другими ЛС, интенсивно связывающимися с белками плазмы крови, например хинидином, дигоксином, прокаинамидом. Амиодарон в основном выводится с жёлчью, поэтому при заболеваниях почек не накапливается в организме, а при интоксикации им гемосорбция малоэффективна.

В отличие от амиодарона, соталол не метаболизируется в печени, не связывается с белками и преимущественно выводится почками.

Поэтому при передозировке возможно применение гемодиализа. При ХПН необходимо значительное снижение дозы и кратности назначения соталола (при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин каждую последующую дозу назначают через 36–48 ч).

Показатели фармакокинетики амиодарона и соталола приведены в табл. 13-6.

Таблица 13-6. Фармакокинетические показатели антиаритмических препаратов III класса

Показатель	Амиодарон	Соталол
Биодоступность, %	40–45	90–100
Связь с белками, %	97–99	0
Объём распределения, л/кг	66	1,5–2,5
Активные метаболиты	Есть	Нет
Почечный клиренс, %	0	80–90
$T_{1/2}$, ч	30 дней	15

Показания и режим дозирования

Учитывая, что амиодарон удлиняет рефрактерный период предсердий и желудочков, его применяют при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. Доказана высокая эффективность препарата для профилактики приступов пароксизмальной мерцательной аритмии. Амиодарон применяют также как эффективное средство для профилактики и лечения пароксизмальных аритмий при синдроме преждевременного возбуждения желудочков (синдромы Вольфа–Паркинсона–Уайта, Клерка–Леви–Кристеско). Основное показание к применению амиодарона — профилактика желудочковых тахиаритмий у больных с высоким риском внезапной смерти. В связи с антиангинальной активностью и отсутствием существенного неблагоприятного влияния на сократимость миокарда амиодарон широко используют при лечении ИБС, особенно при сопутствующих нарушениях сердечного ритма или сердечной недостаточности. У больных с аритмиями в стадии восстановления после инфаркта миокарда амиодарон может предотвратить внезапную смерть от нарушения сердечного ритма. Насыщающие дозы амиодарона обычно составляют 600–800 мг/сут (редко до 1200 мг/сут) в течение 3–5 дней, затем дозу препарата постепенно снижают. Обычная поддерживающая доза 200–

400 мг/сут. Учитывая выраженную способность препарата к кумуляции, как правило, назначают прерывистую схему приёма, например в течение 5 дней в неделю или через день.

Соталол также эффективен при наджелудочковых аритмиях. В связи с более выраженной, чем у амиодарона, β-адреноблокирующей активностью соталол применяют у больных с сопутствующей артериальной гипертензией и ИБС. Соталол вводят в вену струйно по 1–1,5 мг/кг (не более 2 мг/кг) и внутрь по 100–600 мг/сут.

Бретилия тозилат в настоящее время не находит широкого применения из-за относительно высокой частоты побочных эффектов (чаще всего выраженного снижения АД). В основном препарат применяют при опасных для жизни желудочковых аритмиях для премедикации перед дефибрилляцией или при неэффективности других антиаритмических препаратов.

Побочные эффекты и противопоказания

В остром лекарственном тесте препараты III класса могут вызвать угнетение автоматизма синусового узла и АВ-проводимости вплоть до блокады. В связи с удлинением интервала $Q–T$ иногда развиваются тяжёлые аритмогенные реакции (пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт»).

При длительном лечении амиодароном побочные эффекты связаны с накоплением препарата в различных органах и тканях или с постепенным формированием местных аутоиммунных реакций (окрашивание роговиц, гиперпигментация кожи, очаговый лёгочный фиброз). Наиболее серьёзны осложнения со стороны лёгких, возникающие у 2–7% больных (при приёме в течение 1 года или более — у 10–15%). Препарат может спровоцировать развитие как гипер-, так и гипотиреоза (обычно у больных с нарушением функций щитовидной железы). Следует отметить, что при приёме в низких дозах он сравнительно редко вызывает серьёзные побочные реакции.

Побочные эффекты соталола такие же, как у других β-адреноблокаторов, например брадикардия, астенический синдром, одышка, повышенная утомляемость.

Противопоказания к назначению антиаритмических ЛС III класса — хроническая сердечная недостаточность IIБ–III степеней, кардиогенный шок, коллапс, АВ-блокады II–III степеней, аритмии, связанные с интоксикацией сердечными гликозидами, синдром слабости синусового узла. Назначение амиодарона при удлинённом

интервале $Q-T$ может привести к неблагоприятным последствиям. Непредсказуемость изменения функций щитовидной железы при приёме амиодарона ограничивает его применение у больных с клинически значимой патологией щитовидной железы. Противопоказания для приёма соталола те же, что и для других β-адреноблокаторов.

Лекарственное взаимодействие

Амиодарон может значительно повышать концентрацию сердечных гликозидов и некоторых других препаратов в плазме крови, поэтому назначать его больным, принимающим сердечные гликозиды, хинидин и прокаинамид, следует с осторожностью.

Соталол не конкурирует с другими препаратами за связь с белком.

Все препараты III класса при назначении одновременно с блокаторами кальциевых каналов или β-адреноблокаторами могут вызвать АВ-блокаду и угнетение сократимости.

Класс IV – блокаторы медленных кальциевых каналов

Из большой группы препаратов, блокирующих медленные кальциевые каналы, при аритмиях обычно применяют верапамил, реже дилтиазем. Эти ЛС угнетают автоматизм синусового узла и АВ-проводимость, так как спонтанная диастолическая деполяризация клеток синусового узла и проводимость по верхней и средней частям предсердно-желудочкового узла обусловлены в основном движением ионов кальция. При патологических состояниях, когда угнетается натриевый ток (ишемии), кальциевый ток может стать ведущим и в других клетках миокарда.

Показания и режим дозирования

Верапамил и (в меньшей степени) дилтиазем применяют при лечении наджелудочковых нарушений сердечного ритма (экстрасистолии, мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии).

Верапамил более чем в 85% случаев купирует приступ пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, а после купирования его можно применять для профилактики приступов.

При синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта и сопутствующих пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях препараты этого класса применяют только при ортодромных тахикардиях (когда волна возбуждения проходит по предсердно-желудочковому соединению в обычном направлении, при наличии неуширенных комплексов на ЭКГ). При мерцательной аритмии верапамил редко купирует пароксизмы тахикардии, но может снижать ЧСС.

Для купирования приступа наджелудочковой тахикардии верапамил обычно вводят в дозе 5–10 мг (редко 20 мг) в изотоническом растворе натрия хлорида в/в медленно. В неотложной ситуации верапамил можно ввести в вену и без разведения в изотоническом растворе натрия хлорида, однако при этом чаще возникают такие осложнения, как острая артериальная гипотензия.

Внутрь верапамил назначают до 300 мг в сутки.

Побочные эффекты и противопоказания

При применении антиаритмических препаратов IV класса могут развиться синоатриальная или АВ-блокада и замедление проводимости в каком-либо отделе проводящей системы предсердий. Следует соблюдать особую осторожность при сочетании препаратов этой группы с β-адреноблокаторами, а также у больных с антидромными наджелудочковыми тахикардиями при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта.

Основные противопоказания — выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, тяжёлая сердечная недостаточность. В связи с возможным усилением тахикардии следует соблюдать осторожность при назначении препаратов больным с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта и антидромной пароксизмальной тахикардией или мерцательной аритмией (когда волна возбуждения проводится по предсердно-желудочковому соединению в ретроградном направлении).

Выбор антиаритмического препарата

Выбор антиаритмического препарата остаётся трудной и до сих пор до конца не решённой задачей. В ряде случаев возникает необходимость в комбинировании антиаритмических ЛС различных классов (табл. 13-7).

Таблица 13-7. Эффективность и безопасность комбинированного назначения антиаритмических препаратов

Класс	Ia	Ib	Ic	II	III	IV
Ia	0	+	–	++	–	+
Ib	+	0	–	++	+	?
Ic	–	?	–	++	–	?
II	+	+	+	0	–	+
III	–	+	–	–	–	–
IV	+	?	?	+	–	+

Примечание. (++) — комбинация высокоэффективна; (+) — комбинация эффективна; (0) — комбинация неэффективна; (–) — комбинация потенциально опасна; (?) — комбинация недостаточно изучена.

С нашей точки зрения, можно предложить несколько принципиальных подходов к выбору антиаритмического препарата.

1. Выбор препарата с учётом его максимальной эффективности при данной форме аритмии. При некоторых формах аритмий отдельные препараты эффективны более чем у 80% больных (средняя эффективность антиаритмических препаратов обычно не превышает 50%):

- при пароксизмальной наджелудочковой АВ-тахикардии — верапамил или трифосаденин;
- при желудочковой экстрасистолии — препараты класса Ic;
- при идиопатической пароксизмальной желудочковой тахикардии (без органических поражений сердца), проявляющейся при ЭКГ в виде блокады правой ветви пучка Гиса и резкого отклонения электрической оси влево — верапамил.

Некоторые препараты также достаточно эффективны (например, хинидин при купировании мерцания предсердий), однако их эффективность ниже, чем у приведённых выше.

2. Выбор препарата на основе патогенеза аритмии. В 1990 г. рабочей группой по аритмиям Европейского общества кардиологов была предложена схема выбора антиаритмического препарата, получившая название «Сицилианский гамбит» (табл. 13-8).

Недостаток представленной схемы — часто невозможно точно выделить патогенетический механизм аритмии.

3. Выбор препарата на основе этиологии аритмии и сопутствующей патологии. Существует большое количество нозологических форм заболеваний, сопровождающихся аритмиями, при лечении которых эффективен один препарат (или одна и та же группа препаратов). Этот

Таблица 13-8. Выбор антиаритмического препарата с учётом патогенетических и патофизиологических особенностей аритмий («Сицилианский гамбит»)

Вид аритмии	Механизм	Уязвимый параметр	Группа препаратов
1	2	3	4
Автоматизм			
Эктопическая предсердная тахикардия	Аномальный автоматизм	Фаза 4 деполяризации (уменьшение)	Блокаторы быстрых натриевых каналов
Ускоренные идиовентрикулярные ритмы		Фаза 4 деполяризации (уменьшение)	Блокаторы быстрых натриевых каналов
Триггерная активность			
Желудочковая тахикардия типа «пируэт»	Ранние постдеполяризации	Продолжительность ПД (укорочение)	β-Адреномиметики, холиноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов
		Ранние постдеполяризации (подавление)	β-Адреноблокаторы
Желудочковые аритмии, вызванные сердечными гликозидами	Задержанные постдеполяризации	«Перегрузка» сердца ионами кальция (разгрузить)	Блокаторы медленных кальциевых каналов
		Задержанные постдеполяризации (подавление)	Блокаторы быстрых натриевых каналов
Аритмии, связанные с повторным входом возбуждения (*re-entry*)			
Трепетание предсердий тип I		Проводимость и возбудимость (подавление)	Блокаторы быстрых натриевых каналов (кроме класса Ib)
Тахикардия с циркуляцией возбуждения при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта		Проводимость и возбудимость (подавление)	Блокаторы быстрых натриевых каналов (кроме класса Ib)
Мономорфная желудочковая тахикардия		Проводимость и возбудимость (подавление)	Амиодарон

Окончание табл. 13-7

1	2	3	4
Трепетание предсердий тип II		Рефрактерный период (удлинение)	Блокаторы медленных кальциевых каналов
Мерцание предсердий		Рефрактерный период (удлинение)	Блокаторы медленных кальциевых каналов
Циркуляция возбуждения при синдроме Вольфа Паркинсона–Уайта		Рефрактерный период (удлинение)	Амиодарон, соталол
Поли- и мономорфная (устойчивая) желудочковая тахикардия		Рефрактерный период (удлинение)	Антиаритмические ЛС класса Ia
Фибрилляция желудочков		Рефрактерный период (удлинение)	Бретилия тозилат
Аритмии, связанные с обратным входом возбуждения (зависимые от кальциевых каналов)			
Реципрокная предсердно-желудочковая тахикардия (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта)		Проводимость и возбудимость	Блокаторы медленных кальциевых каналов
Желудочковая тахикардия, чувствительная к верапамилу		Проводимость и возбудимость	Блокаторы медленных кальциевых каналов
Тахикардия с циркуляцией возбуждения при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта		Проводимость и возбудимость	Блокаторы медленных кальциевых каналов

препарат одновременно оказывает антиаритмическое действие и уменьшает (устраняет) проявления основного заболевания. Например, при ИБС с сопутствующими экстрасистолией и тахикардией или экстрасистолией и артериальной гипертензией препаратом выбора может быть β-адреноблокатор.

Иногда выбор антиаритмического препарата идёт от противного, с учётом противопоказаний к назначению другого. Например, β-адреноблокаторы противопоказаны пациентам с наджелудочковой экстрасистолией и сопутствующей бронхиальной астмой, а верапамил в этом случае можно считать препаратом выбора.

Необходимо учитывать, что антиаритмическим и аритмогенным эффектами обладают и ЛС других групп (табл. 13-9, 13-10).

Таблица 13-9. Антиаритмические эффекты ЛС

Группа препаратов или МНН	Эффекты
Сердечные гликозиды	Брадикардия при мерцании предсердий Купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии
Трифосаденин	Купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии
Соли лития	Блокада синусового узла Купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии
Трициклические антидепрессанты	Блокада быстрых натриевых каналов в высоких дозах
Магния сульфат	Купирование желудочковых тахикардий типа «пируэт», реже — наджелудочковых тахикардий

Таблица 13-10. Аритмогенные эффекты ЛС

Группа препаратов или МНН	Эффекты	Механизм
1	2	3
β-Адреномиметики	Экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочков	Повышение автоматизма
Атропин	Способствует развитию тахикардии с обратным входом возбуждения	?
Холиномиметики	Мерцание предсердий	Подавление активности синусового узла

Окончание табл. 13-10

1	2	3
Клонидин	Подавление синусового узла	?
Резерпин	Подавление синусового узла	Воздействие на центры регуляции
Диуретики	Желудочковые аритмии, тахикардии типа «пируэт», гипокалиемия и магниемия	Ускорение спонтанной диастолической деполяризации
Соли лития	Синусовая брадикардия, аритмия	Блокада кальциевых каналов
Трициклические антидепрессанты	Экстрасистолии, тахикардия	Блокада натриевых каналов, удлинение $Q–T$
Нейролептики	Внутрижелудочковые блокады, тахикардии типа «пируэт»	Удлинение $Q–T$, выведение ионов калия и магния, блокада быстрых натриевых каналов
Леводопа	Мерцание предсердий, желудочковая экстрасистолия	?
Антихолинэстеразные препараты	Брадикардия, нарушение автоматизма синусового узла вплоть до остановки	?
Галотан, энфлуран, курареподобные препараты	Экстрасистолии, тахикардии	Холиномиметический эффект, прямое кардиотоксическое действие
Натрия оксибат	Брадиаритмии	Спазм коронарных сосудов

Примечание. (?) — сведения не обнаружены.

ГЛАВА 14

ИНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Сократительная функция миокарда — один из основных факторов, определяющих состояние кровообращения. В конечном итоге сокращение кардиомиоцитов происходит при связывании ионов кальция с актин-тропонин-тропомиозиновым комплексом. Усиление сократимости миокарда может быть обусловлено увеличением скорости нарастания концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах или повышением чувствительности к нему сократительных белков.

Повышение количества внутриклеточного кальция может быть обусловлено следующими факторами (рис. 14-1).

- Угнетение активности Na^+,K^+-АТФазы. Na^+,K^+-АТФаза — основная точка приложения действия сердечных гликозидов.

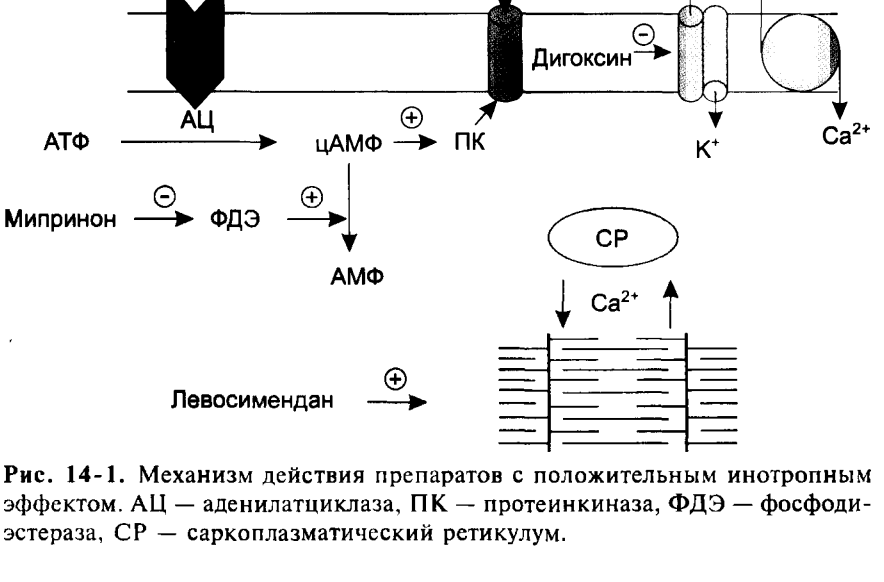

Рис. 14-1. Механизм действия препаратов с положительным инотропным эффектом. АЦ — аденилатциклаза, ПК — протеинкиназа, ФДЭ — фосфодиэстераза, СР — саркоплазматический ретикулум.

- Повышение содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в кардиомиоцитах [при стимуляции β_1-адренорецепторов (добутамин, допамин), торможении активности фосфодиэстеразы (амринон)].
- Повышение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к ионам кальция (левосимендан).

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды применяют при сердечной недостаточности вследствие сочетания у них трёх основных фармакодинамических эффектов: отрицательного хронотропного, нейромодулирующего и положительного инотропного. За более чем 200-летний период применения интерес к этой группе препаратов угасал и снова возрождался. До настоящего времени некоторые аспекты их клинического использования до конца не изучены.

Классификация

Традиционно сердечные гликозиды подразделяют на полярные (гидрофильные) и неполярные (липофильные). Полярные сердечные гликозиды хорошо растворяются в воде, плохо — в липидах, недостаточно всасываются в ЖКТ, незначительно связываются с белками плазмы крови, практически не подвергаются биотрансформации и выделяются в основном почками. К этой группе препаратов относятся строфантин, коргликон. По мере снижения полярности гликозиды становятся более липофильными, повышается абсорбция в ЖКТ, в большей степени связываются с белками плазмы крови, подвергаются печёночной биотрансформации. По степени липофильности в порядке её нарастания сердечные гликозиды можно распределить следующим образом: ланатозид Ц < дигоксин < метилдигоксин < дигитоксин. В клинической практике сохраняют своё значение дигоксин, ланатозид Ц и строфантин. Дигитоксин применяют редко в связи с большим $T_{1/2}$, а фармакодинамические эффекты коргликона наименее выражены. Применение строфантина ограничено стационарными условиями. Метилдигоксин отличается от дигоксина лучшей всасываемостью, что, однако, существенно не влияет на основные фармакодинамические параметры, поэтому препарат практически не применяют.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Сердечные гликозиды угнетают Na^+,K^+-АТФазу (натриевый насос) кардиомиоцитов. В результате происходит накопление в цитоплазме ионов натрия, что вызывает повышение содержания ионов кальция и стимуляцию взаимодействия нитей актина и миозина.

Основные фармакодинамические эффекты сердечных гликозидов — положительный инотропный, отрицательные дромотропный и хронотропный эффекты. Положительное батмотропное действие проявляется при введении препаратов в субтоксических и токсических дозах (связано с повышением в клетке содержания Ca^{2+} и снижением K^+).

- Положительное инотропное действие сердечных гликозидов проявляется увеличением силы и скорости сокращения миокарда. В результате усиления сократимости увеличиваются ударный и минутный объёмы. Снижение конечного систолического и конечного диастолического объёма сердца наряду с повышением тонуса кардиомиоцитов приводит к уменьшению размеров сердца и снижению потребности миокарда в кислороде.
- Отрицательное дромотропное действие сердечных гликозидов проявляется повышением рефрактерности предсердно-желудочкового узла, поэтому эти препараты применяют при пароксизмах суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий. При тахисистолической форме фибрилляции предсердий сердечные гликозиды способствуют снижению частоты желудочковых сокращений, удлиняют диастолу, вследствие чего улучшается внутрисердечная и системная гемодинамика. У больных с нарушением предсердно-желудочковой проводимости сердечные гликозиды могут вызвать дальнейшее её ухудшение вплоть до АВ-блокады и появления приступов Морганьи–Адамса–Стокса. При синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта сердечные гликозиды, замедляя АВ-проводимость, способствуют проведению импульсов в обход АВ-узла и тем самым провоцируют развитие пароксизмальной тахикардии.
- Отрицательное хронотропное действие сердечных гликозидов характеризуется снижением ЧСС главным образом вследствие снижения автоматизма синусового узла. Повышая тонус блуждающего нерва (в результате рефлекса с рецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении сердечного выброса), сердечные гликозиды снижают давление в устье полых вен и правом предсердии, что приводит к устранению рефлекса Бейнбриджа, устраняют

рефлекторную активацию симпатической нервной системы в ответ на увеличение сердечного выброса.

В последние годы большое значение придают нейромодулирующему действию сердечных гликозидов, развивающемуся при приёме их уже в низких дозах и связанному с угнетением симпатической нервной системы (снижение содержания норадреналина в крови). Ингибирование Na^+,K^+-АТФазы в клетках эпителия почечных канальцев приводит к уменьшению реабсорбции Na^+, при этом поступление Na^+ к дистальным почечным канальцам возрастает, секреция ренина снижается.

Фармакокинетика

Всасывание дигоксина в ЖКТ в значительной степени зависит от активности транспортного белка энтероцитов гликопротеина Р. Биотрансформация сердечных гликозидов в печени определяется их полярностью — чем выше липофильность, тем активнее они подвергаются метаболизму (табл. 14-1). Биодоступность дигоксина равна 50–80%, ланатозида Ц — 15–45%. Наибольшим сродством к белкам плазмы крови обладают низкополярные препараты, наименьшим — полярные.

Для сердечных гликозидов характерен большой объём распределения (например, у дигоксина он равен 7 л/кг), т.е. они накапливаются в основном в тканях (главным образом в скелетных мышцах). Сердечные гликозиды плохо проникают в жировую ткань. Поэтому для пациентов с ожирением дозу препарата следует рассчитывать, исходя из идеальной, а не реальной массы тела. Приблизительно у 10% пациентов возможен кишечный метаболизм дигоксина под влиянием микрофлоры кишечника, что может быть причиной низкой концентрации препарата в плазме крови.

Таблица 14-1. Основные фармакокинетические параметры сердечных гликозидов

МНН	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками, %	Абсорбция, %	Действие	
				начало эффекта	максимум эффекта, ч
Дигоксин					
в/в	30–40	20–40	–	5–30 мин	1–4
внутрь	30–40	20–40	30–80	1,5–3 ч	4–6
Ланатозид Ц	28–36	20-25	20-60	1,5–3 ч	4–6
Строфантин	20–24	40	< 5	5–10 мин	1,5–3

Показания и режим дозирования

Показания к применению сердечных гликозидов — сердечная недостаточность и мерцательная аритмия/трепетание предсердий. В некоторых случаях сердечные гликозиды применяют для профилактики реципрокной узловой предсердно-желудочковой тахикардии.

Изучение патогенеза сердечной недостаточности, появление новых лекарственных препаратов, внедрение в клиническую практику принципов терапии, основанной на доказательной медицине, основательно изменили фармакотерапию сердечными гликозидами.

- Сердечная недостаточность с синусовым ритмом и мерцательной аритмией. Создание ингибиторов АПФ изменило подходы к терапии, позволяя эффективно лечить пациентов с синусовым ритмом в тяжёлом состоянии без назначения сердечных гликозидов. Осторожность в отношении сердечных гликозидов определяли и результаты клинических испытаний препаратов с положительным инотропным действием. При сердечной недостаточности с мерцательной аритмией сердечные гликозиды продолжали оставаться препаратами выбора. В 1997 г. были опубликованы результаты крупного плацебо-контролируемого исследования, в котором дигоксин не оказывал никакого влияния на прогноз больных. Тем не менее, ослабляя симптомы сердечной недостаточности, дигоксин сохраняет своё значение в некоторых случаях заболевания с синусовым ритмом, например у пациентов с тяжёлым течением заболевания, несмотря на применение адекватных доз ингибиторов АПФ, диуретиков и β-адреноблокаторов. В настоящее время β-адреноблокаторы начинают широко использовать при мерцательной аритмии и сердечной недостаточности (сочетают дигоксин с небольшими дозами метопролола, карведилола или бисопролола с их последующим постепенным увеличением, затем по мере снижения ЧСС дозу дигоксина уменьшают вплоть до полной отмены препарата).

Для более быстрого достижения C_{ss} предусмотрен режим нагрузочной дозы (дигитализация) сердечного гликозида с переходом на поддерживающую дозу. По принципам клинической фармакологии дигитализация являлась обязательным этапом лечения сердечной недостаточности. В настоящее время дигитализацию используют редко в связи с невозможностью прогнозирования индивидуальной чувствительности пациента к препарату. Кроме того, новые подходы к терапии сердечными гликозидами (применение нитратов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов типа 2 ангиотензина II, добута-

мина, допамина) позволяют стабилизировать состояние больного без насыщения его сердечными гликозидами. Также необходимо учитывать наличие различных факторов риска гликозидной интоксикации при сердечной недостаточности (нарушение электролитного равновесия, приём препаратов, повышающих содержание сердечных гликозидов в плазме крови, и др.). Дигитализацию иногда используют при тахисистолической форме мерцания/трепетания предсердий при отсутствии выраженных признаков сердечной недостаточности. Нагрузочную дозу дигоксина можно рассчитать по формуле:

$$\textit{Нагрузочная доза} = \frac{[(7{,}0\ л/кг) \times (\textit{идеальная масса тела}) \times (1{,}5\ мкг/л)]}{0{,}65},$$

где 7,0 л/кг — объём распределения дигоксина;

идеальная масса тела — рассчитывают по номограмме для больных с ожирением (при кахексии учитывают реальную массу тела);

1,5 мкг/л — терапевтическая концентрация препарата в плазме крови;

0,65 — биодоступность дигоксина.

Нагрузочную дозу дигоксина при внутривенном введении рассчитывают по этой же формуле, но без показателя биодоступности.

Дигитализацию с применением нагрузочной дозы называют быстрой.

Режим дозирования ланатозида Ц детально не разработан, так как препарат назначают реже, чем дигоксин.

Нагрузочную дозу строфантина не рассчитывают, его применяют кратковременно.

Поддерживающая доза дигоксина равна 0,0625–0,5 мг/сут в зависимости от возраста пациента, функционального состояния почек, ЧСС, сопутствующей терапии, индивидуальной переносимости препарата. Для расчёта поддерживающей дозы сначала высчитывают клиренс дигоксина:

$$Cl_{дигоксина} = 1{,}02 \times (Cl_{креатинина}) + 57\ мл/мин,$$

где $Cl_{дигоксина}$ — клиренс дигоксина;

$1{,}02 \times (Cl_{креатинина})$ — почечный клиренс дигоксина, рассчитанный с учётом клиренса креатинина;

57 мл/мин — печёночный клиренс дигоксина.

При сердечной недостаточности эта формула принимает следующий вид (с учётом сниженной почечной и печёночной перфузии):

$$Cl_{дигоксина} = 0{,}88 \times (Cl_{креатинина}) + 23\ мл/мин,$$

Полученное значение в мл/мин переводят в л/сут.

Клиренс креатинина может быть рассчитан по формуле Кокрофта–Гаулта:

$$Cl_{креатинина} = \frac{(140 - возраст) \times (масса\ тела\ в\ кг)}{(Концентрация\ креатинина\ в\ плазме) \times 72}$$

Для женщин полученное значение умножают на 0,85.

Таким образом, можно рассчитать поддерживающую дозу дигоксина:

$$Поддерживающая\ доза = \frac{(Cl_{дигоксина}) \times (C_{плазмы}) \times \tau}{F},$$

где $C_{плазмы}$ — желаемая концентрация дигоксина в плазме крови (1–2 мкг/л);

τ — интервал дозирования (1 раз в сутки);

F — биодоступность (0,65).

В настоящее время лечение дигоксином сразу начинают с поддерживающей дозы, при этом C_{ss} достигается за 4–6 $T_{1/2}$ (медленная дигитализация).

Терапевтический лекарственный мониторинг

Определение концентрации дигоксина в плазме крови — стандартный метод мониторирования эффективности и безопасности препарата. Терапевтический диапазон равен 1–2 нг/мл (1–2 мкг/л). В связи с тем, что основные фармакодинамические эффекты препарата дозозависимы, согласно основополагающим принципам клинической фармакологии, обычной практикой ведения пациента с сердечной недостаточностью являлось назначение максимально переносимых доз для получения наибольшего терапевтического эффекта. Однако с появлением в результате клинических исследований следующих новых фактов этот принцип был изменён по следующим причинам:

- терапевтическая и токсическая концентрации дигоксина в плазме крови часто «перекрываются»;
- отмена дигоксина приводит к усугублению сердечной недостаточности, что, однако, не связано с предшествующей отменой концентрацией препарата в плазме крови;
- нейромодулирующее действие дигоксина (снижение содержания ренина и норадреналина в крови) проявляется уже при низкой его концентрации в плазме (1–1,5 нг/мл), причём при её повышении этот эффект не нарастает;
- наиболее высокая смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью и синусовым ритмом отмечена при концентрации дигоксина в плазме крови выше 2 нг/мл.

Таким образом, в настоящее время основная тенденция в клиническом применении сердечных гликозидов — отказ от назначения максимально переносимых доз.

Противопоказания

Абсолютное противопоказание к применению сердечных гликозидов — гликозидная интоксикация. Относительные противопоказания — синдром слабости синусового узла и АВ-блокада I–II степени (опасность усугубления дисфункции синусового узла и дальнейшего замедления проводимости по предсердно-желудочковому узлу), желудочковые нарушения ритма, мерцательная аритмия в сочетании с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, синусовая брадикардия.

Нецелесообразно применение сердечных гликозидов при сердечной недостаточности без нарушения систолической функции левого желудочка (гипертрофической кардиомиопатии, аортальном стенозе, митральном стенозе с синусовым ритмом, констриктивном перикардите).

Побочные эффекты

Гликозидная интоксикация развивается у 10–20% пациентов, принимающих эти ЛС, что обусловлено малой широтой терапевтического действия сердечных гликозидов (токсические дозы препаратов превышают оптимальные терапевтические не более чем в 1,8–2 раза). Сердечные гликозиды обладают выраженной способностью к кумуляции; индивидуальная толерантность к сердечным гликозидам у больных колеблется в очень широких пределах (минимальная при тяжёлой форме сердечной недостаточности).

Интоксикации сердечными гликозидами способствуют пожилой возраст, поздние стадии хронической сердечной недостаточности, выраженная дилатация отделов сердца, инфаркт миокарда в острой фазе, выраженная ишемия миокарда, воспалительные поражения миокарда, гипоксия любой этиологии, гипокалиемия и гипомагниемия, гиперкальциемия, нарушение функций щитовидной железы, повышенная активность симпатической системы, дыхательная недостаточность, почечная и печёночная недостаточности, нарушения кислотно-щелочного состояния (КЩС), гипопротеинемия, электроимпульсная дефибрилляция, генетический полиморфизм гликопротеина Р.

Проявления дигиталисной интоксикации

- Нарушения функций сердца — желудочковая экстрасистолия (часто бигеминия, политопная желудочковая экстрасистолия), узловая тахикардия, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, трепетание и мерцание предсердий, АВ-блокада.
- Диспептические явления — анорексия, тошнота (обычно первые признаки интоксикации), рвота, диарея, боли в животе.
- Нарушения зрения — изменение цветового восприятия (окрашивание предметов в жёлто-зелёный цвет), мелькание «мушек» перед глазами, снижение остроты зрения, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде.
- Неврологические симптомы — нарушения сна, головная боль, головокружение, невриты, радикулиты, парестезии.
- Другие симптомы — тромбоцитопеническая пурпура, носовые кровотечения, петехии.

При подозрении на интоксикацию сердечными гликозидами показаны отмена препарата, регистрация ЭКГ, определение содержания K^+ и дигоксина в плазме крови. В качестве антиаритмических препаратов наиболее показаны препараты группы Ib (лидокаин или мексилетин), так как они не влияют на внутрисердечную проводимость. Антиаритмические препараты вводят в/в, что позволяет быстро подобрать эффективную дозу. При показаниях к терапии наджелудочковых нарушений ритма можно применять β-адреноблокаторы или блокаторы медленных кальциевых каналов (лишь под контролем предсердно-желудочковой проводимости). При выраженной брадикардии, АВ-блокаде вводят м-холиноблокаторы (не рекомендовано введение β-адреностимуляторов ввиду возможного усиления аритмогенного действия сердечных гликозидов). При полной АВ-блокаде с приступами Морганьи–Адамса–Стокса может возникнуть необходимость во временной электрокардиостимуляции. При сопутствующей гипокалиемии эффективна внутривенная инфузия калия хлорида (1–1,5 г на 0,1 л изотонического раствора глюкозы и 4 ЕД инсулина; при необходимости суточную дозу калия хлорида повышают до 6–8 г). Назначение солей калия показано даже при нормальном содержании K^+ в крови при наличии у больного аритмии (при АВ-блокаде I–II степени препараты калия следует вводить с осторожностью, так как они угнетают проводимость). Наиболее эффективный, но дорогостоящий метод лечения — введение АТ к дигоксину (купирует аритмии в течение 30–60 мин). Эффективность

традиционных антидотов (ЭДТА, унитиола) при интоксикации сердечными гликозидами с позиций доказательной медицины не изучена.

Оценка эффективности и безопасности

При оценке эффективности сердечных гликозидов следует разделять стабильную и декомпенсированную сердечную недостаточность. При декомпенсации фармакотерапия предусматривает комплексный подход, заключающийся в изменении режима дозирования (или назначении) всех основных групп препаратов (диуретиков, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, нитратов). Назначение сердечных гликозидов — составная часть подобной тактики. Результаты лечения зависят от рационального применения всех перечисленных препаратов, например для уменьшения ЧСС при мерцательной аритмии необходимо назначение адекватной дозы диуретиков. С другой стороны, неверно объяснять усиление сократимости миокарда лишь применением сердечных гликозидов, так как одновременно больной принимает препараты, влияющие на пред- и постнагрузку на сердце, что приводит к изменению силы сердечных сокращений. Поэтому оценка эффективности сердечных гликозидов при декомпенсации отражает результаты применения всего комплекса лечебных мероприятий (при условии, что концентрация дигоксина в плазме крови находится в пределах терапевтического диапазона). При стабильной сердечной недостаточности, когда врач назначает сердечные гликозиды дополнительно к применяемой схеме лечения, динамика одышки, толерантности к физической нагрузке, ЧСС отражает действие лишь сердечных гликозидов (при неизменённом режиме дозирования остальных лекарственных препаратов).

Оценка безопасности заключается в проведении мероприятий по предупреждению и выявлению проявлений гликозидной интоксикации. Гликозидная интоксикация — исторически сложившийся термин, отражающий совокупность нежелательных клинико-лабораторных показателей, развивающуюся при приёме сердечных гликозидов. Возможно появление признаков интоксикации и до развития клинического эффекта препаратов. (Ранее это называли непереносимостью сердечных гликозидов; в настоящее время понятие непереносимость включают в гликозидную интоксикацию.) Основные меры предупреждения гликозидной интоксикации — анамнез (выявление признаков интоксикации), контроль пульса, ЧСС, ЭКГ (возникающие при лечении сердечными гликозидами «корытообразная» депрессия *ST*, укорочение

Q–T, изменения Т не коррелируют с концентрацией препаратов в плазме крови; изолированно от других признаков их не следует расценивать как признаки насыщения сердечными гликозидами или проявления интоксикации), содержания калия в крови, функционального состояния почек (содержания креатинина и азота мочевины в крови), содержания дигоксина в плазме крови, коррекция дозы препаратов, вступающих в лекарственное взаимодействие с сердечными гликозидами.

Лекарственное взаимодействие

Взаимодействие дигоксина с другими ЛС см. Приложение, табл. 2. Имеет особое значение фармакодинамическое взаимодействие дигоксина с антиаритмическими ЛС (за исключением препаратов класса Ib).

Агонисты бета$_1$-адренорецепторов

К этой группе ЛС относят добутамин, допамин, эпинефрин и норэпинефрин. Препараты этой группы оказывают положительное инотропное (следствие стимуляции β_1-адренорецепторов сердца), а также сосудосуживающее действие (зависит от влияния на другие рецепторы и применяемой дозы). Кардиальные и экстракардиальные эффекты агонистов β_1-адренорецепторов приведены в табл. 14-2.

Таблица 14-2. Кардиальные и экстракардиальные эффекты основных агонистов β_1-адренорецепторов

Показатели	Добутамин	Допамин	Норэпинефрин	Эпинефрин
Влияние на рецепторы	α, β_1, β_2	D_1, D_2, α, β_1	α, β_1	β_1, β_2, α
Инотропный эффект	++	++	+	++
Расширение сосудов	+	++ (в низких дозах)	–	+
Сужение сосудов	+	+ (в высоких дозах)	++	+ (в высоких дозах)
Аритмогенный эффект	+/++	–/+ (в высоких дозах)	+	+++
Применение при сердечной недостаточности	++	+	+	–

Примечание. (+) — умеренный эффект; (+) — выраженный эффект; (–) отсутствие эффекта, не применяют.

Добутамин

Добутамин — синтетический адреномиметик, состоящий из двух изомеров. Стимуляция β-адренорецепторов связана с (+)-изомером, α-адренорецепторов — с (−)-изомером [α-адренергические эффекты не проявляются, так как (+)-изомер блокирует α-адренорецепторы]. При внутривенном введении добутамин дозозависимо увеличивает сердечный выброс вследствие усиления сократимости миокарда, а также снижения пред- и постнагрузки. В средних дозах препарат практически не влияет на АД. Препарат снижает сопротивление сосудов малого круга кровообращения. В связи с коротким $T_{1/2}$ добутамин следует вводить в виде инфузии. Действие добутамина ослабляется при лечении β-адреноблокаторами (возможно проявление скрытого α-адренергического действия, приводящего к сужению периферических сосудов и повышению АД). При блокаде α-адренорецепторов эффекты, связанные со стимуляцией β_1- и β_2-адренорецепторов (тахикардия и расширение периферических сосудов), могут усилиться. При длительном (более 3 сут) непрерывном введении добутамина к нему развивается толерантность.

Показания — острая и тяжёлая хроническая сердечная недостаточность, в том числе в острой фазе инфаркта миокарда, при хирургическом вмешательстве, передозировке β-адреноблокаторов. Острый фармакологический тест с добутамином используют при диагностике ИБС.

Противопоказание — повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты — аритмии, ангинозные боли.

Меры предосторожности — контроль содержания калия в крови. Добутамин не совместим с щелочными растворами.

Фармакокинетика и режим дозирования. $T_{1/2}$ добутамина равен 2–4 мин. Препарат вводят в/в со скоростью 2,5–20 мкг/кг/мин (при необходимости до 40 мкг/кг/мин). Устойчивая концентрация в плазме достигается в течение 10–15 мин. При введении препарата необходим контроль АД, ЧСС, ЭКГ. При необходимости производят катетеризацию лёгочной артерии с прямым измерением гемодинамических показателей.

Допамин

Фармакодинамические эффекты допамина связаны со поэтапной стимуляцией дофаминовых D_1- и D_2-рецепторов (скорость введения менее 2 мкг/кг/мин), β- (2–10 мкг/кг/мин) и α-адренорецепторов (бо-

лее 10 мкг/кг/мин). Стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к увеличению не только почечного, но мезентериального и мозгового кровотока, ОПСС при этом снижается. В дозах выше 15 мкг/кг/мин (иногда при 5 мкг/кг/мин) допамин действует как норадреналин; длительное введение допамина, даже с оптимальной скоростью, приводит к постепенному накоплению норадреналина и, соответственно, возрастанию ЧСС и ОПСС.

Показания — артериальная гипотензия при кардиогенном и септическом шоках, сердечной недостаточности, острая почечная недостаточность (ОПН).

Побочные эффекты — аритмии, ангинозные боли.

Противопоказания — феохромоцитома, желудочковые нарушения ритма.

Меры предосторожности — контроль содержания калия в крови. Уменьшение ОПСС при введении низких доз допамина ограничивает его применение у больных с аортальным стенозом, гипертрофической кардиомиопатией.

Фармакокинетика и режим дозирования. $T_{1/2}$ допамина равен 2 мин. Начальная скорость введения препарата равна 0,5–1 мкг/кг/мин, затем её повышают до достижения желаемых показателей АД. Дозу препарата титруют в зависимости от АД, ЧСС и диуреза. Если препарат вводят для увеличения диуреза, максимальная скорость введения равна 2–2,5 мкг/кг/мин. Для нормализации показателей гемодинамики препарат обычно вводят со скоростью 5–10 мкг/кг/мин. При введении более высоких доз почечный кровоток уменьшается и суживаются периферические сосуды. В дозах выше 15 мкг/кг/мин или при длительном введении со скоростью 5–10 мкг/кг/мин препарат вызывает повышение ЧСС и ОПСС. Рекомендовано введение допамина в минимально эффективных дозах (например, при 6–7 мкг/кг/мин вызывает наибольшее увеличение почечного кровотока).

Эпинефрин

Положительные хроно- и инотропные эффекты эпинефрина не нашли применения в клинической практике. Основное показание к применению эпинефрина — необходимость сужения периферических сосудов. Эпинефрин используют при остановке сердца, анафилактических реакциях для повышения АД, уменьшения отёка слизистых оболочек и купирования бронхоспазма. Передозировка β-адреноблокаторов не служит показанием к применению эпинеф-

рина, так как в этом случае он примущественно будет действовать на α-адренорецепторы и резко повышать АД.

Побочные эффекты — тахикардия, аритмии, головная боль, возбуждение, ангинозные боли.

Противопоказания — беременность.

Фармакокинетика и режим дозирования. $T_{1/2}$ эпинефрина равен 2 мин. Препарат вводят п/к, в/м, в/в и эндотрахеально в дозе 0,5–1 мг, при необходимости введение повторяют каждые 3–5 мин. При применении препарата необходим контроль ЧСС, АД, ЭКГ.

Норэпинефрин

Это эффективный сосудосуживающий препарат, оказывает слабое влияние на сократимость миокарда. Преимущественное влияние на α-адренорецепторы может привести к уменьшению мезентериального и почечного кровотока, вплоть до развития ОПН. При введении препарата возможно уменьшение ЧСС вследствие стимуляции каротидных барорецепторов.

Показания — септический шок, кардиогенный шок (при неэффективности других инотропных препаратов).

Побочные эффекты — тахикардия, аритмии, головная боль, возбуждение.

Противопоказания — беременность.

Фармакокинетика и режим дозирования. $T_{1/2}$ равен 3 мин. Норэпинефрин вводят со скоростью 8–12 мкг/мин в вену. Инфузию препарата производят в центральные вены из-за опасности развития некрозов поверхностных тканей при длительном введении.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Эта группа включает амринон, милринон и эноксимон. В РФ препараты не зарегистрированы.

Препараты, повышающие чувствительность сократительных белков к ионам кальция

К данной группе относят левосимендан. Препарат связывается с тропонином С в присутствии Ca^{2+}, при этом происходит стабилизация структуры тропонина С, удлиняется время взаимодействия

актина и миозина, образуются новые места для связи сократительных белков, сократимость кардиомиоцита повышается. Важно отметить, что препарат не увеличивает входа Ca^{2+} в клетки, поэтому риск развития аритмий не увеличивается. Чувствительность кардиомиоцита к Ca^{2+} увеличивается лишь при повышенном содержании их в клетке. В больших дозах этот препарат может угнетать фосфодиэстеразу. Кроме того, левосимендан способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов периферических сосудов, что приводит к их расширению.

Левосимендан вводят в/в при декомпенсации хронической сердечной недостаточности и сердечной недостаточности при инфаркте миокарда.

ГЛАВА 15

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

В широком смысле мочегонными средствами (диуретическими средствами, диуретиками) называют ЛС, увеличивающие диурез, однако значимый мочегонный эффект проявляется лишь при уменьшении реабсорции Na^+. Собственно диуретики увеличивают выведение Na^+, влияя на функцию клеток почечных канальцев или изменяя состав первичной мочи.

История лечения отёчного синдрома начинается с применения препаратов наперстянки (1785). Увеличение диуреза, вызываемое препаратами ртути, послужило обоснованием для использования в XIX веке каломели как мочегонного средства. В начале XX века в качестве диуретиков применяли производные ксантинов (теофиллин, кофеин) и мочевину. Внедрение первой группы антибактериальных препаратов — сульфаниламидов — послужило началом создания практически всех современных диуретиков. При приёме сульфаниламидов развивался ацидоз. Изучение этого эффекта позволило целенаправленно синтезировать первый диуретик — ацетазоламид. В результате химической модификации молекулы бензилсульфаниламида были синтезированы тиазидные, а затем петлевые диуретиков. В 60–70-е годы в клинической практике начали применять прямые и непрямые антагонисты альдостерона.

Классификация

Диуретические ЛС разделяют по механизму действия, скорости наступления и длительности мочегонного эффекта, силе действия, влиянию на КЩС. По механизму действия выделяют следующие группы диуретиков:

- ингибиторы карбоангидразы;
- осмотические диуретики;
- усиливающие выделение из организма преимущественно Na^+, K^+, Cl^- (петлевые диуретики);
- усиливающие выделение из организма Na^+,Cl^- (тиазиды и тиазидоподобные диуретики);

• антагонисты минералокортикоидных рецепторов;

• ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики).

Локализация действия диуретиков представлена на рис. 15-1.

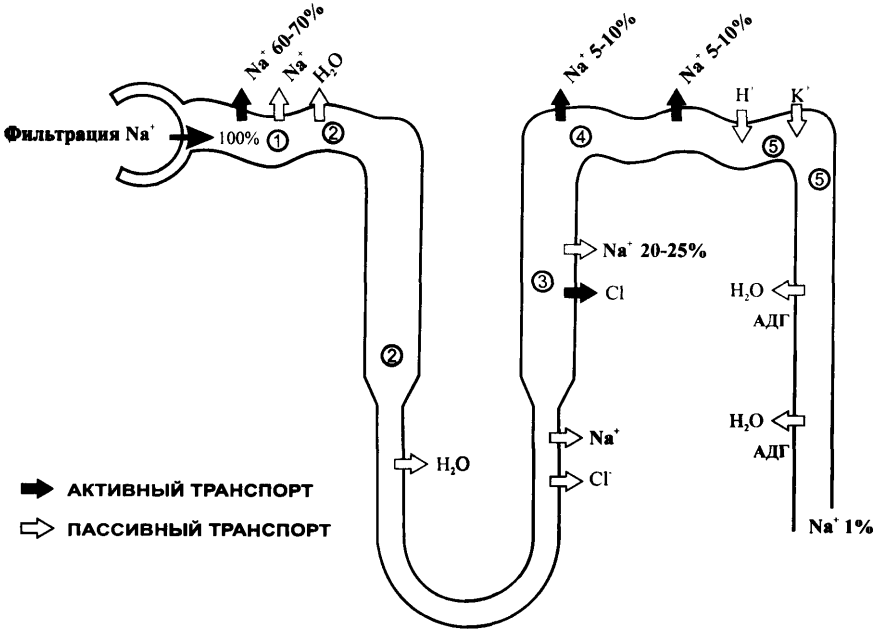

Рис. 15-1. Локализация действия диуретиков. 1 — ингибиторы карбоангидразы; 2 — осмотические диуретики; 3 — петлевые диуретики; 4 — тиазидные и тиазидоподобные диуретики; 5 — калийсберегающие диуретики.

Влияние диуретиков на почечную гемодинамику и экскрецию основных ионов приведено в табл. 15-1.

Таблица 15-1. Влияние диуретиков на почечную гемодинамику и экскрецию основных ионов

Диуретики	Клубочковая фильтрация	Почечный кровоток	Экскреция ионов					
			Na^+	K^+	Ca^+	Mg^{++}	Cl^-	HCO_3^-
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ингибиторы карбоангидразы	Уменьшают	Не влияют	↑	↑↑	↔	↔	↑	↑↑

Окончание табл. 15-1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Осмотические	Увеличивают	Увеличивают	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑
Петлевые	Увеличивают	Увеличивают*	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑**
Тиазиды и тиазидоподобные	Не влияют или уменьшают	Не влияют	↑↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	↑**
Непрямые антагонисты альдостерона	Не влияют	Не влияют	↑	↓	↓	↓	↑	↔
Прямые антагонисты альдостерона	Не влияют	Не влияют	↑	↓	↔	↓	↑	↔

Примечания. ↑ — увеличение экскреции; ↓ — уменьшение экскреции; ↔ — экскреция не меняется.

*Иногда.

**Вследствие ингибирования карбоангидразы.

Ингибиторы карбоангидразы

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

К этой группе относится ацетазоламид, блокирующий карбоангидразу в просвете нефрона и в цитозоле эпителиальных клеток проксимальных извитых почечных канальцев. В этом отделе нефрона реабсорбция Na^+ происходит пассивно, а также активно в обмен на ионы водорода, что связано с обменом бикарбонатов. Профильтровавшиеся бикарбонаты в просвете нефрона вместе с H^+ образуют угольную кислоту, под влиянием карбоангидразы распадающуюся на воду и углекислый газ. Последний проникает в клетки эпителия, где карбоангидраза катализирует обратную реакцию, при этом бикарбонаты секретируются кровь, а H^+ активно переносятся в просвет нефрона в обмен на Na^+. Повышается осмотическое давление в клетке, вследствие этого происходит реабсорбция воды. Из проксимальной части в петлю Генле поступает лишь 25–30% первичного фильтрата. В результате действия ацетазоламида увеличивается выведение би-

карбонатов и Na^+, pH мочи сдвигается — повышается (до 8). Снижение образования H^+ уменьшает активность транспорта Na^+- H^+, поэтому реабсорбция Na^+ снижается, уменьшается осмотический градиент и соответственно диффузия воды и Cl^-. Увеличение концентрации Na^+ и Cl^- в фильтрате приводит к увеличению дистальной реабсорбции этих ионов. Увеличение реабсорбции натрия в дистальных канальцах способствует активной экскреции K^+. Несмотря на прекращение реабсорбции бикарбонатов, благодаря независимым от карбоангидразы механизмам 60–70% HCO_3^- реабсорбируется в дистальных отделах. Экскреция Mg^{2+} и Ca^{2+} не меняется, а фосфатов увеличивается.

Ацетазоламид подавляет образование внутриглазной и спинномозговой жидкостей, а также обладает противосудорожной активностью.

Фармакокинетика

Параметры фармакокинетики ацетазоламида представлены в табл. 15-2.

Таблица 15-2. Основные фармакокинетические показатели диуретиков

МНН	$T_{1/2}$, ч	Экскретирующий орган	Связывание с белками, %	Абсорбция, %	Биодоступность, %
1	2	3	4	5	6
Ацетазоламид	10–15	Почки (100%)	90–95	90	95
Маннитол	0,5–2	Почки (100%)	0	0	
Мочевина	1–2	Почки	0	0	
Фуросемид	1–1,5	Почки (85%), ЖКТ (15%)	90–97	25–90	64–82
Этакриновая кислота	1–3,5	Почки (65–70%), ЖКТ (30–35%)	90–97	90–100	100
Гидрохлоротиазид	5–15	Почки (100%)	64	60–80	71
Хлорталидон	30–50	Почки (65%), ЖКТ (35%)	75	60–70	64
Индапамид	10–22	Почки в виде метаболита (70%) и в неизменённом виде (7%), ЖКТ	70–80	100	?

Окончание табл. 15-2

1	2	3	4	5	6
Спиронолактон	1–2 (канренон — 10–24)	Почки в виде метаболита (90%) и в неизменённом виде (10%), ЖКТ	90	90	90
Триамтерен	1,5–4	Почки в виде метаболита (90%), ЖКТ (10%)	50–70	30–70%	33–72

Примечание. (?) — сведения не обнаружены.

Показания и режим дозирования

Ацетазоламид как диуретик в качестве монотерапии не применяют. При сердечной недостаточности его можно сочетать с петлевыми диуретиками для увеличения диуреза (метод последовательной блокады нефрона, см. ниже) или коррекции метаболического гипохлоремического алкалоза. Препарат применяют также при глаукоме. Как вспомогательное средство его назначают при эпилепсии. Ацетазоламид эффективен для профилактики острой высотной болезни (развивающийся при приёме препарата ацидоз приводит к восстановлению чувствительности дыхательного центра к гипоксии).

Режим дозирования ацетазоламида приведён в табл. 15-3.

Таблица 15-3. Дозы и временны́е характеристики действия диуретиков

МНН	Путь введения	Средняя доза, г		Начало действия	Время до достижения максимального эффекта	Длительность действия
		разовая	суточная			
1	2	3	4	5	6	7
Ацетазоламид	Внутрь	0,25–0,5	0,5	1–1,5 ч	2–4 ч	6–12 ч
	Внутривенный	0,25	0,5	2–5 мин	10–15 мин	4–5 ч
Фуросемид	Внутрь	0,04–0,24	до 0,5	30–60 мин	1–2 ч	6–8 ч
	Внутривенный	0,02–0,08	до 1,0	5–10 мин	До 30 мин	2–4 ч
Этакриновая кислота	Внутрь	0,05-0,2	0,2–0,4	20–40 мин	1–2 ч	6–8 ч
	Внутривенный	0,05	0,2	5–10 мин	15–30 мин	2–3 ч

Окончание табл. 15-3

1	2	3	4	5	6	7
Гидрохлоротиазид	Внутрь	0,025–0,2	до 0,1	2 ч	4 ч	6–12 ч
Индапамид	Внутрь	0,02–0,4	0,02–0,06	1–3 (3–5 ч*)	4–6 ч	8–24 ч
Хлорталидон	Внутрь	0,025–0,2	0,025–0,4	2 ч	2–4 ч	48–72 ч
Триамтерен	Внутрь	0,025–0,1	до 0,3	2-4 ч	2–4 ч	7–9 ч
Спиронолактон	Внутрь	0,025–0,1	до 0,4	2–3-й день	4–5-й день	2–3 дня после отмены
Маннитол	Внутривенный	1–1,5 на 1 кг массы тела	до 140–180	10–20 мин**, 1–3 ч***	30–60 мин****	4–8 ч
Мочевина	Внутривенный	0,5–1 на 1 кг массы тела	до 140–160	15–25 мин**	30–60 мин****	3–10 ч

*При тяжёлой сердечной недостаточности.
**Снижение внутриглазного и внутричерепного давления.
***Диуретическое действие.
****Снижение внутриглазного давления.

Побочные эффекты и противопоказания

При циррозе печени вызываемое ацетазоламидом уменьшение выведения NH_4^+ может привести к развитию энцефалопатии. Другие побочные эффекты представлены в табл. 15-4.

Препарат противопоказан при тяжёлом течении хронических обструктивных болезней лёгких.

Таблица 15-4. Побочные эффекты диуретиков

Группа диуретиков	Побочное действие
1	2
Ингибиторы карбоангидразы	Парестезии лица, головокружение, диспепсия, гипокалиемия, гиперурикемия, лихорадка, кожная сыпь, угнетение костномозгового кроветворения, почечная колика вследствие образования камней (редко)
Осмотические	Флебиты (мочевина)

Окончание табл. 15-4

1	2
Тиазиды и тиазидоподобные	Гипокалиемия, гиперурикемия, диспептические явления, нарушение метаболизма глюкозы, кожная сыпь, фотосенсибилизация, парестезии, слабость, тромбоцитопеническая пурпура, желтуха, панкреатит, некротический васкулит (редко)
Петлевые	Гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гиперурикемия, диспептические явления, кожная сыпь, острая гиповолемия (при введении в вену), ототоксичность (при введении в вену или приёме больших доз)
Прямые антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия, гинекомастия, гирсутизм, нарушения менструального цикла, тошнота, рвота, диарея, гастрит, язва желудка
Непрямые антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия, тошнота, рвота, головная боль, мегалобластная анемия, интестициальный нефрит

Осмотические диуретики

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Осмотические диуретики (маннитол, мочевина) повышают осмотическое давление крови, увеличивают почечный кровоток, повышают осмолярность первичной мочи, уменьшают реабсорбцию воды и таким образом повышают диурез.

Фармакокинетика

Параметры фармакокинетки см. табл. 15-2. Препараты не всасываются в ЖКТ, поэтому их вводят только в/в.

Показания и режим дозирования

Осмотические диуретики применяют для уменьшения отёка мозга, при остром приступе глаукомы. Однократно их можно вводить при ОПН вследствие острого канальцевого некроза для перевода олигоурической фазы в неолигоурическую.

Режим дозирования см. табл. 15-3.

Побочные эффекты и противопоказания

Побочные эффекты см. табл. 15-4. При сердечной недостаточности начальное увеличение ОЦК может привести к левожелудочковой недостаточности (вплоть до развития отёка лёгких).

Усиливающие выделение из организма преимущественно Na^+, K^+, Cl^- (петлевые диуретики)

К данной группе относят фуросемид и этакриновую кислоту, действующие в восходящем отделе петли Генле.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Петлевые диуретики подавляют реабсорбцию Cl^- (а следовательно Na^+ и K^+) в восходящей части петли Генле, в результате снижается реабсорбция воды. Эта группа диуретиков вызывает выраженный натрийурез (до 25% профильтрованного Na^+). При выраженном диуретическом действии происходит значительная потеря K^+ и H^+. Препараты также вызывают усиление выведения Mg^{2+} и Ca^{2+} (механизм неизвестен).

Фуросемид незначительно угнетает карбоангидразу, что связано с наличием в молекуле сульфаниламидной группы. Этот эффект наблюдается при назначении только в больших дозах и проявляется повышением экскреции бикарбонатов. Однако клинически значимые изменения КЩС крови формируются под влиянием повышенной экскреции ионов водорода с развитием метаболического алкалоза.

Фуросемид (в больших дозах) незначительно угнетает карбоангидразу, что проявляется повышением экскреции бикарбонатов. Однако клинически значимые изменения КЩС крови связаны с повышенной экскрецией H^+ с развитием метаболического алкалоза.

При назначении диуретиков этой группы отмечают усиление почечного кровотока, перераспределение крови в пользу коркового слоя почек. Этот эффект объясняют активацией калликреинкининовой системы и, возможно, повышением синтеза Пг; последнее косвенно подтверждается снижением диуретического эффекта при сочетанном

применении фуросемида и НПВС, тормозящих синтез Пг. Фуросемид эффективен при снижении клубочковой фильтрации (ниже 30 мл/мин).

При длительном применении петлевых диуретиков повышается концентрация в плазме крови мочевой кислоты.

Фуросемид непосредственно снижает тонус вен (особенно при внутривенном введении). Этот эффект развивается раньше, чем диуретический, и связан с увеличением синтеза предсердного натрийуретического фактора.

Фуросемид практически не влияет на pH мочи, его мочегонное действие не зависит от КЩС организма.

Фармакокинетика

Эффективность петлевого диуретика зависит от многих факторов, ряд из них обусловлен фармакокинетическими особенностями препаратов (табл. 15-2). Приём пищи замедляет, но не уменьшает всасывания препарата в ЖКТ, поэтому для ускорения действия его следует принимать натощак. Существуют значительные различия во всасывании (и, следовательно, в мочегонном эффекте) генерических лекарственных форм фуросемида. Короткий $T_{1/2}$ петлевых диуретиков предполагает дробный приём их суточной дозы, однако приём диуретиков в вечернее время суток обычно нецелесообразен, поэтому их назначают 1 раз в день. При тяжёлом течении сердечной недостаточности с усилением симптомов в ночное время возможно назначение 1/3 суточной дозы днём.

Препараты в значительной степени связываются с белками плазмы крови, поэтому они секретируются в проксимальных канальцах. При почечной недостаточности накопление органических кислот, конкурирующих за места секреции с петлевыми диуретиками, снижает мочегонный эффект последних.

Показания и режим дозирования

Петлевые диуретики показаны при артериальной гипертензии, гипертоническом кризе, острой и хронической сердечной недостаточности, отёчном синдроме при циррозе печени, при гиперкальциемии, гиперкалиемии, острой и хронической почечной недостаточности, острых интоксикациях для форсированного диуреза.

Режим дозирования представлен в табл. 15-3.

Побочные эффекты

Побочные эффекты петлевых диуретиков представлены в табл. 15-4. Неспецифические побочные эффекты (кожная сыпь, зуд, диарея) развиваются редко. Вызываемые петлевыми диуретиками побочные эффекты обычно определяются не дозой препарата, а величиной и скоростью мочегонного эффекта. При назначении петлевых диуретиков возможны нежелательные изменения водно-электролитного баланса, что особенно важно учитывать при лечении заболеваний, сопровождающихся застоем в малом и/или большом круге кровообращения, патогенез которых не вполне ясен из-за сложности проведения дифференциального диагноза или неотложности ситуации. Например, введение диуретика при выраженной одышке вследствие нераспознанного экссудативного или констриктивного перикардита может привести к резкой артериальной гипотензии. В начале диуретической терапии необходимо оценить основные факторы, влияющие на эффективность и безопасность лечения (содержание в плазме крови калия, натрия, креатинина, альбумина, наличие жидкости в плевральной или перикардиальной полости, местные причины застойных явлений (например, тромбофлебит при отёке ног).

Противопоказания

Фуросемид противопоказан при аллергии на сульфаниламидные препараты. Петлевые диуретки противопоказаны при анурии при ОПН (при отсутствии эффекта на тест-дозу препарата), гипонатриемии. Следует учитывать, что гипонатриемия может быть следствием гиперволемии или приёма диуретиков (в последнем случае ей обычно сопутствуют гипохлоремический алкалоз и гипокалиемия), что не служит противопоказанием для применения петлевых диуретиков.

Усиливающие выделение из организма Na^+,Cl^- (тиазиды и тиазидоподобные диуретики)

К этой группе относятся гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Общий механизм действия ЛС этой группы — блокада реабсорбции Na^+ и Cl^- в дистальных извитых канальцах, где происходит активная реабсорбция этих ионов, а K^+ и H^+ секретируются по электрохимическому градиенту. В этой части нефрона происходит активный обмен Ca^{2+}.

Основу химической структуры тиазидов и тиазидоподобных диуретиков составляют сульфаниламидная группа и бензотиадиазиновое кольцо. Тиазиды — аналоги бензотиадиазина, молекулярное строение тиазидоподобных диуретиков представляет собой различные гетероциклические варианты бензотиадиазинового кольца. Тиазиды вызывают умеренный натрийурез, так как до 90% Na^+ реабсорбировано в проксимальных извитых канальцах. Угнетая реабсорбцию Na^+ и увеличивая его концентрацию в собирательных трубочках, они приводят к выраженному повышению секреции K^+. Тиазидные диуретики также в незначительной степени ингибируют карбоангидразу, поэтому увеличивают выведение фосфатов и бикарбонатов. Тиазидные диуретики повышают выведение Mg^{2+} и уменьшают экскрецию Ca^{2+}. При длительном применении они повышают содержание мочевой кислоты в плазме крови вследствие уменьшения её секреции. Мочегонный эффект препаратов данной группы уменьшается при снижении скорости клубочковой фильтрации и прекращается при значениях менее 20 мл/мин. Выведение тиазидных диуретиков почками и, соответственно, их эффективность уменьшаются при щелочной реакции мочи.

Тиазиды оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы резистивных сосудов, а также вызывают гипергликемию, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию.

Фармакокинетика

Как и петлевые диуретики, тиазиды секретируются в просвет нефрона в проксимальном канальце. Параметры фармакокинетики см. табл. 15-2.

Показания и режим дозирования

Показания к применению этой группы препаратов — артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, кальциевый нефролитиаз, несахарный диабет.

Режим дозирования см. табл. 15-3.

Противопоказания

К группе повышенного риска развития нежелательных лекарственных реакций относят больных, принимающих антиаритмические препараты I и III классов и сердечные гликозиды (вызываемая гипокалиемия может вызвать развитие тяжёлых нарушений ритма).

Побочные эффекты

Побочные эффекты препаратов см. табл. 15-4 (наиболее опасны изменения водно-электролитного баланса).

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики)

Представитель этой группы диуретиков — спиронолактон.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Препараты этой группы действуют в области собирательных канальцев, где происходит раздельный транспорт воды и ионов. Регуляцию реабсорбции воды осуществляет антидиуретический гормон, Na^+ — альдостерон. Вход Na^+ в клетку вызывает деполяризацию мембраны, создаёт электрохимический градиент, по которому K^+ и H^+ пассивно выходят из клетки в просвет собирательной трубочки. Основное содержание K^+ в моче (40–80 мэкв/сут) регулируется именно процессом секреции в собирательных трубочках K^+,Na^+-АТФ-азой. Ионы хлора поступают в клетки эпителия и затем в кровь пассивно. В этом отделе нефрона происходит основная концентрация мочи вследствие пассивной реабсорбции воды.

В клетке эпителия нефрона альдостерон связывается с минералокортикоидными рецепторами, образовавшийся комплекс взаимодействует с ДНК, в результате происходит синтез альдостерон-стимулированных белков, активирующих натриевые каналы, в результате начинается активная реабсорбция Na^+, электрохимический трансмембранный градиент увеличивается, и K^+ и H^+ секретируются в просвет нефрона. Антагонисты альдостерона вызывают блокаду аль-

достероновых рецепторов, что приводит к уменьшению реабсорбции Na^+ и секреции K^+, Mg^{2+}и Ca^{2+}. Выраженность диуретического эффекта зависит от содержания альдостерона. Спиронолактон вызывает также угнетение альдостерон-стимулированного фиброза в миокарде.

Фармакокинетика

Действие спиронолактона обусловлено активным метаболитом — канреноном. Спиронолактон применяют внутрь. Он практически полностью метаболизируется при первом прохождении с образованием канренона, определяющего действие препарата. Оставшаяся часть дозы подвергается энтерогепатической циркуляции. Параметры фармакокинетки см. табл. 15-2.

Показания и режим дозирования

Спиронолактон, предложенный как диуретик, не вызывающий гипокалиемию, для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, менее эффективен, чем тиазиды и петлевые диуретики. Длительное время препарат широко применяли при сердечной недостаточности для профилактики гипокалиемии, однако широкое внедрение в клиническую практику ингибиторов АПФ, также оказывающих калийсберегающее действие, ограничило применение спиронолактона. Однако в конце 90-х годов прошлого века было показано, что спиронолактон в небольших дозах (12,5–50 мг/сут) увеличивает продолжительность жизни при тяжёлой сердечной недостаточности. Спиронолактон считают препаратом выбора при первичном гиперальдостеронизме и циррозе печени с отёчно-асцитическим синдромом.

Режим дозирования см. табл. 15-3.

Противопоказания

Спиронолактон противопоказан при гиперкалиемии. Вероятность развития гиперкалиемии возрастает при комбинации спиронолактона с ингибиторами АПФ.

Побочные эффекты

См. табл. 15-4.

Ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики)

Эта группа диуретиков включает триамтерен.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Триамтерен блокирует натриевые каналы в дистальной части дистальных канальцев и собирательных трубочках и уменьшает реабсорбцию Na^+, вследствие чего уменьшается поступление в просвет нефрона K^+ и H^+. Триамтерен уменьшает также экскрецию Mg^{2+} и Ca^{2+}. Действие триамтерена не зависит от содержания альдостерона в плазме крови.

Фармакокинетика

В отличие от амилорида триамтерен метаболизируется в печени с образованием активного метаболита гидрокситриамтерена, выводимого почками (см. табл. 15-2).

Показание и режим дозирования

Триамтерен назначают, в основном, в сочетании с петлевыми и тиазидными диуретиками для предупреждения гипокалиемии.

Режим дозирования см. табл. 15-3.

Побочные эффекты

См. табл. 15-4.

Противопоказания

Триамтерен противопоказан при гиперкалиемии. Вероятность развития гиперкалиемии возрастает при комбинации спиронолактона с ингибиторами АПФ.

Выбор диуретического средства

При артериальной гипертензии наиболее эффективны тиазиды и тиазидоподобные диуретики, несмотря на то, что они вызывают менее выраженный натрийурез по сравнению с петлевыми диуретиками. Преимущество тиазидов и тиазидоподобных диуретиков заключается, в частности, в более длительном действии и прямом сосудорасширяющем эффекте. При артериальной гипертензии все препараты этой группы равноэффективны. Индапамид в меньшей степени повышает содержание ТГ и ХС в крови. Петлевые диуретики обычно назначают при сопутствующей сердечной или почечной недостаточности.

При сердечной недостаточности выбор препарата и дозы зависит от выраженности застойных явлений. В начальных стадиях заболевания показаны тиазидные диуретики. Их мочегонное действие возрастает пропорционально увеличению дозы в небольшом диапазоне (например, гидрохлоротиазид применяют в дозах 12,5–100 мг/сут), поэтому их называют диуретиками с «низким потолком действия». Петлевые диуретики дополнительно назначают при неэффективности тиазидных. При тяжёлом течении сердечной недостаточности лечение начинают с назначения фуросемида или этакриновой кислоты. Диуретики служат препаратами симптоматической терапии, поэтому режим их дозирования определяется проявлениями сердечной недостаточности (например, их можно применять через день или 2 раза в неделю). В некоторых случаях больному следует принимать тиазидный диуретик ежедневно и дополнительно — петлевой, например, 1 раз в неделю. Петлевые диуретики эффективны в широком диапазоне доз (фуросемид можно назначать в дозах 20–1000 мг/сут), поэтому их называют диуретиками с «высоким потолком действия».

При острой сердечной недостаточности применяют только петлевые диуретики в/в. В этом случае одышка ослабляется через 10–15 мин, мочегонный эффект развивается через 30–40 мин. При неэффективности препарат вводят повторно (обычно в двойной дозе).

При лечении декомпенсации сердечной недостаточности выделяют этапы активной диуретической (для повышения диуреза) и поддерживающей диуретической (для сохранения достигнутого водного баланса) терапии. При наличии одышки в покое или при минимальной физической нагрузке активный этап, как правило, начинают с внутривенного введения петлевых диуретиков. Доза препарата зависит от предшествующего приёма диуретиков, функционального со-

стояния почек и величины систолического давления. Кратность назначения определяют величина диуреза и динамика клинического состояния после введения первой дозы препарата. При умеренно тяжёлом состоянии больного возможно назначение препарата внутрь. На этапе поддерживающей терапии дозу диуретиков снижают под контролем динамики массы тела. Спиронолактон показан всем больным с тяжёлым течением сердечной недостаточности. Его назначение рекомендовано при декомпенсации сердечной недостаточности, даже при отсутствии выраженного отёчного синдрома (при уменьшении сердечного выброса нарушаются функции печени, в том числе распад альдостерона). При сердечной недостаточности умеренной тяжести спиронолактон можно назначить для коррекции гипокалиемии при приёме тиазидных и петлевых диуретиков, когда доза ингибиторов АПФ недостаточна или они противопоказаны.

При циррозе печени препарат выбора — спиронолактон, так как основные факторы патогенеза асцита при этом заболевании — повышенное гидростатическое давление в портальной системе, снижение онкотического давления плазмы крови, активация системы ренин–ангиотензин–альдостерон вследствие снижения ОЦК и нарушение метаболизма альдостерона в печени. Действие препарата начинается через 3–5 дней, именно с этим интервалом титруют дозу препарата. При неэффективности спиронолактона дополнительно назначают петлевые диуретики (монотерапия фуросемидом эффективна лишь у 50% больных).

Контроль за эффективностью и безопасностью

Артериальная гипертензия

При монотерапии артериальной гипертензии тиазидами гипотензивный эффект развивается медленно, иногда в течение 2–3 мес, что учитывают при титровании дозы. При добавлении тиазидов к уже проводимой терапии возможно развитие чрезмерного гипотензивного эффекта уже в первые дни приёма, поэтому обычно лечение начинают с минимальных доз. При увеличении дозы выше среднетерапевтической риск развития основных побочных эффектов тиазидов возрастает в большей степени, чем ожидаемый дополнительный гипотензивный эффект. Гипокалиемия — дозозависимый эффект, обычно развивается в течение первого месяца терапии, но может и позже,

поэтому необходим периодический (1 раз в 3–4 мес) контроль за состоянием больного.

Декомпенсация сердечной недостаточности

Задача лечения на этапе активной диуретической терапии — выведение избыточного количества жидкости для облегчения состояния больного и улучшения работы сердца. После стабилизации состояния больного задача лечения — поддержание эуволемического состояния. Исчезновение отёчного синдрома не служит критерием для перехода от первого ко второму этапу из-за наличия «скрытых» отёков. Критерием считают достижение у больного той же массы тела, что была до развития декомеисации.

Эффективность терапии контролируют по изменению проявлений сердечной недостаточности и подтверждают измерением массы тела больного. На этом этапе уменьшение массы тела должно составлять 0,5–1,5 кг/сут (при более высоких значениях возможно развитие побочных эффектов). Контроль за количеством выделенной мочи — менее точный показатель, так как не учитываются образование эндогенной воды, количество жидкости, поступившей в организм, в том числе с пищей, потеря жидкости при дыхании (обычно 300–400 мл, при частоте дыхания более 26 в минуту значение удваивается).

Безопасность терапии оценивают по динамике АД и ЧСС (в положении лежа и стоя). Снижение систолического давления более чем на 15 мм рт.ст. и повышение ЧСС на 15 в минуту считают признаком гиповолемии.

Содержание K^+, креатинина и мочевины в плазме крови при декомпенсации сердечной недостаточности следует определять через каждые 3–4 дня. При избыточном темпе диуретической терапии ОЦК снижается и реабсорбция азота мочевины возрастает, развивается преренальная азотемия. Для диагностики этого состояния рассчитывают соотношение содержания азота мочевины и креатинина (в мг/дл). При гиповолемии этот показатель выше 20, что служит первым и наиболее точным признаком чрезмерного темпа диуреза. При тяжёлом состоянии больного умеренное (двукратное) повышение азота мочевины допустимо при условии стабильности АД, однако при дальнейшем увеличении этого показателя необходимо уменьшить интенсивность диуретической терапии. Часто при декомпенсации сердечной недостаточности отмечаются повышение содержания азота мочевины и креатинина в крови при поступлении в стационар. Это может

быть ошибочно расценено как проявление собственно почечной патологии, в то время как эти изменения связаны с уменьшением сердечного выброса и почечного кровотока почек (ложная гиповолемия), приводящим к компенсаторному повышению реабсорбции азота мочевины для увеличения осмолярности плазмы крови. При адекватной терапии (в том числе диуретиками) происходит нормализация этих показателей.

При активной диуретической терапии возможно развитие «ранней рефрактерности» (обычно у больных в тяжёлом состоянии). Это состояние проявляется быстрым ослаблением мочегонного эффекта и связано с уменьшением почечного кровотока, вызванным приёмом высоких доз диуретиков и/или вазодилататоров, что в сочетании со снижением осмолярности плазмы крови вследствие потери Na^+ приводит к активации ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и повышению секреции антидиуретического гормона. В результате реабсорбция Na^+ увеличивается, диурез уменьшается. Рефрактерность можно преодолеть путём увеличения дозы диуретика или сочетания его с диуретиком другого класса (обычно сочетания петлевого диуретика с тиазидным, спиронолактоном и/или ацетазоламидом). «Поздняя рефрактерность» развивается на этапе поддерживающей терапии и связана с гипертрофией клеток дистальных канальцев под влиянием альдостерона и, следовательно, увеличением реабсорбции Na^+. Лечение «поздней рефрактерности» такое же, как «ранней». На любом этапе лечения нарушение режима малосолевой диеты, гипонатриемия и гипокалиемия, применение НПВС уменьшают эффективность диуретиков.

Отёчно-асцитический синдром при циррозе печени

Задача применения диуретиков — уменьшение массы тела на 0,5–1,5 кг в сутки (при наличии периферических отёков — до 2 кг в сутки). Другим важным показателем эффективности лечения служит уменьшение окружности талии (свидетельствует об уменьшении асцита).

Во время лечения определяют содержание K^+ в плазме крови для своевременного выявления гиперкалиемии как наиболее частого побочного эффекта спиронолактона. Гипонатриемия чаще развивается при приёме петлевых диуретиков; при её появлении следует на время отменить препарат. Следует также своевременно диагностировать преренальную азотемию. В каждом случае необходимо взвесить пользу от агрессивного использования диуретиков и риск осложне-

ний (лечение которых может быть труднее, чем терапия асцита). Энцефалопатия — нередкое осложнение гиповолемии с потенциальным риском развития коматозного состояния, поэтому необходим контроль за содержанием мочевины и креатинина в крови.

Принципы заместительной терапии при гипокалиемии

Контроль за содержанием K^+ в плазме крови — обязательный компонент оценки безопасности диуретической терапии. В организме большая часть K^+ (98%) содержится внутриклеточно, поэтому его концентрация в плазме не служит точным показателем его запасов в организме. Экспериментально показано, что каждый 1 ммол/л снижения концентрации K^+ в плазме крови (например, с 5 до 4 ммол/л) соответствует дефициту в 100–200 мэкв K^+, а при снижении его концентрации с 3 до 2 ммол/л дефицит составляет уже 200–400 мэкв. Исходя из этого, рассчитывают количество калия, необходимое для восполнения его недостатка: мэкв = мг/молекулярная масса (39). Так в 10 мл 3% раствора калия хлорида содержится приблизительно 9 мэкв калия, в калия и магния аспарагинате — 1–1,5 мэкв (в 100 г кураги — 25 мэкв). Рекомендовано при заместительной терапии не вводить более 100–150 мэкв калия в сутки, а скорость внутривенной инфузии не должна превышать 40 мэкв/ч. Заместительную терапию препаратами калия проводят при бессимптомном уменьшении его концентрации в крови ниже 3,5 мг%, симптоматической гипокалиемии любой степени тяжести, концентрации калия в крови ниже 4,0 мг% у больных, принимающих дигоксин, глюкокортикоиды, антиаритмические препараты (особенно I и III классов), при таких сопутствующих заболеваниях, как сахарный диабет, цирроз печени, сердечная недостаточность.

ГЛАВА 16

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ

Классификация

Бронхорасширяющие ЛС по механизму действия подразделяют на следующие группы.

- Стимуляторы адренорецепторов:
  - α- и β-адреностимуляторы — эпинефрин, эфедрин (см. главу «Лекарственные средства, повышающие тонус сосудов»);
  - β_1-и β_2-адреностимуляторы (неселективные) — изопреналин, орципреналин;
  - β_2-адреностимуляторы селективные короткого (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) и длительного (формотерол, салметерол) действия.
- м-Холиноблокаторы:
  - четвертичные производные атропина (ипратропия бромид, тровентол).
- Ингибиторы фосфодиэстеразы (метилксантины) — теофиллин.

Стимуляторы адренорецепторов

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Бронхорасширяющий эффект ЛС этой группы реализуется через стимуляцию β_2-адренорецепторов, что приводит к активации аденилатциклазы, увеличению образования цАМФ, стимуляции работы кальциевого насоса. В результате снижается концентрация Ca^{2+} в ГМК, и расслабляются мышцы бронхов.

- Препараты нового поколения β_2-адреностимуляторов длительного действия. Салметерол взаимодействует не только с активным центром β_2-адренорецептора, но и с примыкающим к нему участком, что

расширяет область контакта препарата с рецептором. Наличие кислородного радикала в молекуле препарата придаёт ей гибкость (подобно шарниру) и способствует присоединению или освобождению от связи с рецептором, что позволяет избежать постоянного и длительного контакта ЛС с β_2-адренорецептором и уменьшить количество побочных реакций.

- В молекуле формотерола, в отличие от гидрофильных β_2-адреностимуляторов короткого действия, один фрагмент гидрофильный, а другой — липофильный, что объясняет быстрое начало и большую длительность действия.

β_2-Адреностимуляторы вызывают расслабление гладких мышц бронхов всех калибров, повышают секрецию ионов хлора и воды в бронхиальный просвет, увеличивают мукоцилиарный транспорт, подавляют бронхоспастические эффекты ацетилхолина, гистамина, простагландинов, серотонина, лейкотриенов, а также ингибируют высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции А из тучных клеток и фактора хемотаксиса нейтрофилов, снижают содержание эозинофильного катионного белка в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

- По эффективности бронхорасширяющего эффекта β_2-адреностимуляторы можно расположить в следующем порядке: формотерол > салметерол > изопреналин > сальбутамол.
- По способности β_2-адреностимуляторов блокировать транспорт белков через эндотелиальные клетки и тем самым препятствовать развитию отёка лёгких препарты можно расположить в следующей последовательности: салметерол > формотерол > сальбутамол > β_2-адреностимуляторы короткого действия.

β_2-Адреностимуляторы также повышают сократимость мышц диафрагмы при переутомлении, оказывают положительное хроно- и инотропное действие на сердце, повышают потребность миокарда в кислороде, улучшают АВ-проводимость, увеличивают возбудимость миокарда, расширяют коронарные артерии.

- Избирательность β_2-адреностимулирующего действия препаратов определяется соотношением доз, в которых они оказывают бронхорасширяющее и кардиостимулирующее действия: у β_2-адреностимуляторов короткого действия оно равно 1:3–1:5 и более, а длительного действия — во много раз меньше (табл. 16-1).

При ингаляции дозированных аэрозолей и сухих порошков β_2-адреностимуляторов через различные приспособления (например, тур-

Таблица 16-1. Селективность действия β-адреностимуляторов

МНН	β_1-Адренорецепторы	β_2-Адренорецепторы	β_3-Адренорецепторы*	Селективность действия на адренорецепторы	
				β_2/β_1	β_2/β_3
Изопреналин**	1	1	1	1	1
Сальбутамол	0,0004	0,55	0,002	1375	275
Фенотерол	0,005	0,6	0,02	120	30
Формотерол	0,05	20	0,065	400	305
Салметерол	0,0001	8,5	0,009	85000	945

Примечания.

*Обнаружены в жировой ткани, их стимуляция сопровождается липолитическим действием.

**Активность принята за 1.

бухалеры, дискхалеры) бронхорасширяющий эффект препаратов (особенно короткого действия) развивается быстро (табл. 16-2).

Таблица 16-2. Время развития бронхорасширяющего эффекта ингаляционных β_2-адреностимуляторов

МНН	Доза, мг	Брохорасширяющий эффект		
		начало, мин	максимальный эффект, мин	длительность, ч
Препараты короткого действия				
Орципреналин	0,75	Менее 4	30	2–3
Сальбутамол*	0,1	Менее 4	30	4–6
Фенотерол	0,2	Менее 4	45	5–6
Препараты длительного действия				
Формотерол	0,012	Более 6	2	8–10
Салметерол	0,05	5–10	2–4	12

*Порошок для ингаляций 0,2 и 0,4 мг/доза (ингалятор дозированный, циклохалер).

Длительность бронхорасширяющего действия препарата зависит не только от его химической структуры (например, молекула салметерола содержит более длинную, чем у сальбутамола, боковую цепочку из метиленовых групп и атома кислорода, что определяет его более высокую липофильность), но и от пути его введения.

Фармакокинетика

Всасывание при пероральном приёме. Наиболее полно всасываются изопреналин, салметерол и сальбутамол (80–85%), формотерол (65%), в меньшей степени — тербуталин (25–80%).

Связь с белками плазмы крови препаратов незначительная, например у орципреналина она равна 10%, у тербуталина —14–25%. Исключение составляет формотерол, 61–65% дозы которого связывается с белками плазмы крови (из них 53% — с альбуминами).

Биодоступность изопреналина низкая (менее 10%), так как он быстро и полностью метаболизируется в кишечной стенке и печени под воздействием ферментов КОМТ и МАО (эффект первого прохождения). У формотерола, сальбутамола и тербуталина при пероральном приёме она составляет 30–50%, у орципреналина и тербуталина — несколько больше.

- При ингаляции β-адреностимуляторов больной, как правило, проглатывает 85–95% дозы препаратов, и они, как и при приёме внутрь, подвергаются пресистемному метаболизму. Например, после ингаляции тербуталина до еды биодоступность равна 10–15%, после еды — 6–10%.

Пик концентрации в крови тербуталина при пероральном применении достигается через 1–4 ч, формотерола — через 0,5–1 ч.

- Отсутствует зависимость между концентрацией препаратов в крови и длительностью их бронхорасширяющего действия. Например, период полувыведения после внутривенного болюсного введения сальбутамола равен 15 мин, а длительность бронхорасширяющего действия — более 3 ч (при этом препарат в плазме крови не определяется). При длительном пероральном приёме сальбутамола или тербуталина 2 раза в сутки в лекарственных формах с медленным высвобождением вещества бронхорасширяющее действие проявляется при их низких концентрациях в плазме крови.

Скорость и характер метаболизма β_2-адреностимуляторов зависят от способа введения.

- При внутривенном введении 50–60% изопреналина, сальбутамола и тербуталина выводится в неизменённом виде, при пероральном — в основном в виде метаболитов.
  - ♦ Основные метаболиты изопреналина [3-метоксиизопреналин (14%) и конъюгированный сульфат (30%)] и сальбутамола [конъюгированные сульфаты (42%), из них основной — эфирный сульфат сальбутамола] выводятся с мочой (30%) и жёлчью (1%).

- Салметерол при пероральном приёме в дозе 1 мг выводится в основном в виде метаболитов в течение 72 ч с жёлчью (60%) и мочой (20–21%).
- Метаболиты формотерола (фенольные и алифатические О-глюкурониды) быстро выводятся с мочой (76%) и жёлчью (33%). Почечный клиренс препарата составляет 150 мл/мин.
- Некоторые метаболиты β-адреностимуляторов обладают фармакологической активностью, например 3-метоксиизопреналин — β-адреноблокирующей, эфирный сульфат сальбутамола — β-адреностимулирующей.

$T_{1/2}$ β-адреностимуляторов представлен в табл. 16-3.

Таблица 16-3. Период полувыведения β-адреностимуляторов

МНН	Изопреналин	Сальбутамол и его активный метаболит	Орципреналин	Фенотерол	Тербуталин	Формотерол
$T_{1/2}$	2 мин	5 ч	6 ч	7 ч	2–5 ч	2–3 ч

Микрокинетика β_2-адреностимуляторов

Под микрокинетикой понимают особенности механизмов взаимодействия ЛС с молекулами-мишенями. Длительность действия β_2-адреностимуляторов зависит от размера молекулы и её химических свойств.

- Молекула сальбутамола небольшой длины (11 ангстрем) и гидрофильна, поэтому он легко растворяется в жидкости, покрывающей эпителий бронхов, быстро (в течение нескольких минут) связывается с рецепторами, но сравнительно быстро «вымывается» из связи с ними. Это объясняет быстрое начало и небольшую (4–6 ч) длительность действия препарата.
- Формотерол обладает гидрофильностью и умеренной липофильностью. Действие препарата начинается в первые минуты (т.е. как сальбутамола), что позволяет применять его для купирования приступов бронхиальной астмы. Однако в связи с липофильными свойствами препарат проникает в более глубокий гидрофобный слой клеточной мембраны, откуда постепенно выделяется и повторно взаимодействует с рецептором. Это объясняет большую (до 12 ч) длительность действия формотерола, причём, чем выше концентрация препарата в области рецепторов (соответственно количество «депонированных» молекул), тем более длительное действие он оказывает.

- Молекула салметерола длинная (25 ангстрем), её липофильность в 10 тыс раз больше, чем у сальбутамола. Поэтому салметерол практически не задерживается в жидкости на поверхности эпителия дыхательных путей, а сразу «депонируется» в мембране клетки, в связи с чем взаимодействие препарата с рецептором (и начало действия) начинается приблизительно через 30 мин после ингаляции. Активный центр препарата многократно связывается с рецептором (обратимое и неконкурентное связывание), что и определяет большую (более 12 ч) длительность действия, причём не зависящую от дозы препарата.

β_2-Адреностимуляторы могут иметь свойства полных (фенотерол и формотерол) или частичных (сальбутамол и салметерол) агонистов, однако это не влияет на клиническую эффективность этих препаратов.

Показания к применению и режим дозирования

β-Адреностимуляторы применяют при бронхиальной астме (препараты короткого действия — для купирования обострений, а длительного действия — для профилактики приступов удушья, особенно ночных), хроническом обструктивном бронхите, для лечения больных с нарушением АВ-проводимости (изопреналин сублингвально), в качестве кардиотонических средств при противопоказаниях к приёму сердечных гликозидов (например, при кардиогенном шоке, нормоволемической форме септического шока со снижением сердечного выброса и высоким ОПСС), при длительном спазме сосудов головного мозга, угрозе преждевременных родов или самопроизвольного выкидыша.

Дозы и режимы дозирования препаратов представлены в табл. 16-2.

Побочное действие и противопоказания

Наиболее распространённые побочные эффекты препаратов этой группы — тахикардия, тремор, головные боли. Частота возникновения и интенсивность побочного действия эффектов зависят от селективности действия препаратов на рецепторы, дозы и способа введения. После ингаляции терапевтических доз β_2-адреностимуляторов побочные эффекты минимальны, при применении неселективных β_1- и β_2-адреностимуляторов наиболее часто развиваются тахикардия и тремор (у 30%), реже — аритмии, гипокалиемия, учащение приступов стенокардии. При приёме β_2-адреностимуляторов возможно повышение концентрации свободных жирных кислот и глюкозы в кро-

ви. При тяжёлом течении бронхиальной астмы β_2-адреностимуляторы могут вызывать резкое снижение парциального давления кислорода в крови (в результате нарушения соотношения вентиляция/перфузия). При применении β_2-адреностимуляторов иногда возможно развитие тошноты, рвоты, запора, деструкции мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов.

При длительном применении β-адреностимуляторов к ним развивается резистентность, после перерыва в приёме препаратов их бронхорасширяющее действие восстанавливается.

- Снижение эффективности β-адреностимуляторов и, как следствие, ухудшение бронхиальной проходимости связаны с десенситизацией β_2-адренорецепторов и уменьшением их плотности вследствие длительного воздействия агонистов, а также с развитием синдрома «рикошета», характеризующегося резким бронхоспазмом. Толерантность к препаратам чаще развивается при ингаляционном пути введения. Синдром «рикошета» вызван блокадой β_2-адренорецепторов бронхов продуктами метаболизма и нарушением дренажной функции бронхиального дерева из-за развития синдрома «замыкания лёгких». Резкое ухудшение бронхиальной проходимости может приводить к развитию «немого лёгкого» вследствие закупорки бронхиального дерева вязким секретом.

Абсолютное противопоказание к применению β-адреностимуляторов — повышенная чувствительность к препарату, относительные противопоказания — артериальная гипертензия, стенокардия, гипертиреоз, тахиаритмии.

Лекарственное взаимодействие

Сочетание β-адреностимуляторов с м-холиноблокаторами или теофиллином усиливает и удлиняет их бронхорасширяющее действие. Глюкокортикоиды повышают чувствительность рецепторов к β-адреностимуляторам.

Выбор препарата

β-Адреностимуляторы короткого действия в дозированных аэрозолях и в виде сухого порошка для ингаляций служат средством выбора для купирования приступов бронхиальной астмы любой формы. При ночных приступах бронхиальной астмы предпочтительнее применение β_2-адреностимуляторов длительного действия, в том

числе и препаратов с замедленным высвобождением сальбутамола. Больным с сопутствующими заболеваниями ССС рекомендовано назначение селективных β_2-адреностимуляторов.

При парентеральном введении β_2-адреностимуляторы оказывают влияние и на мелкие бронхи, что особенно важно при тяжёлой степени бронхиальной обструкции, особенно сопровождающейся затруднением эвакуации вязкого секрета из просвета дыхательных путей и набуханием слизистой оболочки бронхов.

Для купирования тяжёлых приступов эффективна ингаляция раствора сальбутамола (2,5–5 мг) с помощью небулайзеров.

м-Холиноблокаторы

Из-за множества системных побочных эффектов атропина в настоящее время в качестве бронхорасширяющих препаратов используют его четвертичные производные, неселективные блокаторы $м_2$- и $м_3$-холинорецепторов — ипратропия бромид и тровентол. Препараты выпускают в виде дозированных аэрозолей или растворов для ингаляции.

Основные фармакодинамические эффекты и фармакокинетика

По бронхорасширяющему действию ипратропия бромид в 10 раз сильнее атропина. После однократной ингаляции 80 мкг (2 вдоха) тровентола или 40 мкг (2 вдоха) ипратропия бромида действие начинается через 20–40 мин, достигает максимума через 60 мин и продолжается в течение 5–6 ч.

В отличие от атропина, в дозах, оказывающих бронхорасширяющее действие, эти препараты не проникают в ЦНС, в меньшей степени тормозят секрецию слюнных желёз, не оказывают влияния на двигательную активность мерцательного эпителия трахеи и не изменяют АД и ЧСС. Тровентол обладает слабыми адреноблокирующим, антигистаминным и антисеротониновым свойствами.

При концентрации препарата в крови ниже 10 нг/мл не выявлено значительных изменений ЧСС, в то время как бронхорасширяющее действие отмечено при концентрации 3 нг/мл.

Проглатываемая часть аэрозолей ипратропия бромида и тровентола плохо всасывается из ЖКТ, поэтому системные холиноблокирующие эффекты не развиваются.

Фармакокинетика ипратропия бромида

- После однократной ингаляции (2 вдоха по 20 мкг) максимальную концентрацию препарата в плазме крови (во много раз ниже, чем после приёма внутрь) отмечают через 0,5–2 ч, при внутривенном, внутримышечном и пероральном применении в дозе 10 мг — через 5, 15 и 80 мин соответственно.
- Объём распределения при введении в той же дозе в/в составляет 50 л, перорально — 83 л, биодоступность — 90% и 6% соответственно.
- $T_{1/2}$ ипратропия бромида варьирует в пределах от 3,2 до 3,8 ч.
- Ипратропия бромид подвергается биотрансформации в печени, 1/2 дозы выводится с жёлчью в течение 24 ч, метаболиты и небольшая часть неизменённого вещества экскретируются также почками. Препарат не секретируется с молоком.

Показания к применению и режим дозирования

Показаниями к применению м-холиноблокаторов являются хронический обструктивный бронхит и бронхиальная астма. Режим дозирования —2–4 вдоха аэрозоля ипратропия бромида (40–80 мкг) или тровентола (80–160 мкг) 3–4 раза в сутки. Для купирования приступа бронхиальной астмы раствор ипратропия бромида для ингаляций можно вдыхать через небулайзер.

Побочное действие и противопоказания

Побочные действия ипратропия бромида и тровентола — сухость во рту, редко диплопия. Противопоказания к назначению — закрытоугольная глаукома. Следует соблюдать осторожность при назначении больным, страдающим гиперплазией предстательной железы.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (производные метилксантина)

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Метилксантины вызывают увеличение концентрации циклических нуклеотидов в миофибриллах вследствие блокады ферментов фосфодиэстеразы типов III, IV и V в ГМК бронхов. Циклический

3,5-АМФ (цАМФ) стимулирует работу кальциевого насоса, снижается концентрация внутриклеточного Ca^{2+} и, как следствие, развивается бронходилатация. Препараты этой группы также тормозят высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, моноцитов, эозинофилов и нейтрофилов (содержат фосфодиэстеразу типа IV), тормозят агрегацию тромбоцитов (содержат фосфодиэстеразу типов III и IV).

Теофиллин также блокирует аденозиновые рецепторы (A_1, A_2, P_1), устраняя вызываемые аденозином сокращение ГМК дыхательных путей, увеличение высвобождения гистамина из клеток лёгких, торможение высвобождения катехоламинов из нервных окончаний. В опытах *in vitro* установлено, что эффекты аденозина препарат устраняет уже в концентрации 10–30 мкг/мл.

Теофиллин вызывает широкий спектр фармакологических эффектов.

- Улучшение бронхиальной проходимости вследствие снятия бронхоспазма, стабилизации мембран тучных клеток, торможения высвобождения медиаторов анафилактических реакций, стимуляции мукоцилиарного клиренса.
- Слабое диуретическое действие вследствие увеличения почечного кровотока и снижения канальцевой реабсорбции Na^+.
- Увеличение коронарного кровотока, обусловленное расширением коронарных сосудов.
- Увеличение силы и частоты сердечных сокращений, связанное с рефлекторной реакцией на снижение ОПСС и прямой стимуляцией миокарда.
- Снижение давления в малом круге кровообращения вследствие расширения артериол и венул и уменьшение лёгочного сосудистого сопротивления.
- Возбуждение дыхательного центра, повышение сократимости дыхательных мышц, особенно диафрагмы.
- Усиление вентиляции лёгких в условиях гипокалиемии и при расстройствах дыхания по типу Чейна—Стокса.
- Расширение внепечёночных жёлчных путей.
- В связи с тем, что препарат одновременно расширяет сосуды большого круга кровообращения и возбуждает сосудодвигательный центр продолговатого мозга, его влияние на АД вариабельно.

Фармакокинетика

Теофиллин плохо растворим в воде, что затрудняет его парентеральное применение. Поиски веществ, повышающих его растворимость, привели к созданию аминофиллина, содержащего теофиллин (80%) и этилендиамин (20%). Большое распространение получили также пероральные пролонгированные препараты теофиллина, например теопэк, теотард, спофиллин ретард.

При приёме внутрь аминофиллин хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови зависит от дозы и функционального состояния печени (табл. 16-4).

Таблица 16-4. Концентрация теофиллина в крови в зависимости от дозы аминофиллина и пути введения

Препарат	Путь введения	Доза, г	Время достижения T_{max} в крови	C_{max} в крови, мкг/мл
Аминофиллин	Внутрь	0,3	1–1,5 ч	4–5
	В/в	0,3	15 мин	7
	Ректально (суппозитории)	0,5	4 ч	2,5

Теофиллин — слабое основание, быстро распределяется в периферических тканях. Метаболизм теофиллина имеет значительную индивидуальную вариабельность. 85–90% дозы метаболизируется в печени при участии ферментов микросомального окисления (изофермент цитохрома P_{450} — $1A_2$) и ксантиноксидаз. 65% введённой дозы теофилллина связывается с белками плазмы крови; при циррозе печени этот показатель равен 29–37%. Почками выводится 90% дозы в виде метаболитов и 10% в неизменённом состоянии. Основные метаболиты теофиллина — 1,3-диметилмочевая кислота (44,3%), 3-метилксантин (12,9%) и 1-метилмочевая кислота (24%). В процессе деметилирования образуется 3-метилксантин, в процессе окисления — мочевая кислота. Из метаболитов фармакологической активностью обладает 3-метилксантин (30–50% эффективности теофиллина). При печёночной и почечной недостаточности возможна кумуляция теофиллина в организме. Общий клиренс препарата у взрослых, не курящих табак, составляет 0,65 мл/кг/мин, у детей 4–17 лет — 1,4 мл/кг/мин, 1–4 лет — 1,7 мл/кг/мин (табл. 16-5).

Таблица 16-5. Факторы, влияющие на период полувыведения теофиллина

Факторы, влияющие на метаболизм теофиллина	$T_{1/2}$, ч
Здоровые некурящие	4–16 (в среднем 8,7)
Цирроз печени и сердечная недостаточность	20–30
Вакцинация БЦЖ и противогриппозной вакциной, *herpes zoster*, пневмония, лёгочное сердце, пища, богатая белками и витаминами	Удлинение
Табакокурение	4,4
Кофеинсодержащие напитки, продукты	Укорочение
Гипертиреоз	Укорочение
Приём теофиллина в утренние часы	C_{max} через 2 ч
Приём теофиллина в вечерние часы	C_{max} через 6 ч

Концентрация теофиллина в мокроте и слюне соответствует концентрации его свободной фракции в плазме крови. Объём распределения составляет 0,5 л/кг (0,3–0,7 л/кг), он увеличивается при циррозе печени, а также у пациентов пожилого возраста.

Теофиллин имеет небольшую широту терапевтического действия. Оптимальный терапевтический эффект (противовоспалительный и бронхорасширяющий) достигается при концентрации препарата в сыворотке крови в пределах 5–20 мкг/мл. При повышении концентрации теофиллина на 1 мкг/мл наблюдается увеличение объёма форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) на 2,5% по отношению к исходному. При введении 1 мг/кг теофиллина его концентрация в сыворотке крови равна 2 мкг/мл, при концентрации выше 20 мкг/мл повышается вероятность развития побочных эффектов.

Теофиллин проникает через плацентарный барьер и содержится в крови плода в такой же концентрации, что и в крови беременной; препарат проникает в грудное молоко. В слюне концентрация теофиллина составляет 50–70% содержания его в плазме крови.

Приём водно-спиртовых растворов аминофиллина внутрь повышает всасываемость теофиллина, при этом концентрация его в сыворотке крови и терапевтический эффект близки к таковым при внутривенном введении. Из ректальных суппозиториев теофиллин всасывается частично, медленно и непостоянно. При внутривенном введении аминофиллина концентрация теофиллина в крови снижается до 5 мкг/л к концу 1 ч, через 7 ч препарат в крови отсутствует. При приёме пролонгированных препаратов теофиллина в сыво-

ротке крови его обнаруживают через 2 ч, C_{max} отмечают в течение 4–8 ч, а через 12 ч концентрация теофиллина составляет 20–30% максимальной.

Показания к применению и режим дозирования

Показания к применению теофиллина — бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, лёгочная гипертензия, расстройства дыхания (синдром Чейна–Стокса), мигрень, нарушения мозгового кровообращения.

- Аминофиллин (в/в) — препарат выбора для купирования острой тяжёлой бронхиальной обструкции.
  - Если больной не принимал препарат теофиллина, аминофиллин вводят в ударных (5,6 мг/кг в течение 30 мин) и поддерживающих (0,9 мг/кг в течение 3,5 ч) дозах в/в капельно.
  - Если больной принимал препарат теофиллина, дозу аминофиллина следует снизить на 50% и более.
- Пероральные пролонгированные препараты теофиллина (таблетки или капсулы, содержащие микрокапсулированый теофиллин в дозах 100, 200 и 300 мг) — средства выбора для лечения больных с ночными приступами бронхиальной обструкции, а также для длительного лечения тяжёлой обструкции дыхательных путей и лёгочной гипертензии.
  - При хронической обструкции дыхательных путей лечение начинают с малых доз, постепенно их повышая (при отсутствии побочных эффектов) до достижения желаемого результата. Например, в 1–3-й дни лечения назначают 200–400 мг/сут, на 4–6-й дни — 400–600 мг/сут, на 7–9-й дни — 600–800 мг/сут и выше (не более 1000–1200 мкг/сут).
    - ♦ При необходимости концентрацию теофиллина в сыворотке крови определяют через 4 ч после очередного приёма (при условии, что режим дозирования не изменяли в течение 3 предшествующих дней).

Побочное действие и противопоказания

Побочное действие. Характер и выраженность побочных и токсических эффектов теофиллина зависят от его концентрации в плазме крови. При концентрации 15–20 мкг/мл побочные эффекты тео-

филлина подобны таковым кофеина: преходящая тошнота, сердцебиение, тремор, головная боль, головокружение и нарушение сна. Эти эффекты чаще развиваются на ранних стадиях применения теофиллина; при длительном приёме к ним развивается резистентность. При концентрации 20–35 мкг/мл развиваются выраженная тахикардия, тахиаритмия, гипервентиляция лёгких, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (вследствие усиления желудочной секреции), бессонница, беспокойство, возбуждение, головная боль, тошнота и рвота (вследствие раздражения триггерной зоны или самого рвотного центра и местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка), судорожные приступы. При концентрациях выше 35 мкг/мл развиваются симптомы гипоксии мозга, заторможенность, судороги, аритмии сердца, сердечно-лёгочная недостаточность.

Противопоказания — выраженная артериальная гипотензия, пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, острый инфаркт миокарда, распространённый атеросклероз, судорожные припадки в анамнезе.

Лекарственное взаимодействие

Теофиллин фармацевтически несовместим с солями кальция, алкалоидами и дибазолом; инактивирует бензилпенициллина натриевую соль; с амидопирином, анестезином, дифенгидрамином, никотиновой и аскорбиновой кислотами образует гигроскопичные соединения.

Фармакокинетическое взаимодействие особенно выражено при сочетании теофиллина с ингибиторами и индукторами микросомального окисления (см. Приложение, табл. 2).

Фторхинолоны удлиняют $T_{1/2}$ теофиллина: ципрофлоксацин > норфлоксацин > офлоксацин > спарфлоксацин.

Изопреналин при парентеральном введении увеличивает системный клиренс теофиллина, а он в свою очередь увеличивает общий клиренс препаратов лития. При сочетании теофиллина и пиридоксина содержание последнего в крови снижается.

Теофиллин потенцирует действие диуретиков (увеличивает клубочковую фильтрацию и уменьшает канальцевую реабсорбцию Na^+), потенцирует бронхорасширяющее действие β-адреностимуляторов. Эфедрин повышает токсичность теофиллина.

Алгоритм выбора бронхорасширяющих лекарственных средств

- Для купирования редких приступов бронхоспазма любого генеза обычно назначают ингаляции β-адреностимуляторов короткого действия.
- Для купирования и профилактики приступов бронхоспазма применяют комбинированные бронхорасширяющие препараты в ингаляциях, например ипратропия бромид + фенотерол (беродуал, беродуал Н), фенотерол + кромоглициевая кислота (дитек). Бронхорасширяющее действие беродуала после однократной ингаляции начинается через 15 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается 6 ч (дитека — до 5–6 ч).
- При учащении приступов (1–2 в неделю) или появлении ночных приступов удушья, даже редких (1–2 раза в месяц), назначают β_2-адреностимуляторы длительного действия или пролонгированные препараты теофиллина. В дальнейшем β_2-адреностимуляторы короткого действия применяют лишь для купирования приступов удушья при любой тяжести бронхиальной астмы, а β_2-адреностимуляторы длительного действия и препараты теофиллина (в виде монотерапии, а чаще в сочетании, например, с ингаляционными глюкокортикоидами, кромоглициевой кислотой) — для профилактического лечения.
- Для купирования тяжёлых приступов бронхиальной астмы и астматического статуса β_2-адреностимуляторы (сальбутамол, фенотерол), ипратропия бромид + фенотерол примеряют через небулайзеры.
- Внутривенно аминофиллин можно применять для купирования тяжёлых и затянувшихся приступов удушья (астматического статуса).
- м-Холиноблокатор или его комбинация с β_2-адреностимулятором (например, ипратропия бромид + фенотерол) в виде ингаляций из дозирующего баллончика или в виде раствора через небулайзер чаще применяют при хроническом обструктивном бронхите. При этом заболевании возможно также применение β_2-адреностимуляторов длительного действия и препаратов теофиллина.

Контроль за эффективностью и безопасностью

1. Оценка динамики клинического состояния: купирование приступа удушья, начало и длительность улучшения функции внешнего дыхания, отхождение мокроты, уменьшение одышки; данные

физикального обследования больных и лёгочных функциональных тестов после однократного и длительного применения ЛС.

2. Коррекция режима дозирования теофиллина по его концентрации в сыворотке крови. Для длительного эффективного и безопасного лечения препарат назначают в суточной дозе, необходимой для создания C_{ss} в пределах 5–15 мкг/мл.

3. Для правильного выбора бронхорасширяющего препарата и оценки его эффективности проводят фармакологическую пробу с β_2-адреностимулятором (для определения характера и степени обратимости обструкции дыхательных путей). Наиболее простой и доступный метод — оценка изменения $ОФВ_1$ до и после однократной ингаляции β_2-адреностимулятора.

- Увеличение $ОФВ_1$ более чем на 12% свидетельствует о положительном бронхорасширяющем действии препарата и наличии обратимого компонента (спазма гладких мышц бронхов) бронхиальной обструкции.
- Увеличение $ОФВ_1$ на 20% и более — показатель полной обратимости бронхиальной обструкции.
- Чрезмерное увеличение $ОФВ_1$ (на 30% и более) свидетельствует о выраженной гиперреактивности бронхов и необходимости назначения препаратов с противовоспалительным механизмом действия (ингаляционных глюкокортикоидов, кромоглициевой кислоты, недокромила) или же увеличения дозы ингаляционных глюкокортикоидов.
- Изменение $ОФВ_1$ менее чем на 12% — показатель необратимости обструкции, причиной которой могут быть отёк слизистой оболочки бронхов, наличие в просвете бронхиального дерева вязкой мокроты или наличие деструктивных изменений бронхолёгочной системы. В этом случае также необходимо изменить тактику терапии и назначить противовоспалительные (чаще ингаляционные глюкокортикоиды), муколитические средства.

4. Для более детальной оценки эффективности бронхорасширяющих средств используют бодиплетизмографию (общую плетизмографию тела, т.е. измерение и запись изменений объёма части органа, органа или всего тела), позволяющую дополнительно оценить вентиляционную функцию лёгких.

5. При длительном лечении бронхорасширяющими препаратами также необходимо проводить динамический контроль ФВД с использованием лёгочных функциональных тестов с фармакологической пробой на любой β_2-адреностимулятор или м-холиноблокатор.

- Увеличение $ОФВ_1$ с приближением к должному $ОФВ_1$ и снижение обратимости обструкции (по приросту $ОФВ_1$) свидетельствуют о положительном эффекте лечения.
- При обратной динамике $ОФВ_1$ или отсутствии реакции на лекарственную пробу с β_2-адреностимулятором (необратимость обструкции) необходимо пересмотреть тактику лечения (как правило, решают вопрос о назначении или увеличении дозы ингаляционного глюкокортикоида, кромоглициевой кислоты, недокромила, β_2-адреностимулятора длительного действия или теофиллина).
- Оценка эффективности м-холиноблокаторов у больных хроническим обструктивным бронхитом затруднительна, так как у этих больных чаще выявляют необратимость обструкции дыхательных путей при низких значениях $ОФВ_1$. Поэтому необходимо длительное (многолетнее) лечение больных м-холиноблокаторами с динамическим контролем за величиной $ОФВ_1$ и проведением фармакологической пробы с β_2-адреностимулятором. Улучшение клинического течения, появление обратимости обструкции и отсутствие тенденции к прогрессирующему снижению $ОФВ_1$ (не более 40 мл/год) свидетельствуют о положительном эффекте препаратов. То же самое относится и к длительному применению препаратов теофиллина или β_2-адреностимуляторов длительного действия.

6. Метод пикфлоуметрии даёт возможность больному ежедневно (утром и вечером) самостоятельно контролировать (и записывать в дневнике) пиковый объём форсированного выдоха — показатель, тесно коррелирующий с величиной $ОФВ_1$. Постоянный контроль за этим показателем помогает оценивать состояние и оптимизировать фармакотерапию.

7. Параллельно исследованию ФВД в лечебном учреждении необходимо проводить контроль за состоянием ССС, концентрацией глюкозы, калия и ТГ в крови.

ГЛАВА 17 ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АНТИАСТМАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В настоящее время бронхиальную астму рассматривают как хроническое персистирующее воспаление дыхательных путей, в патогенезе которого участвуют тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. С этих позиций ЛС, блокирующие определённые звенья процесса воспаления (глюкокортикоиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, ингибиторы лейкотриенов), нашли широкое применение в лечении и профилактике бронхиальной астмы. Глюкокортикоиды (внутрь, парантерально или ингаляционно) применяют (по показаниям) при всех стадиях бронхообструктивного синдрома. Клиническая фармакология глюкокортикоидов представлена в главе «Гормональные препараты».

Стабилизаторы мембран тучных клеток

В эту группу включены кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Препараты этой группы не оказывают прямого расслабляющего действия на ГМК бронхов. Они подавляют высвобождение гистамина из сенсибилизированных тучных клеток и синтез лейкотриенов в дыхательных путях вследствие блокирования трансмембранного тока ионов кальция, а также ингибируют фосфодиэстеразу, что приводит к повышению внутриклеточного содержания цАМФ, снижению сократимости миофибрилл.

Недокромил препятствует высвобождению гистамина, лейкотриена C_4, $ПгD_2$ и других биологических активных веществ не только из тучных клеток, но и из эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, тромбоцитов, лимфоцитов, участвующих в воспалительной реакции бронхов. Кетотифен также блокирует H_1-рецепторы гистамина.

Препараты этой группы предупреждают развитие как самой аллергической реакции немедленного типа, обусловленной выделением медиаторов анафилаксии в результате контакта сенсибилизированной тучной клетки с соответствующим аллергеном, так и поздней иммунологической реакции. Поскольку фармакологический эффект ЛС этой группы проявляется до взаимодействия Аг с АТ, их назначают с профилактической целью.

Кромоглициевая кислота оказывает профилактическое действие при астматической триаде и бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, что, по-видимому, обусловлено повышением устойчивости тучных клеток к неиммунологическим факторам дегрануляции. При длительном применении препараты уменьшают гиперреактивность бронхов, улучшают ФВД, уменьшают интенсивность и частоту приступов удушья. Недокромил обладает более выраженной противовоспалительной активностью, чем кромоглициевая кислота (в 4–10 раз), а также эффективнее предупреждает бронхоспастические реакции, вызываемые различными химическими агентами, холодным воздухом и др. Кромоглициевая кислота более эффективна у больных молодого возраста без деструктивных изменений в лёгких. Кетотифен оказывает также и седативное действие.

Фармакокинетика

Кромоглициевая кислота практически нерастворима в липидах, поэтому, в отличие от кетотифена, плохо всасывается при приёме внутрь (менее 0,5–2%). В основном её применяют путём ингаляции порошка или аэрозольного раствора. При ингаляции через спинхалер приблизительно 10% дозы препарата достигает бронхиол и альвеол. Остальная часть проглатывается и в неизменённом виде выводится через ЖКТ. Абсорбированная часть дозы не подвергается биотрансформации и выводится в течение суток, в основном почками. После однократной ингаляции кромоглициевой кислоты (20 мг) пик концентрации в крови обнаруживают через 15 мин. В течение часа концентрация снижается с 80 до 10 пг/мл. После ингаляции 40 мг концентрация в крови составляет 225 пг/мл через 15 мин и 20 пг/мл через 1 ч; через 2 ч препарат в крови не определяется. $T_{1/2}$ препарата равен 80 мин. Выраженность защитного эффекта кромоглициевой кислоты при применении за 1 мин или за 1 ч до провокационного введения аллергена примерно одинакова; действие продолжается до 4–6 ч. Максимальный эффект отмечают в первые 2 ч после ингаляции.

При ингаляции недокромила со слизистой оболочки дыхательных путей всасывается 5% дозы, дополнительно абсорбируется 2–3% препарата, поступившего в ЖКТ, биодоступность равна 6–9%. После внутривенного введения препарата в дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке составляет 3 пг/мл, сохраняется в течение 20 мин, а затем экспоненциально снижается; через 8 ч она составляет 10% максимальной. $T_{1/2}$ равен 54 мин при внутривенном введении, 138 мин при ингаляции и 20 ч при приёме внутрь. Недокромил связывается с белками крови на 80%, *не подвергается метаболизму в печени и выводится* из организма в неизменённом виде почками (64%) и с жёлчью (30%) в течение 96 ч.

Кетотифен хорошо и полностью всасывается при пероральном применении; терапевтическую концентрацию в крови определяют в течение 10–12 ч после приёма. Препарат подвергается процессам деметилирования и глюкуронирования в печени, метаболиты приблизительно в равных соотношениях выводятся с мочой и жёлчью. После однократного назначения бронхорасширяющего действия не оказывает.

Показания и режим дозирования

Показания к применению — бронхиальная астма (атопическая форма, астма физического усилия, астматическая триада), аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия и аллергические заболевания ЖКТ (внутрь).

Для профилактики приступов удушья у больных с атопической формой бронхиальной астмы, профилактики бронхоспастических реакций, вызываемых, например, химическими, газообразными веществами, пылью, холодным воздухом, рекомендуют длительное регулярное введение кромоглициевой кислоты в дозе 20–40 мг 4 раза в сут в виде порошка через дозированный ингалятор (капсулы для спинхалера содержат 20 мг препарата) или в дозированных аэрозолях, а также в качестве альтернативного варианта — недокромила в дозированных аэрозолях. После снижения частоты приступов рекомендовано уменьшение кратности приёма препаратов. Кетотифен назначают внутрь по 1 мг 2 раза в сутки.

Побочные эффекты и противопоказания к назначению

Побочные эффекты препаратов незначительны. В редких случаях (менее 2%) они вызывают раздражение слизистой оболочки глотки и трахеи, сухость во рту, охриплость голоса, особенно на фоне местных

инфекционных процессов. В начале лечения иногда возникают кашель и кратковременный бронхоспазм (после ингаляции сухого порошка). Кашель купируют приёмом стакана воды сразу после ингаляции, а при повторяющемся бронхоспазме показана предварительная (за 15–20 мин) ингаляция β-адреностимуляторов. Кетотифен может вызвать сонливость, сухость во рту, снижение секреции бронхиальных желёз.

Препараты противопоказаны при индивидуальной непереносимости, в I триместре беременности; кромоглициевая кислота и недокромил — при астматическом статусе; кетотифен следует с осторожностью назначать пациентам, занятым на работе, требующей концентрации внимания.

Лекарственное взаимодействие

Кромоглициевая кислота и недокромил оказывают более сильное действие при предварительном купировании бронхоспазма адреномиметиками. Кетотифен усиливает седативный эффект препаратов, угнетающих ЦНС.

Ингибиторы лейкотриенов

Лейкотриены (ЛТ) — БАВ, синтезируемые из арахидоновой кислоты под действием 5-липооксигеназы (5-ЛО) в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, тучных клетках. Идентифицированы следующие ЛТ: $ЛТА_4$, $ЛТВ_4$, $ЛТС_4$, $ЛТD_4$ и $ЛТЕ_4$. В процессе синтеза ЛТ сначала образуется $ЛТА_4$, из него — $ЛТВ_4$ и $ЛТС_4$. $ЛТС_4$ быстро выделяется во внеклеточную среду, где под влиянием глутамилтрансфераз образуется $ЛТD_4$, из которого под влиянием аминопептидаз или карбоксипептидаз — $ЛТЕ_4$. $ЛТЕ_4$ в значительном количестве выводится из организма почками или с жёлчью. Превращение $ЛТС_4$ в $ЛТD_4$ происходит в течение 3–5 мин, поэтому в первые 15 мин $ЛТD_4$ является основным ЛТ, так как образование $ЛТЕ_4$ — более медленный процесс. ЛТ могут служить причиной развития бронхоспазма. ЛТ вызывают отёк слизистой оболочки дыхательных путей, изменение секреции слизи, инфильтрацию стенок бронхов и пролиферацию ГМК, увеличивают проницаемость мелких сосудов и оказывает другие эффекты. Поэтому большое внимание уделяют ЛС, угнетающим образование ЛТ или блокирующим их рецепторы.

Классификация препаратов, угнетающих действие лейкотриенов

1. Тормозящие синтез ЛТ (ингибиторы 5-ЛО) — зилеутон (в РФ не зарегистрирован).
2. Антагонисты рецепторов ЛТ: зафирлукаст, монтелукаст.

Основные фармакодинамические эффекты

В немногочисленных исследованиях выявлена эффективность препаратов у больных бронхиальной астмой, связанная с их способностью блокировать бронхоспазм (табл. 17-1).

Таблица 17-1. Эффективность ингибиторов ЛТ при различных видах бронхоспазма

Вид бронхоспазма	Зафирлукаст	Монтелукаст	Зилеутон
$ЛТ_4$-индуцированный бронхоспазм	+	+	?
Бронхоспастический ответ на провокацию аллергенами			
ранний	+	+	
поздний	+	+	
Астма физической нагрузки	+	+	?
Бронхиальная гиперреактивность	?	+	+
Холодовая астма	+	?	+
Аспириновая астма	?	+	+
Хроническая бронхиальная астма	+	+	?

Примечание. (+) — эффективен; (–) — неэффективен; (?) — сведения не обнаружены.

Фармакокинетика

Зафирлукаст хорошо всасывается после приёма внутрь. Приём с пищей снижает биодоступность на 40%. Пик концентрации в крови достигается через 3 ч, затем она снижается в виде двуфазной кривой. Более 99 % препарата связывается с белками плазмы крови. Препарат полностью метаболизируется в печени и выводится в основном

с жёлчью и частично с мочой. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 10 ч. Экскретируется с молоком кормящих женщин.

Показания и режим дозирования

Препараты показаны при бронхиальной астме. Зафирлукаст назначают по 20 мг 2 раза в сутки, монтелукаст — по 10 мг 1 раз в сутки.

Побочные эффекты и противопоказания

Побочные эффекты — головная боль, диспептические явления, кратковременное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови.

Противопоказание к назначению — индивидуальная непереносимость.

Лекарственное взаимодействие

Сочетание зафирлукаста с эритромицином и теофиллином приводит к снижению концентрации зафирлукаста в плазме крови на 40 и 30% соответственно, а с ацетилсалициловой кислотой может привести к повышению его концентрации на 45%. Сочетание зафирлукаста с варфарином приводит к увеличению протромбинового времени на 35% в связи с ингибированием зафирлукастом изофермента цитохрома P450 2C9 в печени.

ГЛАВА 18

ОТХАРКИВАЮЩИЕ И ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Отхаркивающие средства

Образование бронхиального секрета — одно из обязательных условий нормального функционирования бронхиального дерева. Бронхиальный секрет сложен по составу, является продуктом секреции бронхиальных желёз, транссудации компонентов плазмы, метаболизма подвижных клеток и вегетирующих микроорганизмов, обмена лёгочного сурфактанта. По физико-химической структуре бронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз — растворимой и нерастворимой. В растворимой фазе содержатся электролиты, сывороточные компоненты, локально секретируемые белки, БАВ, ферменты и их ингибиторы. Нерастворимая фаза (гель) имеет фибриллярную структуру и образуется преимущественно вследствие местно синтезируемых макромолекулярных гликопротеиновых комплексов муцинов.

Важнейший механизм, обеспечивающий санацию дыхательных путей, — мукоцилиарный транспорт. Скорость продвижения слизи у здорового человека колеблется от 4 до 20 мм/мин.

Если перистальтические движения мелких бронхов и деятельность реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не обеспечивают необходимого дренирования, возникает кашель, физиологическая роль которого состоит в очищении дыхательных путей от инородных веществ, попавших извне или образованных эндогенно. При нарушении бронхиального дренирования кашель становится важным компонентом защитной реакции, в этом случае показано назначение отхаркивающих средств.

Классификация, механизм действия, основные фармакодинамические эффекты

ЛС, усиливающие выделение мокроты, подразделяют на следующие группы.

- Собственно отхаркивающие ЛС.

– Отхаркивающие средства рефлекторного действия (препараты термопсиса, истода, алтея, солодки, ипекакуаны, натрия бензоат, терпингидрат, ликорин, эфирные масла, например терпеновое, эвкалиптовое и тимоловое). ЛС этой группы при приёме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, что приводит к возбуждению рвотного центра продолговатого мозга и рефлекторному усилению секреции бронхиальных желёз. Действие этих препаратов непродолжительно, а повышение разовой дозы вызывает тошноту и в ряде случаев рвоту, поэтому необходимы частые приёмы этих ЛС (каждые 2–4 ч). Действующее начало отхаркивающих средств растительного происхождения — алкалоиды и сапонины. ЛС этой группы способствуют разжижению слизи из-за увеличения транссудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и повышению активности мерцательного эпителия. Эфирные масла в малых дозах вызывают гиперемию слизистой оболочки бронхов и повышение секреции бронхиальных желёз, а в высоких дозах — сужение сосудов слизистой оболочки бронхов и уменьшение секреции слизи.

– Отхаркивающие средства резорбтивного действия (натрия йодид, калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат) увеличивают бронхиальную секрецию, вызывают разжижение бронхиального секрета и тем самым облегчают откашливание. Йодсодержащие препараты также стимулируют расщепление белков (через 20–30 мин после приёма калия йодида йод обнаруживают в секрете бронхиальных желёз). Побочные действия калия йодида — ощущение заложенности носа, насморк, слезотечение.

• Муколитические (секретолитические) препараты.

– Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, химопсин, рибонуклеаза) разрушают пептидные связи гликопротеидов, уменьшая тем самым вязкость и эластичность мокроты. Эффективны при затруднении откашливания слизистой и гнойной мокроты. В настоящее время их применяют редко в связи с тем, что они могут вызвать аллергические реакции с развитием бронхоспазма.

– Производное цистеина ацетилцистеин расщепляет дисульфидные связи между мукопротеиновыми комплексами слизи и тем самым снижает вязкость и эластичность бронхиального секрета, а также синтез гликопротеидов в эпителии бронхов. При использовании в виде аэрозоля (по 3–5 мл 20% раствора 2–3 раза в сутки)

оказывает сильное и быстрое действие. Однако у тяжёлых ослабленных больных, не способных активно откашливать мокроту, применение ацетилцистеина может привести к её накоплению в просвете бронхов и развитию острой дыхательной недостаточности. В таких случаях необходимы активная аспирация мокроты и позиционный дренаж.

– К препаратам нового поколения относят мукорегуляторы, производные алкалоида визицина, — бромгексин и амброксол. Отхаркивающее действие у амброксола (метаболит бромгексина) выражено сильнее, чем у бромгексина. Важная особенность этих препаратов, особенно амброксола, — способность увеличивать содержание сурфактанта в лёгких вследствие блокирования распада и усиления синтеза и секреции сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах II типа. Препараты повышают мукоцилиарный транспорт (опосредованно, вследствие увеличения содержания сурфактанта), секрецию гликопротеидов, восстанавливают соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Бромгексин и амброксол хорошо всасываются в ЖКТ, подвергаются выраженному эффекту пресистемной элиминации. Бромгексин накапливается в жировой ткани, печени и почках, в незначительном количестве в сердечной и мышечной тканях. После биотрансформации он превращается в амброксол, из которого в печени образуются неактивные метаболиты.

Показания и режим дозирования

Показания — острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся выделением вязкой мокроты (острый и хронический бронхиты, брохообструктивный синдром, бронхоэктатическая болезнь), лечение и профилактика респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей и новорождённых.

Бромгексин назначают по 4–8 мг 3 раза в сутки в зависимости от возраста и массы тела больного, амброксол — по 15–30 мг 2–3 раза в сутки. При пероральном приёме амброксола действие развивается через 30 мин и продолжается 6–12 ч. При тяжёлых состояниях муколитики вводят парентерально.

Для лечения синдрома дыхательной недостаточности у недоношенных детей и новорождённых амброксол назначают только в/в или в/м.

Побочные эффекты и противопоказания

Побочное действие — диспептические явления, аллергические реакции. При внутривенном введении могут обусловить артериальную гипотензию (редко), озноб с повышением температуры тела.

Противопоказание — индивидуальная непереносимость, I триместр беременности.

Выбор препаратов, контроль за их эффективностью и безопасностью

Следует отметить, что β_2-адреностимуляторы и теофиллин также усиливают мукоцилиарный клиренс вследствие расширения бронхов, снятия спазма ГМК бронхов, уменьшения отёка слизистой оболочки.

При проведении фармакотерапии отхаркивающими препаратами стабильный клинический эффект развивается на 2–4-й день лечения (в зависимости от характера и тяжести течения заболевания). У больных с острым бронхоспастическим синдромом эффективно назначение β_2-адреностимуляторов, теофиллина в сочетании с ацетилцистеином или отхаркивающими средствами. Необходимо учитывать, что иногда у больных с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких после первого дня лечения отхаркивающими средствами возникает повышение адгезии и вязкости мокроты, что предположительно обусловлено отделением мокроты, накопившейся в бронхах и содержащей большое количество детрита, воспалительных элементов, белков и т.д. В последующие дни (обычно к 4-му дню лечения) количество мокроты увеличивается, её реологические свойства улучшаются. Стабилизацию клинического эффекта отмечают на 6–8-е сутки лечения (например, показатели адгезии у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких при применении бромгексина снижаются на 46,5%, калия йодида — на 38,7%, бромгексина в сочетании с химотрипсином — на 48,4%, химотрипсина — на 30%. При диффузном поражении бронхов, значительных изменениях физико-химических свойств мокроты и снижении мукоцилиарного транспорта необходимо сочетание отхаркивающих средств и бромгексина; целесообразно также сочетание протеолитических ферментов или ацетилцистеина и бромгексина.

У больных с хроническим бронхоспастическим и воспалительным синдромами β_2-адреностимуляторы, теофиллин лучше сочетать с амброксолом, бромгексином или ацетилцистеином. При хронических

обструктивных заболеваниях лёгких, особенно при рестриктивной дыхательной недостаточности, β_2-адреностимуляторы неэффективны. Целесообразно сочетание глюкокортикоидов, отхаркивающих препаратов первой групы и лазольвана.

Резкое снижение вязкости и адгезии и значительное увеличение количества выделяемой мокроты иногда обусловливают ухудшение общего состояния, усиление кашля, появление одышки. При развитии этих симптомов следует отменить отхаркивающие препараты или уменьшить кратность их приёма и дозу; назначить м-холиноблокаторы (тровентол, ипратропия бромид).

Если частый и длительный кашель ухудшает состояние больных, отхаркивающие средства сочетают с противокашлевыми препаратами.

Противокашлевые средства

Противокашлевые препараты подразделяют на следующие группы.

- Препараты центрального действия.
  - Наркотические противокашлевые препараты (кодеин, этилморфин, морфин) оказывают прямое угнетающее действие на кашлевой центр в продолговатом мозге. Они обладают аналгезирующим действием, угнетают дыхательный центр. При длительном применении к ним развивается физическая зависимость.
  - Ненаркотические противокашлевые препараты (глауцин) оказывают противокашлевое, гипотензивное и спазмолитическое действия, не вызывают угнетения дыхания, торможения моторики кишечника, привыкания и лекарственной зависимости.
- Противокашлевые препараты периферического действия (например, преноксдиазин). Преноксдиазин оказывает анестезирующее действие на слизистую оболочку дыхательных путей и незначительные бронхорасширяющее и противовоспалительное действия.

Ненаркотические противокашлевые препараты обычно назначают до еды 1—3 раза в сутки при сильном продуктивном кашле. У больных с сухим кашлем при остром бронхите, попадании инородных частиц в дыхательные пути применение преноксдиазина, глауцина недостаточно эффективно. В этих случаях оправдано назначение кодеина или этилморфина на ночь (в течение 2—3 суток). При плеври-

те, застойных явлениях в малом круге кровообращения возникновение кашля может усугубить течение основного заболевания, в этих случаях показано применение кодеина.

Применение противокашлевых препаратов в сочетании с отхаркивающими показано, если частый и длительный кашель ухудшает состояние больных. Если возникновение сильного кашля не связано с бронхолёгочными заболеваниями, показаны как ненаркотические, так и наркотические противокашлевые средства (в зависимости от тяжести синдрома).

ГЛАВА 19 АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Известно, что стимуляция гистаминовых H_1-рецепторов приводит к повышению тонуса ГМК и проницаемости сосудистой стенки, появлению зуда, замедлению АВ-проводимости, бронхоспазму, тахикардии и т.д. Локализация рецепторов в организме человека и эффекты их стимуляции представлены в табл. 19-1.

Таблица 19-1. Локализация гистаминовых H_1-рецепторов и эффекты их стимуляции

Локализация рецептора	Опосредуемый гистамином эффект
Сердце	Положительный инотропный эффект, ухудшение предсердно-желудочковой проводимости, тахикардия, увеличение коронарного кровотока
ЦНС	Седативный эффект, повышение АД, рвота центрального происхождения
Гипофиз	Повышение секреции вазопрессина, АКТГ, ЛГ
Крупные артерии	Повышение тонуса
Мелкие артерии	Снижение тонуса
Бронхи	Сужение (сокращение ГМК)
Желудок (ГМК)	Сокращение
Мочевой пузырь	Сокращение
Подвздошная кишка	Сокращение
Поджелудочная железа	Повышение секреции панкреатического полипептида

Гистамину принадлежит ведущая роль в проявлении атопического синдрома. При IgE-опосредуемых аллергических реакциях происходит выброс гистамина из тучных клеток. В результате развиваются следующие основные эффекты.

- В крупных сосудах, кишечнике и бронхах (особенно бронхиолах) активация гистаминовых H_1-рецепторов приводит к сокращению

ГМК. Кроме того, в дыхательных путях увеличивается секреция слизи и развивается отёк. Больные бронхиальной астмой в 100 раз чувствительнее к гистамину, чем здоровые лица (гистаминовый провокационный тест).

- В эндотелии мелких сосудов возбуждение гистаминовых H_1-рецепторов приводит к вазодилатации.

Классификация

Существует несколько классификаций антигистаминных препаратов (блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов).

- По одной из наиболее рапространённых классификаций антигистаминные препараты подразделяют на препараты I (дифенгидрамин, прометазин, клемастин, хлоропирамин, хифенадин, мебгидролин, бикарфен) и II (цетиризин, лоратадин, эбастин, ципрогептадин, азеластин, акривастин, мебгидролин, диметинден) поколений. Препараты I поколения называют также седативными (по основному побочному эффекту) в отличие от неседативных препаратов II поколения. В настоящее время выделяют и III поколение препаратов (фексофенадин, дезлоратадин) — принципиально новые средства, являющиеся активными метаболитами, обладающие высокой антигистаминной активностью, не оказывающие седативного и характерного для препаратов II поколения кардиотоксического действия.
- По химическому строению антигистаминные препараты подразделяют на этаноламины, этилендиамины, алкиламины, производные альфакарболина, хинуклидина, фенотиазина, пиперазина и пиперидина.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Большинство антигистаминных препаратов обладает рядом специфических фармакологических свойств, характеризующих их как отдельную группу, — противозудным, противоотёчным, антиспастическим, антихолинергическим, антисеротониновым, седативным и местноанестезирующим; препараты также препятствуют развитию бронхоспазма, вызванного гистамином.

Сравнительная антигистаминная активность препаратов приведена в табл. 19-2.

Таблица 19-2. Сравнительная эффективность антигистаминных препаратов по степени блокады гистаминовых H_1-рецепторов

МНН	Степень блокады гистаминовых H_1-рецепторов
Дифенгидрамин	+
Прометазин	++
Хлоропирамин	+++
Клемастин, хифенадин	++++
Цетиризин, лоратадин	+++++
Акривастин, эбастин	++++++

Сродство к рецепторам гистамина у антигистаминных препаратов ниже, чем у самого медиатора, поэтому они не вытесняют гистамин, связанный с рецептором, а блокируют лишь несвязанные или освобождаемые рецепторы. Соответственно блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, а при развившейся реакции предупреждают выброс новых порций гистамина. Связывание препаратов с рецепторами обратимое, а количество блокируемых рецепторов прямо пропорционально концентрации препарата в области рецепторов. Препараты этой группы следует назначать для профилактики аллергических реакций реагинового типа (они предотвращают реакцию ГМК бронхов на гистамин, предотвращают опосредованное гистамином расширение мелких сосудов с увеличением их проницаемости, уменьшают зуд), а их приём при развившейся аллергической реакции менее эффективен.

Фармакокинетика

Имеются принципиальные различия в фармакокинетике препаратов I и II поколений.

Большинство антигистаминных препаратов I поколения хорошо всасывается из ЖКТ; их действие начинается в среднем через 30 мин, максимальная выраженность эффекта развивается через 1–2 ч; длительность действия 4–12 ч. Препараты хорошо проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, в молоко матери. Проникновение антигистаминных препаратов I поколения через ГЭБ приводит к выраженному седативному действию, что в ряде случаев выступает в качестве существенного недостатка и ограничивает их

применение. Большинство антигистаминных препаратов метаболизируется в печени (70–90% дозы). Метаболиты выделяются в течение 24 ч.

Антигистаминные препараты II поколения отличаются значительно меньшей липофильностью и поэтому не проникают через ГЭБ и не вызывают седативного эффекта.

Молекулы дифенгидрамина ионизируются при физиологических значениях pH и активно неспецифично взаимодействуют с сывороточным альбумином. Препарат взаимодействует с гистаминовыми рецепторами в различных тканях, поэтому вызывает выраженные побочные эффекты. В плазме крови пик концентрации препарата, определяемый через 4 ч после приёма препарата в дозе 50 мг, равен 75–90 нг/л. $T_{1/2}$ составляет 7 ч.

Пик концентрации клемастина достигается через 3–5 ч после однократного перорального приёма в дозе 2 мг. $T_{1/2}$ равен 4–6 ч.

Максимальная концентрация цетиризина в крови (0,3 мкг/мл) достигается через 30–60 мин после его приёма в дозе 10 мг. Препарат прочно связывается белками плазмы крови. Почечный клиренс препарата равен 30 мг/мин, $T_{1/2}$ составляет около 9 ч.

Пик концентрации акривастина в плазме крови достигается через 1,4–2 ч после приёма. Приблизительно 65% дозы в неизменённом виде выделяется почками. $T_{1/2}$ равен 1,5–1,7 ч.

Лоратадин хорошо всасывается из ЖКТ и уже через 15 мин его можно определить в плазме крови. Пища не оказывает влияния на его всасывание. $T_{1/2}$ составляет 24 ч.

Препараты I поколения

Препараты этой группы имеют следующие особенности действия.

- Седативное действие. Большинство препаратов I поколения легко растворяется в липидах, хорошо проникает через ГЭБ и связывается с гистаминовыми H_1-рецепторами головного мозга. Седативный эффект предположительно связан также с блокадой центральных серотониновых и м-холинорецепторов. Седативное действие варьирует от умеренного до сильного и потенцируется алкоголем и психотропными средствами. Ряд препаратов этой группы (например, доксиламин) применяют как снотворные. Иногда при приёме препаратов развивается психомоторное возбуждение (чаще при применении средних терапевтических доз у детей и токсических у взрос-

лых). В связи с седативным эффектом приём препаратов противопоказан при выполнении работ, требующих внимания. Все препараты I поколения потенцируют действие седативных и снотворных ЛС, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов МАО и алкоголя.

- Анксиолитическое действие (у гидроксизина) преположительно связано с угнетением подкорковых отделов головного мозга.
- Атропиноподобное действие, связанное с блокадой м-холинорецепторов, наиболее характерно для этаноламинов и этилендиаминов. При приёме препаратов развиваются сухость во рту, нарушение мочеиспускания, запоры, тахикардия и нарушение зрения. При неаллергическом рините это действие повышает эффективность препаратов. Однако вследствие повышения вязкости мокроты препараты могут усилить бронхообструкцию, что опасно при бронхиальной астме. Вследствие блокады м-холинорецепторов возможно развитие приступов глаукомы и острой задержки мочи при аденоме предстательной железы.
- Противорвотное и противоукачивающее действия предположительно также связаны с центральной м-холиноблокирующей активностью. Дифенгидрамин, прометазин, меклозин применяют для предотвращения синдрома укачивания, при болезни Меньера.
- Противопаркинсоническая активность (у отдельных препаратов) также связана с блокадой центральных м-холинорецепторов.
- Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, связано с прямым угнетением кашлевого центра продолговатого мозга.
- Антисеротониновое действие наиболее выражено у ципрогептадина, поэтому препарат применяют при мигрени.
- α_1-Адреноблокирующая активность, приводящая к расширению сосудов и преходящему снижению АД, особенно характерна для препаратов фенотиазинового ряда.
- Местноанестезирующее действие (у большинства препратов). У дифенгидрамина и прометазина эта активность сильнее, чем у прокаина.
- Толерантность. Ослабление эффекта при длительном приёме обусловливает необходимость чередования разных препаратов каждые 2–3 нед.

Фармакодинамика

Антигистаминные препараты I поколения не влияют на синтез гистамина, в больших дозах могут вызвать дегрануляцию тучных клеток и выброс гистамина. Они также оказывают прямое бронхорасширяющее действие. Основной их эффект — предупреждение выброса гистамина из тучных клеток и базофилов, поэтому их применяют профилактически перед предполагаемым контактом пациента с аллергеном. В терапевтических дозах эти ЛС существенно не влияют на ССС, при быстром внутривенном введении могут вызвать снижение АД.

Препараты назначают в первую очередь для профилактики и лечения аллергических ринита (эффективны у 80% больных), конъюнктивита, зуда и крапивницы, дерматитов, ангионевротического отёка, некоторых типов экземы, анафилактического шока, при отёках, вызванных переохлаждением. Их применяют в сочетании с адреностимуляторами при аллергической ринорее. Производные пиперазина и фенотиазина применяют для предупреждения тошноты, рвоты и головокружения, вызываемых резкими движениями, при болезни Меньера, в постнаркозном периоде утренней рвоты у беременных и при лучевой болезни. В связи с противозудным, местноанестезирующим и аналгезирующим действиями препараты применяют также местно.

Не рекомендован длительный приём антигистаминных препаратов I поколения в связи с возможным развитием гиперчувствительности и фотосенсибилизирующим действием.

Побочные эффекты и противопоказания

Побочные эффекты см. табл. 19-3.

Таблица 19-3. Побочные эффекты антигистаминных препаратов I поколения

Побочные эффекты	Возможный механизм развития
От седативного до снотворного действия	Угнетение ЦНС
Гипертермия, судороги	Возбуждение ЦНС
Нарушение зрения и мочеиспускания, сухость слизистых оболочек, сгущение мокроты	м-Холиноблокирующее действие
Тошнота, рвота	Антиадренергическое действие
Диарея, запоры	Антисеротониновое действие

При приёме больших доз препаратов этой группы возможно возникновение возбуждения и судорог (особенно у детей). При развитии этих осложнений барбитураты противопоказаны.

Лекарственное взаимодействие

Препараты потенцируют эффекты наркотических анальгетиков, этанола, снотворных средств, транквилизаторов, у детей могут усилить действие стимуляторов ЦНС. При длительном применении они могут снизить эффективность ЛС, метаболизируемых в печени, например глюкокортикоидов, антикоагулянтов, фенилбутазона. Антигистаминные препараты при сочетании с антихолинергическими средствами могут резко усилить эффекты последних. Ингибиторы МАО усиливают эффект антигистаминных ЛС. Некоторые препараты I поколения потенцируют действие эпинефрина и норэпинефрина на ССС.

Препараты II и III поколений

Препараты этих групп имеют следующие особенности действия.

- Высокая специфичность и сродство к гистаминовым H_1-рецепторам при отсутствии влияния на серотониновые и м-холинорецепторы.
- Быстрое начало клинического эффекта (через 30–60 мин) и длительное действие (24–48 ч). Препараты в значительной степени связываются с белками плазмы крови, кумулируются (возможна кумуляция ЛС и/или метаболита) и медленно выводятся из организма.
- Практически отсутствие седативного действия (при приёме препаратов в терапевтических дозах). Умеренная сонливость, развивающаяся в некоторых случаях, редко служит причиной отмены препарата.
- Толерантность при длительном применении не развивается.
- Вызывают блокаду калиевых каналов клеток проводящей системы сердца, что приводит к удлинению интервала $Q–T$ и нарушению ритма сердца (желудочковая тахикардия «пируэт»). Риск развития этого побочного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств и ингибиторов изофермента цитохрома P450 3A4 (см. Приложение, табл. 1), например противогрибковых ЛС (кето-

коназол и итраконазол), макролидов (эритромицин, кларитромицин, но не азитромицин, так как последний не угнетает изофермент), антидепрессантов (флуоксетин, сертралин и пароксетин), при употреблении грейпфрутового сока, а также у больных с выраженными нарушениями функций печени.

В табл. 19-4 представлена сравнительная характеристика антигистаминных препаратов II поколения.

Таблица 19-4. Сравнительная характеристика антигистаминных препаратов II поколения

Показатель	Фексофенадин	Лоратадин	Цетиризин	Эбастин
Длительность действия, ч	24	24	24	48
Время наступления эффекта, ч	1	0,5	1	1
Количество приёмов в день	1	1	1	1
Седативное действие	Нет	Нет	Редко	Нет
Усиление действия алкоголя	Нет	Нет	Да	Нет
Удлинение $Q-T$ при сочетании с ингибиторами изофермента 3А4	Нет	Нет	Нет	Да
Увеличение массы тела	Нет	Нет	Нет	Нет
Применение у детей	Старше 12 лет	Старше 2 лет	Старше 2 лет	Старше 12 лет
Применение у беременных	Возможно	Возможно	Не рекомендовано	Нельзя
Необходимость снижения дозы у пожилых людей	Нет	Нет	Нет	Нет
Необходимость снижения дозы при почечной недостаточности	Да	Нет	Да	Да
Необходимость снижения дозы при нарушении функций печени	Нет	Нет	Нет	Противопоказан

ГЛАВА 20

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Антацидные средства

Антацидные (*anti* — против, *acidum* — кислота) средства — ЛС, снижающие кислотность желудочного содержимого путём нейтрализации соляной кислоты. Согласно выражению Б.Е. Вотчала, «щёлочи подметают желудок».

Применяют следующие антацидные препараты: алгелдрат + магния гидроксид, алюминия фосфат, кальция карбонат + магния карбонат, сималдрат, гидроталцит и др. Ранее в качестве антацидов широко использовали натрия гидрокарбонат и кальция карбонат.

К антацидам предъявляют следующие требования:

- быстрое развитие эффекта для купирования боли, изжоги, дискомфорта в области желудка, спазма привратника, нормализации моторики желудка и прекращения поступления соляной кислоты в начальные отделы двенадцатиперстной кишки;
- большая кислотная (буферная) ёмкость;
- способность поддерживать pH желудочного содержимого на значениях 4,0–5,0 (концентрация H^+ при этом снижается на 2–3 порядка, что достаточно для существенного подавления протеолитической активности желудочного сока);
- безопасность;
- экономическая доступность;
- хорошие органолептические свойства.

Эффективность антацидных препаратов оценивают по количеству миллиэквивалентов соляной кислоты, нейтрализуемых «стандартной» дозой препарата. Обычно это 1 г твёрдой и 5 мл жидкой лекарственной формы, способной поддерживать содержимое желудка при pH 3,5–5 в течение 15–30 мин. Следует учитывать, что высокие значения кислотности желудочного сока сами по себе не служат показанием к применению антацидных средств. При их выборе необходимо учитывать, что большинство антацидов не влияет на количество и кислотность выделяемого желудочного сока.

Различают системные (всасываются в ЖКТ) и несистемные (не всасываются в ЖКТ) антацидные ЛС. Антацидные препараты подразделяют также на анионные (натрия гидрокарбонат, кальция карбонат) и катионные (гели гидроксидов алюминия и магния). Кроме того, выделяют антациды нейтрализующие и нейтрализующе-обволакивающе-адсорбирующие (например, алгелдрат, алгелдрат + магния гидроксид, алюминия фосфат).

Системные антацидные средства

К этой группе относят натрия гидрокарбонат и натрия цитрат. Препараты быстро вступают в реакцию и нейтрализуют соляную кислоту желудка, что приводит к уменьшению активности пепсина и устранению прямого раздражающего действия на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Они хорошо растворимы в воде, быстро всасываются и при частом применении приводят к развитию некомпенсированного метаболического алкалоза, особенно быстро развивающегося при нарушении выделительной функции почек. Повышенная экскреция бикарбоната натрия приводит к ощелачиванию мочи, что может способствовать развитию фосфатного нефролитиаза. В связи с системным действием натрия гидрокарбонат в качестве антацидного средства применяют только для экстренного купирования изжоги.

Несистемные антацидные средства

Эта группа включает кальция карбонат, магния оксид, магния карбонат, алгелдрат, кальция фосфат и др.

Препараты этой группы нерастворимы в воде, в незначительной степени всасываются из ЖКТ и не вызывают изменений КЩС. Эффекты несистемных антацидных средств развиваются медленнее, чем системных, однако они продолжаются дольше. Действие препаратов длится от 40 мин до 3–4 ч, поэтому при гастритах или язвенной болезни желудка их назначают не менее 6 раз в сутки через 1–1,5 ч после еды или перед появлением «голодных» болей. Для оптимального назначения антацидного препарата следует учитывать, что 1 г алюминия гидрохлорида снижает кислотность 250 мл 0,1 н раствора HCl до значений pH=4,0, 1 г магния оксида — 432 мл 0,1 н раствора HCl до pH=3,5, 1 г натрия гидрокарбоната — 400 мл 0,1 н

раствора HCl до pH=5–6, 1 г магния карбоната — 200 мл 0,1 н раствора HCl до pH=4–5.

Гель гидроокиси алюминия, как и другие гели, обладает вяжущими, адсорбирующими и смягчающими свойствами, образует защитное покрытие на язвенной поверхности, может адсорбировать повреждающие субстанции (например, токсины, газы, бактерии). Важное свойство антацидов, содержащих алюминий, — способность адсорбировать жёлчные соли, попадающие в просвет желудка путём рефлюкса из двенадцатиперстной кишки.

Антацидная активность препаратов представлена в табл. 20-1.

Таблица 20-1. Сравнительная антацидная активность лекарственных средств

Ингредиенты в 5 мл	Антикислотная активность*	Содержание натрия, мг
Алюминия карбонат эквивалентен 400 мг алюминия гидрохлорида	12	2,9
225 мг алюминия гидрохлорида	—	—
200 мг магния гидрохлорида	9	1,4
500 мг алюминия гидрохлорида	—	—
300 мг магния гидрохлорида	27,2	0,8
400 мг алюминия гидрохлорида	—	—
400 мг магния гидрохлорида	—	—
40 мг циметинона	24,5	1,14
225 мг алюминия гидрохлорида	—	—
200 мг магния гидрохлорида	—	—
250 мг кальция карбоната	18,5	1,2
500 мг кальция карбоната	11	0,0005
320 мг алюминия гидрохлорида	10	Менее 2,3
600 мг алюминия гидрохлорида с симетиконом	16	Менее 2,5

*Антикислотную активность ЛС измеряют в его количестве (г), необходимом для нейтрализации 50 ммоль ионов водорода.

Показания

Лечение и профилактика обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, лечение пептических язв пищевода, рефлюкс-эзофагитов, гастритов с повышенной желудочной секреци-

ей, симптоматических язв (желудка, двенадцатиперстной кишки и других отделов ЖКТ); профилактика желудочно-кишечных кровотечений при длительном лечении, например, НПВС, глюкокортикоидами; устранение синдромов гипертонуса привратника при резком повышении желудочной секреции, профилактика стрессорных язв при интенсивной терапии.

Побочные эффекты и противопоказания

Препараты кальция и алюминия вызывают запор, соли магния могут оказать послабляющее действие. При приёме кальция карбоната может развиться гиперкальциемия. При приёме больших доз антацидов и высоком содержании кальция в пище возможно развитие «молочно-щелочного синдрома» (сочетание гиперкальциемии и почечной недостаточности с признаками алкалоза), проявляющегося слабостью, тошнотой, рвотой, головной болью, увеличением содержания в сыворотке крови кальция, креатинина. В острой форме этот синдром может развиться через неделю после лечения растворимыми антацидными препаратами. Многие антацидные препараты содержат ионы натрия и при сердечной или почечной недостаточности могут вызвать появление отёков. При приёме препаратов, содержащих алюминий, возможно развитие энцефалопатии. Алюминия гидроокись (но не алюминия фосфат) может связывать в кишечнике ионы фтора, что служит одним из факторов развития остеопороза.

Антациды противопоказаны при выраженных нарушениях функций почек, повышенной чувствительности к компонентам препарата.

Лекарственное взаимодействие

Антацидные средства улучшают всасывание в желудке слабых оснований (например, пропранолола, триметоприма, хлорпромазина) и ухудшают — слабых кислот (например, сульфаниламидов, барбитуратов). Антацидные средства замедляют также всасывание препаратов железа, НПВС, блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов, β-адреноблокаторов, тетрациклина, изониазида, фенитоина, фторсодержащих ЛС. Ощелачивание мочи может привести к уменьшению активности некоторых антибиотиков в мочевыводящих путях (см. также главу «Взаимодействие лекарственных средств» и Приложение, табл. 2).

Ингибиторы протонного насоса

Каталитическая субъединица протонного насоса H^+,K^+-АТФаза участвует в заключительной стадии секреции соляной кислоты в париетальных клетках желудка.

Ингибиторы протонного насоса (например, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) специфически угнетают этот фермент. Большинство препаратов является пролекарствами, приобретающими фармакологическую активность в париетальной клетке. Эти ЛС — слабые основания, накапливаются во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, связывают H^+ и претерпевают значительные внутримолекулярные перестройки, превращаясь в конечном итоге в собственно ингибитор, необратимо взаимодействующий с SH-группами белка на апикальной мембране клетки. При связывании двух молекул ингибитора с одной молекулой H^+,K^+-АТФазы образуется необратимый «блок» и секреция кислоты восстанавливается лишь после поступления в клетку новых молекул фермента. Лансопразол в отличие от омепразола блокирует фермент обратимо, активность H^+,K^+-АТФазы может быть восстановлена клеточным глутатионом.

Для проявления активности ингибиторов протонного насоса необходимы следующие условия:

- низкие значения pH в секреторных канальцах париетельных клеток;
- локализация H^+,K^+-АТФазы в мембране канальцев, отделённых от нейтральной цитоплазмы клеток;
- достижение необходимой концентрации протонированного ингибитора в кислотных канальцах;
- химическое превращение пролекарства в сульфенамид, ингибирующий H^+,K^+-АТФазу.

Восстановление активности H^+,K^+-АТФазы происходит по мере синтеза новых молекул фермента, и длительность действия препарата зависит от скорости обновления фермента (50% молекул H^+,K^+-АТФазы обновляется у человека в течение 30–48 ч).

Особенности действия ингибитора протонного насоса следующие:

- он превращается в ингибитор лишь в кислой среде;
- мишени действия ингибитора — SH-группы протонного насоса, расположенные в люминальном пространстве желудка.

После приёма внутрь антисекреторный эффект ингибиторов протонного насоса развивается в течение 1 ч и достигает максимума че-

рез 2 ч. При курсовом лечении постоянный эффект развивается через 4 дня, затем он не усиливается. После ежедневного приёма в дозе 20 мг в течение 7 дней омепразол угнетает секрецию соляной кислоты более чем на 95%, восстановление секреции происходит через 4–5 дней после отмены препарата. Омепразол не угнетает секрецию пепсина в той же степени, что соляной кислоты. Пантопразол, в отличие от омепразола и лансопразола, более устойчив в кислой среде и в меньшей степени взаимодействует с системой цитохрома Р450.

Фармакокинетика

Препараты этой группы относительно неустойчивы в кислой среде, поэтому их выпускают в виде капсул, таблеток, покрытых оболочкой, или порошка для приготовления раствора для инфузий.

Максимальная концентрация в крови омепразола при приёме в виде капсул достигается через 0,5 ч. Значения максимальной концентрации и площадь под кривой «концентрация–время» увеличиваются при повышении дозы и после повторных приёмов омепразола, что связано с повышением его биодоступности вследствие антисекреторной активности. Скорость всасывания и метаболизм ингибиторов протонной помпы варьируют (вследствие генетического полиморфизма CYP2C19). Биотрансформация омепразола происходит при участии изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома Р450. В связи с эффектом первого прохождения через печень биодоступность препарата невысокая и возрастает при увеличении дозы (40,3% при приёме 10 мг, 58,2% — 40 мг, 96,9% — 90 мг), что предположительно связано с насыщением ферментов первой ступени метаболизма или улучшением всасывания вследствие антисекреторной активности.

Нет необходимости в уменьшении дозы ингибиторов протонного насоса при нарушении функций почек, печени или у пациентов пожилого возраста.

Омепразол практически полностью подвергается биотрансформации с образованием неактивных омепразола сульфона, омепразола сульфида, гидроксиомепразола (пик концентрации метаболитов в плазме крови достигается через 2 ч). Препарат быстро элиминируется, $T_{1/2}$ составляет 0,5–1,5 ч.

Следует отметить, что для ингибиторов протонного насоса характерна функциональная кумуляция, т.е. накопление антисекреторного эффекта.

Показания и режим дозирования

Основные показания — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, симптоматические, в т.ч. стероидные, язвы желудка, хронический гастрит, при необходимости эрадикации *Helicobacter pylori* (в составе комбинированных схем), рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера–Эллисона.

При обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка омепразол назначают в дозе 20–40 мг/сут (у 90% больных происходит заживление язвенного дефекта в течение 4 нед и 30–40 дней соответственно). Для профилактики рецидива язвенной болезни омепразол применяют в дозе 20 мг (лансопразол — по 30 мг) 3 раза в неделю в течение 4 нед. При синдроме Золлингера–Эллисона омепразол сначала назначают по 60 мг 1 раз в сутки, по показаниям дозу можно повысить до 120 мг в сутки. При назначении омепразола в суточной дозе, превышающей 80 мг, его следует принимать 2 раза в сутки. Курс лечения обычно равен 2–8 нед.

Побочное действие

Препараты этой группы могут вызвать тошноту, диарею, головную боль, головокружение, кожную сыпь, редко импотенцию, гинекомастию, симптомы приступа подагры, слабость, онемение пальцев, насморк. При очень длительном непрерывном применении ингибиторов протонного насоса предположительно возможно уменьшение синтеза защитного гексозаминсодержащего муцина в желудке.

Лекарственное взаимодействие

Омепразол замедляет элиминацию ЛС, метаболизируемых в печени в результате микросомального окисления с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2C19, CYP3A4 (например, диазепама, фенитоина, непрямых антикоагулянтов). Омепразол на 10% уменьшает клиренс теофиллина. Ингибиторы протонного насоса замедляют всасывание ЛС, относящихся к слабым кислотам, и ускоряют всасывание оснований. Сукральфат снижает биодоступность омепразола на 30%, поэтому принимать эти препараты следует с интервалом 30–40 мин. Антациды замедляют и уменьшают всасывание ингибиторов протонного насоса, поэтому их следует назначать за 1 ч до или через 1–2 ч после приёма лансопразола.

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов

К блокаторам гистаминовых H_2-рецепторов относят циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин. По химической структуре эти ЛС отличаются от гистамина «утяжелённой» ароматической частью или изменением алифатических радикалов. Основу молекулы циметидина составляет имидазольный гетероцикл, другие вещества являются производными фурана (ранитидин) или тиазола (фамотидин, низатидин).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов специфически конкурируют с гистамином за H_2-рецепторы и практически не оказывают влияния на эффекты, опосредованные стимуляцией гистаминовых H_1-рецепторов. Главный эффект ЛС этой группы — снижение базальной, ночной и стимулированной (например, гистамином, гастрином, кофеином, приёмом пищи) секреции соляной кислоты в желудке. Эффект препаратов дозозависим, в больших дозах они практически полностью угнетают секрецию соляной кислоты. Циметидин в дозе 400 мг ингибирует секрецию соляной кислоты на 83–97%, в дозе 200 мг — на 70% (для сравнения: 1 мл 0,1% раствора атропина сульфата угнетает секрецию соляной кислоты на 33,4%, 1 мл 0,1% раствора метацина — на 30,2%). Препараты этой группы, как правило, не оказывают существенного влияния на моторику желудка. Циметидин более эффективен при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, чем желудка. При язве пилороантральной области желудка циметидин целесообразно назначать при наличии повышенной секреции, а при язве тела желудка — при нормальной кислотообразующей функции. При язве желудка, развившейся на фоне гистаминорефрактерной ахлоргидрии, циметидин не показан.

При повторных введениях толерантность не развивается, однако у некоторых больных язвенной болезнью желудка возможна рефрактерность к действию препаратов этой группы. Курсовое применение блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов может вызвать повышение синтеза $ПгЕ_2$ в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, что усиливает их цитопротективное действие. Препараты могут уменьшать синтез пепсина (на 30–90%), но практически не влияют на секрецию бикарбонатов и слизи.

Циметидин в дозе 400 мг ингибирует секрецию соляной кислоты на 83–97%, в дозе 200 мг — на 70% (для сравнения: 1 и 2 мл 0,1% раствора атропина угнетают секрецию соляной кислоты на 33,4 и 59% соответственно). Длительность антисекреторного действия равна 6–8 ч. Циметидин также угнетает моторику желудка, ослабляет сокращения его антрального отдела. Циметидин более эффективен при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, чем желудка. При язве желудка, развившейся на фоне гистаминорефрактерной ахлоргидрии, циметидин не показан. Циметидин тормозит микросомальное окисление, подавляя активность изоферментов цитохрома P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, и, следовательно, может замедлять метаболизм многих эндогенных и экзогенных веществ.

Ранитидин и особенно фамотидин обладают более избирательным действием на гистаминовые H_2-рецепторы слизистой оболочки желудка, не влияют на процессы микросомального окисления в печени. Они оказывают цитопротекторное действие, улучшая защитные свойства слизи.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов представлены в табл. 20-2.

Таблица 20-2. Фармакокинетические параметры блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов

Параметр	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин
Средняя разовая доза, мг	400	150	40
Связывание с белком, %	15–26	20	15–22
C_{max}, нг/мл	1200–1800	480	96
Биодоступность, %	70	50	40
$T_{1/2}$, ч	1,9	2,6	3,7
Общий клиренс, л/ч	80	40	1
Выведение с мочой в неизменённом виде, %	80	70	72
Эффективная концентрация, нг/мл	400–800	90–165	13
Время сохранения эффективной концентрации, ч	4	8	12

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов подвергаются частичной биотрансформации в печени, большая часть дозы, особенно при внутривенном введении, выводится почками в неизменённом виде. Следует отметить, что при приёме циметидина после еды кривая концентрация—время приобретает двугорбый характер. При нарушении функций почек и печени, а также у пациентов пожилого возраста общий клиренс блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов снижается. В почках происходит не только фильтрация препарата, но и его активная канальцевая секреция. Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов проникают через ГЭБ и в концентрации, достаточной для оказания фармакологического действия, — в грудное молоко.

Необходимо учитывать, что длительное применение ЛС этой группы обусловливает постоянно высокую активность гистидин декарбоксилазы, что приводит к накоплению гистамина в слизистой оболочке желудка. В начальном периоде лечения это вызывает усиление репаративных процессов; при длительном применении препарата вследствие чрезмерного накопления гистамина начинают развиваться дистрофические процессы с образованием эрозий. В случае быстрой отмены блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов нередко развивается синдром «рикошета».

Показания и режим дозирования

Показания — хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, синдром Золлингера–Эллисона, симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, стероидные язвы, рефлюкс-эзофагит, анастомозит.

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов в терапевтических дозах при лечении язвенной болезни равноэффективны. При их назначении болевой синдром у большинства больных исчезает в течение 1—10 сут, эндоскопически подтверждаемое заживление происходит через 4 нед у 60–80% больных, через 6 нед у 80–92%. Лечебный эффект препаратов развивается медленнее при язвах больших размеров, на фоне применения ацетилсалициловой кислоты или других НПВС, а также у больных, злоупотребляющих табакокурением. Профилактически, например в весенне-осенний период, H_2-блокаторы применяют в средних терапевтических дозах 1—2 раза в сутки.

Режим дозирования представлен в табл. 20-3.

Таблица 20-3. Режим дозирования блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов

МНН	Пути введения	Терапевтические дозы		Кратность назначения
		разовая, г	суточная, г	
Циметидин	Внутрь	0,2–0,4	2	4 раза в сутки и на ночь
	В/м	0,2	2	2–4 раза в сутки
	В/в	0,2	2	2–4 раза в сутки
	В/в капельно	0,075–0,1 в час	1,5	2–3 раза в сутки
Ранитидин	Внутрь В/м, в/в	0,15–0,3	0,3–0,9	1–2 раза в сутки (1 приём на ночь), при парентеральном введении 1–2 раза в сутки, по показаниям — по 0,05–0,1 г каждые 6–8 ч
Фамотидин	Внутрь	0,02–0,04	0,04–0,48	По 0,02 г 2 раза в сутки, 0,04 г на ночь, по показаниям — по 0,02–0,04 г 4 раза в сутки

Побочные эффекты и противопоказания

Побочные действия — головная боль, чувство усталости, сонливость, тошнота, рвота, диарея, миалгия, кожная сыпь. При применении циметидина и ранитидина возможно повышение активности трансаминаз, содержания креатинина в сыворотке крови. При длительном применении циметидина (более 6 нед) возможны развитие нейтро- и панцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, снижение синтеза гонадотропина, появление гиперпролактинемии, импотенции, гинекомастии, галактореи, брадикардии, артериальной гипотензии, кишечной непроходимости и диареи, психических расстройств, дерматитов, аллергии, поражений нервно-мышечной системы, парестезии, депрессии. При быстром внутривенном введении препараты могут вызвать нарушения ритма сердца.

Противопоказания — беременность, лактация, выраженные нарушения функций печени и почек.

Лекарственное взаимодействие

При назначении в сочетании с другими ЛС необходимо учитывать, что циметидин и (значительно реже) ранитидин угнетают в печени активность изоферментов цитохрома Р-450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, что может привести к повышению концентрации в крови многих ЛС (например, теофиллина, эритромицина), особенно подвергающихся выраженному эффекту первого прохождения через печень (например пропранолола, верапамила, морацизина, пропафенона).

Курение снижает эффективность ранитидина. Ранитидин повышает концентрацию в крови и увеличивает $T_{1/2}$ метопролола с 4,4 до 6,5 ч. Ранитидин и фамотидин уменьшают всасывание итраконазола и кетоконазола. Антациды, сукральфат замедляют всасывание ранитидина и фамотидина (интервал между приёмами этих препаратов должен составлять не менее 1–2 ч).

При сочетании фамотидина с ЛС, угнетающими кроветворение в костном мозге, увеличивается риск развития нейтропении.

Гастропротекторы

К гастропротекторам относят ЛС, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к воздействию агрессивных факторов. Гастропротективное действие может быть осуществлено путём или активации естественных механизмов защиты слизистой оболочки, или образования дополнительного защитного барьера в области эрозии или язвы.

Фармакологические механизмы защиты слизистой оболочки следующие:

- повышение устойчивости клеток желудка и двенадцатиперстной кишки к воздействию агрессивных факторов (истинная цитопротекция);
- повышение секреции слизи и повышение её устойчивости к кислотно-пептической агрессии;
- стимуляция секреции клетками слизистой оболочки бикарбонатов;
- повышение устойчивости капилляров к неблагоприятным воздействиям и нормализация микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки;

• стимуляции регенерации клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;

• механическая защита дефектов слизистой оболочки.

Выделяют 5 групп гастропротекторов.

- Плёнкообразующие — препараты коллоидного висмута (висмута трикалия дицитрат), сукральфат.
- Адсорбирующие и обволакивающие — сималдрат.
- Цитопротективные — мизопростол.
- Стимуляторы регенерации — метилурацил, пентоксил, этаден, метандиенон, нандролон, калия оротат, препараты, содержащие АТФ, биогенные стимуляторы (алоэ, сок каланхоэ, маточное молочко, прополис), масло облепихи крушиновидной, масло шиповника коричного, препараты корней девясила высокого, солкосерил, гастрофарм и др.
- Стимуляторы образования слизи — препараты корня солодки голой, сок капусты белокочанной и др.

Препараты коллоидного висмута в кислой среде желудка образуют гликопротеин-висмутовый комплекс, концентрирующийся преимущественно в области эрозий и язв. Образуется защитный барьер, препятствующий обратной диффузии H^+, что ускоряет заживление поражений. Препараты висмута слабо влияют на агрессивные факторы язвообразования, но предупреждают поражения слизистой оболочки желудка химическими раздражителями (например, этанолом, уксусной кислотой). При применении препаратов коллоидного висмута на 50% повышается синтез $ПгЕ_2$ в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки. При лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки важное значение имеет также угнетающее действие препаратов висмута на *Helicobacter pylori*.

Биодоступность препаратов висмута очень низкая. При курсовом лечении концентрация висмута в плазме крови достигает 50 мкг/л приблизительно через 1 мес. При этом концентрация препарата в желудочном соке составляет 100 мг/л. Всосавшийся висмут концентрируется в почках и выделяется с мочой. Невсосавшаяся часть дозы выводится кишечником в виде сульфида. $T_{1/2}$ равен 4–5 сут. При приёме препаратов иногда возможно появление головной боли, головокружения, диареи. При концентрации в крови, равной 100 мкг/л, может развиться висмутовая энцефалопатия.

Препараты висмута ухудшают всасывание тетрациклинов, препаратов железа, кальция. Не рекомендовано сочетание висмута субса-

лицилата с антикоагулянтами, противоподагрическими средствами и антидиабетическими препаратами.

Сукральфат — комплексный сульфатированный дисахарид, содержащий алюминий. Биодоступность сукральфата низкая (приблизительно 2%), т.е. при приёме внутрь он практически не всасывается. В кислой среде желудка сукральфат полимеризуется; при его реакции с кислотой расходуется гидроксид алюминия. Образовавшийся полианион образует прочные связи с положительно заряженными радикалами белков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно в области эрозий и язв (концентрация препарата в 5–7 раз выше, чем в непоражённых участках слизистой оболочки). Защитный слой в желудке сохраняется до 8 ч, в двенадцатиперстной кишке — до 4 ч.

Сукральфат не обладает выраженными антацидными свойствами, но приблизительно на 30% тормозит пептическую активность желудочного сока. Он адсорбирует жёлчные кислоты, пепсин и повышает синтез Пг. Препарат тормозит всасывание тетрациклинов, фенитоина, дигитоксина, циметидина.

Побочные эффекты развиваются редко, препарат может вызвать нарушения стула, сухость во рту, неприятные ощущения в желудке, тошноту, покраснение и зуд кожи.

Сукральфат не рекомендован для применения беременным, при нарушении функций почек и детям до 4 лет.

Мизопростол представляет собой синтетический аналог $ПгЕ_1$. Известно, что простагландины (например, ПгG, ПгА, $ПгI_2$) в желудке тормозят секрецию соляной кислоты и снижают пептическую активность желудочного сока, уменьшают сосудистую проницаемость, нормализуют микроциркуляцию, увеличивают секрецию слизи и бикарбонатов. Гастропротективные свойства Пг связаны с их способностью предупреждать поражения слизистой оболочки желудка при воздействии агрессивных факторов, например НПВС, этанола, гипертонического раствора натрия хлорида.

Мизопростол связывается с рецепторами Пг париетальных клеток, угнетает базальную, стимулированную и ночную секрецию. Эффект препарата развивается через 30 мин после приёма внутрь и продолжается не менее 3 ч. В дозе 50 мкг препарат оказывает коротковременное действие, в дозе 200 мкг — более сильное и длительное. Максимальная концентрация в крови достигается через 12 мин после приёма. 90% дозы связывается с белками плазмы крови. $T_{1/2}$ равен 20–40 мин. Препарат не кумулируется и выводится почками в основ-

ном в виде метаболитов. Побочные эффекты — диарея, боли в животе, нарушения менструального цикла, при приёме во время беременности — угроза её прерывания.

Метилурацил — аналог пиримидиновых оснований, стимулирует синтез белка, ускоряет регенерацию клеток, способствует более быстрому заживлению язв, ожогов.

Метандиенон и нандролон — анаболические гормоны, стимулируют синтез белка, уменьшают выведение мочевины, ионов калия, серы, фосфора, вызывают повышение аппетита, увеличение массы тела, ускоряют заживление язв, ран, ожогов. Препараты показаны для лечения истощённых больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Солкосерил относится к биогенным стимуляторам. Он представляет собой небелковый экстракт крови телят, ускоряет регенерацию тканей при язвенных поражениях, ожогах, отморожениях, пролежнях и т.д.

Алоэ, сок каланхоэ, маточное молочко, прополис также относят к биогенным стимуляторам.

Масло облепихи крушиновидной, масло шиповника коричного содержат большое количество каротинов, каротиноидов, витаминов С, Е, фолиевой кислоты и др. Масло облепихи обладает антиоксидантным действием.

Корни девясила высокого содержат эфирное масло, кристаллическая часть которого (геленин) состоит из смеси лактонов алантолактона, его изо- и дигидроаналогов и алантоновой кислоты. Препарат корней девясила (алантон) стимулирует процессы регенерации тканей, в том числе и язвенных поверхностей.

Корень солодки голой содержит большое количество БАВ (например, ликурацид, глицирризиновую кислоту, обладающую противовоспалительными свойствами, ликвиритон, ликвиритозид, оказывающие спазмолитическое действие, эфирные масла, слизи).

Показания

Препараты этой группы применяют для профилактики и лечения эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, при рефлюкс-эзофагите, гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori* (препараты висмута). Сукральфат показан также при гиперфосфатемии больным с уремией, находящимся на гемодиализе.

Противопоказания

Гастропротекторы противопоказаны при беременности, выраженных нарушениях функций почек, повышенной чувствительности к препаратам. Мизопростол противопоказан при беременности, лактации, нарушениях функций печени, повышенной чувствительности к Пг.

Побочные эффекты

При применении всех гастропротекторов возможны головная боль, тошнота, рвота, нарушения стула. Редко отмечают аллергические реакции в виде кожной сыпи и зуда. При применении мизопрастола иногда наблюдают меноррагии, метроррагии.

м-Холиноблокаторы

При заболеваниях органов пищеварения применяют препараты красавки (настойку белладонны, экстракт белладонны сухой), комбинированные препараты красавки (например, бекарбон, белластезин, беллалгин), препараты природных и синтетических веществ с м-холиноблокирующими свойствами (атропин, платифиллин, гиосциамин, гиосцина бутилбромид, метоциния йодид, пирензепин).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Препараты этой группы блокируют м-холинорецепторы, в результате снижают секреторную функцию пищеварительных и бронхиальных желёз, тонус и перистальтические движения гладких мышц пищевода, желудка и кишечника, мочевого пузыря, оказывают бронхорасширяющее действие, увеличивают ЧСС, улучшают предсердно-желудочковую проводимость, вызывают расширение зрачков и паралич аккомодации. Они снижают базальную и ночную секрецию желудочного сока, а также стимулированную секрецию (но в меньшей степени). Уменьшая количество и общую кислотность желудочного сока (особенно при преобладании холинергической регуляции секреции), они угнетают выработку муцина, снижают возможность травматизации слизистой оболочки ЖКТ.

При передозировке препаратов развиваются психическое возбуждение, галлюцинации, судороги, паралич дыхательного центра, рас-

ширение зрачков (мидриаз), паралич аккомодации глаз, повышение внутриглазного давления. В токсических дозах они блокируют также н-холинорецепторы в вегетативных ганглиях и скелетной мускулатуре.

Атропин обладает сильным м-холиноблокирующим действием, проникает через ГЭБ. При введении в вену максимальный эффект развивается через 2–4 мин, при приёме внутрь — через 30 мин. С белками плазмы связывается приблизительно 18% дозы. Препарат метаболизируется в печени, частично выводится почками в неизменённом виде.

Пирензепин — представитель подгруппы специфических блокаторов $м_1$-холинорецепторов. Он избирательно угнетает секрецию соляной кислоты и пепсиногена и лишь незначительно блокирует м-холинорецепторы слюнных желёз, сердца, гладких мышц глаза и других органов. Препарат имеет большее сродство к $м_1$-холинорецепторам в нервных сплетениях желудка, чем в обкладочных клетках и гладких мышцах, поэтому оказывает преимущественно антисекреторное, а не спазмолитическое действие. Пирензепин на 50% снижает базальную секрецию желудка при приёме внутрь и на 80–90% при внутривенном введении. При приёме внутрь всасывается 20–50% дозы, максимальную концентрацию в крови (50 пг/мл) регистрируют через 2 ч. Препарат легко связывается с белками плазмы крови, незначительно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится в основном почками. $T_{1/2}$ равен 11 ч. Пирензепин стимулирует заживление язв желудка, его применяют по 50–150 мг/сут в течение 3–4 нед. Препарат применяют также при гастрите, дуодените, синдроме Золлингера–Эллисона.

Метоциния йодид — четвертичное азотистое соединение, практически не проникает через ГЭБ, в меньшей степени, чем атропин, увеличивает ЧСС.

Платифиллин по действию близок к атропину, но менее эффективен.

Фармакокинетика

Показатели фармакокинетики м-холиноблокаторов приведены в табл. 20-4.

Показания

м-Холиноблокаторы показаны при острых и хронических язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно с сопутствующим пилороспазмом.

Таблица 20-4. Показатели фармакокинетики м-холиноблокаторов

МНН	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками	C_{max} (пропорция)	Метаболизм	Экскреция почками
Атропин	13–38	50%	1	В печени (частично)	50% в неизменённом виде
Скополамин	7,6	10%	1,5	В печени (частично)	50% в неизменённом виде
Пирензепин	10,8	60%	1,5-2	В печени (незначительно)	75% в неизменённом виде

Побочные эффекты и противопоказания

Побочные действия — сухость во рту, мидриаз, тахикардия, нарушения аккомодации глаз и мочеиспускания, атония желудка и кишечника. При введении в больших дозах возможно развитие двигательных и психических расстройств.

Противопоказания — глаукома, гипертрофия предстательной железы.

Противорвотные препараты

Рвота может возникать рефлекторно (обычно связана с патологией органов пищеварения), в результате интоксикации (в том числе лекарственными препаратами), а также при заболеваниях и поражениях ЦНС.

Противорвотные средства угнетают рвотный центр (или триггерную зону рвотного центра), т.е. оказывают центральное действие. Их можно разделить на следующие группы.

- Препараты, блокирующие серотониновые рецепторы (гранисетрон, ондансетрон, трописетрон).
- Препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы (домперидон, метоклопрамид, сульпирид).
- Препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы и холинорецепторы (тиэтилперазин).

Препараты, блокирующие серотониновые рецепторы

Ондансетрон селективно блокирует серотониновые 5-HT_3-рецепторы в ЦНС. Препарат устраняет рвоту, индуцируемую цитостатическими препаратами, при лучевой терапии и в послеоперационном периоде. При приёме внутрь биодоступность препарата достигает 60%, максимальную концентрацию в крови регистрируют через 1,5 ч; с белками плазмы крови связывается до 70–76% дозы. $T_{1/2}$ при парентеральном введении равен 3 ч. Метаболиты выделяются почками. Препарат противопоказан при повышенной к нему чувствительности и в I триместре беременности.

Трописетрон, как и ондансетрон, — конкурентный антагонист серотониновых $5HT_3$-рецепторов в периферических тканях и ЦНС. Препарат применяют в основном при тошноте и рвоте, вызванной химиотерапевтическими противоопухолевыми препаратами. Трописетрон в течение 20 мин практически полностью (95%) всасывается при приёме внутрь (C_{max} в крови отмечают через 3 ч), связывается с белками плазмы крови (70%), подвергается в печени гидроксилированию с последующей конъюгацией с глутатионом, выводится преимущественно почками в виде неактивных метаболитов. Препарат оказывает длительное (до 24 ч) действие. При применении может вызвать головную боль, боли в животе, головокружение. Противопоказан при гиперчувствительности.

Гранисетрон — высокоселективный антагонист $5HT_3$-рецепторов.

Препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы

Препараты этой группы блокируют дофаминовые рецепторы в триггерной зоне рвотного центра. Метоклопрамид, домперидон и сульпирид иногда устраняют тошноту и рвоту, вызванную апоморфином, морфином, но неэффективны при рвоте, обусловленной приёмом цитостатиков. Они тормозят выработку гастрина в ответ на приём мясной пищи, оказывают сосудорасширяющее действие, улучшают кровоток в органах брюшной полости, усиливают репаративные процессы. Сульпирид оказывает также умеренное антисеротониновое действие.

Метоклопрамид и сульпирид в большей степени снижают двигательную активность пищевода, ускоряют опорожнение желудка, повышают тонус пищеводно-желудочного сфинктера, повышают перистальтику двенадцатиперстной кишки. Метоклопрамид ускоряет

продвижение пищи по тонкой кишке, не усиливает значительно её перистальтику и не вызывает диарею. Холиномиметические эффекты метоклопрамида и сульпирида ограничены проксимальным отделом кишечника, устраняются холиноблокаторами.

Метоклопрамид усиливает действие этанола на ЦНС, седативный эффект снотворных средств, повышает эффективность терапии блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов. В связи с быстрой эвакуацией содержимого желудка он улучшает всасывание ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, диазепама, этанола, леводопы, тетрациклина, ампициллина. Препарат замедляет всасывание дигоксина и циметидина вследствие стимуляции перистальтики кишечника. Нейролептики, особенно производные фенотиазина и бутирофенона, повышают риск развития экстрапирамидных расстройств.

При применении домперидона могут развиться сухость во рту, приступ кишечной колики, запор. При приёме препаратов этой группы возможны экстрапирамидные расстройства (у детей и при повышенной проницаемости ГЭБ), аллергические реакции, головная боль, галакторея (вследствие стимуляции секреции пролактина).

Препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы и холинорецепторы

Тиэтилперазин блокирует также адрено- и м-холинорецепторы, но связывает дофаминовые рецепторы в нигростриарных путях, однако, в отличие от нейролептиков, не имеет антипсихотических и каталептогенных свойств. Не показан больным с повышенной чувствительностью к препарату, с нарушенными функциями почек, при глаукоме, гипертензии, угнетении ЦНС, паркинсонизме. Может вызывать головную боль, головокружение, судорожные подёргивания, тахикардию.

Препарат угнетает хеморецепторы триггерной зоны рвотного центра и сам рвотный центр. В отличие от нейролептиков он не оказывает антипсихотического действия и не вызывает экстрапирамидных нарушений.

Тиэтилперазин противопоказан при угнетении ЦНС, паркинсонизме, глаукоме, нарушении функций почек, артериальной гипертензии, беременности, повышенной к нему чувствительности. Все перечисленные препараты противопоказаны в I триместре беременности.

Показания и режим дозирования

Противорвотные препараты применяют для симптоматической терапии тошноты и рвоты. Препараты, блокирующие серотониновые рецепторы, применяют в основном при тошноте и рвоте, вызванной химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами, а также при тошноте и рвоте в послеоперационном периоде.

Препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы, применяют при тошноте, рвоте, развившейся, например, на фоне токсемии, лучевой терапии, нарушений диеты, приёма ЛС, а также при эндоскопии, послеоперационой атонии кишечника, гипокинетическом опорожнении желудка, рефлюкс-эзофагите, дискинезии жёлчных путей, метеоризме, икоте, в составе комплексной терапии язвенной болезни.

Тиэтилперазин, метоклопрамид, сульпирид рекомендуют также при тошноте, рвоте центрального генеза, вызванной, например, вестибулярными нарушениями.

Режимы дозирования противорвотных препаратов представлены в табл. 20-5.

Таблица 20-5. Режим дозирования противорвотных препаратов

МНН	Лекарственные формы	Дозы		Кратность
		разовая	суточная	
1	2	3	4	5
Тиэтилперазин	Таблетки, суппозитории, раствор для введения в/в, п/к, в/м	0,0065 г, 1 мл	0,0065–0,0195 г, 1 мл	1–3 раза в сутки внутрь; в/м, в/в однократно
Сульпирид	Таблетки, капсулы, раствор для приёма внутрь и инъекций	0,05–0,1 г	0,3–1,6 г	В 3 приёма
Метоклопрамид	Таблетки, раствор для приёма внутрь и введения в/м, в/в	5–20 мг	20–69 мг	3–4 раза в сутки
Домперидон	Таблетки, суспензия	0,01–0,02 г	0,08 г	3–4 раза в сутки

Окончание табл. 20-5

1	2	3	4	5
Гранисетрон	Таблетки, раствор для внутривенного введения	0,001г, 3 мл (0,003 г)	0,002 – 0,009 г	2–3 раза в сутки
Трописетрон	Таблетки, раствор для внутривенного введения	5–10 мг внутрь, от 2 мг в/в капельно		1–2 раза в сутки
Ондансетрон	Таблетки, сироп, суппозитории, раствор для внутривенного введения	4–8 мг		2 раза в сутки

Лекарственное взаимодействие

Метоклопрамид улучшает всасывание ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, этанола, тетрациклина, леводопы, ампициллина; ухудшает абсорбцию дигоксина. При приёме метоклопрамида возможно потенцирование экстрапирамидных эффектов производных фенотиазина и бутирофенона.

Ферментные препараты

Нарушения пищеварения и всасывания пищи (диспептический синдром, синдром мальабсорбции) характеризуются нарушением функций желудка, тонкой кишки, печени или поджелудочной железы. Основные клинические проявления диспепсии — ощущение боли и тяжести в животе, отрыжка, вздутие и урчание в животе, а синдрома мальабсорбции — диарея, преимущественно осмотическая, стеаторея, связанная с уменьшением секреции жёлчи или сока поджелудочной железы, снижение массы тела, белковая и витаминная недостаточность, обезвоживание, дефицит ионов.

Ферментные препараты применяют, как правило, с заместительной целью в достаточной дозе (в низких дозах они малоэффективны) и длительно. Лечение ферментными препаратам не исключает назначения ЛС других групп.

Препараты, содержащие ферменты слизистой оболочки желудка

Пепсин — препарат, содержащий протеолитические ферменты. Его получают из слизистой оболочки желудка свиней. Бетаин + пепсин (выпускают в виде таблеток ацидин-пепсин) содержит 1 часть пепсина и 4 части бетаина. В желудке бетаин подвергается гидролизу с выделением свободной соляной кислоты.

Пепсидил — экстракт слизистой оболочки желудка свиней.

Абомин получают из слизистой оболочки желудка телят и ягнят молочного возраста, содержит сумму протеолитических ферментов.

Препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы (или аналогичные ферментам)

Ферментные ЛС этой группы содержат в своём составе пищеварительные ферменты поджелудочной железы (табл. 20-6).

К этой группе препаратов относят панкреатин (содержит трипсин, амилазу, липазу), оразу (содержит амилазу, протеазу, мальтазу, ли-

Таблица 20-6. Пищеварительные ферменты поджелудочной железы

Фермент	Мишень действия
Амилаза	α-1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена
Липаза	Триглицериды (образование 2-моноглицеридов и жирных кислот)
Фосфолипаза A_2	Фосфатидилхолин (образование лизофосфатидилхолина и жирных кислот)
Карбоксилэстераза	Эфиры холестерина и жирорастворимых витаминов, три- и димоноглицериды
Трипсин*	Внутренние связи белков (основные аминокислоты)
Химотрипсин*	Внутренние связи белков (ароматические аминокислоты, лейцин, глутамин, метионин)
Эластаза*	Внутренние связи белков (нейтральные аминокислоты)
Карбоксипептидазы А и В*	Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические (А) и основные (В) аминокислоты

*Ферменты секретируются поджелудочной железой в неактивной форме и активируются в двенадцатиперстной кишке.

пазу), солизим (липолитический фермент из культуры *Penicillium solitum*), сомилазу (содержит солизим, амилазу), нигедазу (экстракт семян чернушки домасской), панзинорм форте (холевую кислоту, панкреатин, пепсин, аминокислоты, соляную кислоту), панкреатин + компоненты жёлчи + гемицеллюлазу.

Все ферментные ЛС различаются по активности ферментов, их составу и существуют в разных лекарственных формах (табл. 20-7). В одних случаях это однослойные таблетки, растворимые только в кишечнике, в других — двухслойные, например панзинорм. Наружный слой его растворяется в желудке, содержит экстракт слизистой оболочки желудка и аминокислоты, а вторая кислотоустойчивая оболочка растворяется в кишечнике, содержит панкреатин и экстракт жёлчи крупного рогатого скота.

Таблица 20-7. Состав ферментных препаратов

Название препарата	Набор ферментов и их активность
Абомин	Сумма протеолитических ферментов (в 0,2 г 50000 ЕД)
Ацидин-пепсин	Пепсин, ацидин, выделяющий HCl
Дигестал	200 мг панкреатина, 50 мг гемицеллюлазы, 25 мг экстракта жёлчи
Мезим форте	4200 ЕД амилазы, 3500 ЕД липазы, 250 ЕД протеаз
Ораза	Амилаза, мальтаза, протеаза, липаза
Панзинорм форте	6000 МЕ липазы, 450 МЕ трипсина, 1500 МЕ химотрипсина, 7500 МЕ амилазы, аминокислоты, хлористоводородная кислота
Панкреатин	Протеаза, амилаза, липаза
Фестал	По 10 ЕД липазы и амилазы, 17 ЕД протеазы, 25 мг компонентов жёлчи, 50 мг гемицеллюлазы

Все препараты ферментов различаются по составу, ферментативной активности компонентов и лекарственной форме. В одних случаях они представляют собой однослойные кишечнорастворимые таблетки, в других — двуслойные таблетки (например, панзинорм форте). Наружный слой панзинорма форте, растворяющийся в желудке, содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота и аминокислоты, а кислотоустойчивое ядро, рассасывающееся в кишечнике, включает панкреатин и экстракт жёлчи.

Наряду с ферментами поджелудочной железы и желудка в комбинированный ферментный препарат (например, фестал) часто вклю-

чают и гемицеллюлазу, способствующую расщеплению растительных оболочек, что снижает выраженность процессов брожения, уменьшает газообразование в кишечнике.

Желчегонные, гепатопротективные, холелитолитические средства

Препараты этой группы влияют на образование жёлчи и её выход из жёлчных протоков, оказывают защитное действие на гепатоциты и препятствуют развитию холелитиаза.

Желчегонные средства

Выделяют ЛС, стимулирующие образование жёлчи (холеретики), ЛС, способствующие выведению жёлчи (холекинетики), и миотропные спазмолитики.

Холеретики

Эффект холеретиков связан с рефлекторными реакциями со слизистой оболочки преимущественно тонкой кишки при воздействии жёлчных кислот или веществ, содержащих эфирные масла. К холеретикам относят препараты, содержащие жёлчные кислоты, синтетические препараты, ЛС растительного происхождения, минеральные воды.

- К холеретикам, содержащим жёлчные кислоты, относят аллохол, лиобил, холензим, панзинорм форте, фестал.
  - Аллохол в своём составе содержит жёлчь, экстракты чеснока и крапивы, уголь активированный. Препарат вызывает стимуляцию секреторной функции печени и кишечника, усиление перистальтики желудка и кишечника, а также действует на патологическую микрофлору толстой кишки. Применение препарата не показано при острых заболеваниях печени, желтухе или индивидуальной непереносимости.
  - Лиобил содержит 0,2 г лиофизированной бычьей жёлчи. Компоненты жёлчи стимулируют образование и отток жёлчи, секрецию сока поджелудочной железой, моторику кишечника.
  - Холензим содержит 0,1 г жёлчи, по 0,1 г порошка поджелудочной железы и слизистых оболочек тонких кишок убойного скота.

В связи с наличием в препарате ферментов трипсина и амилазы он также стимулирует процессы пищеварения.

- Синтетические холеретики — гимекромон, осалмид, гидроксиметилникотинамид, цикловалон и др.
  - Гимекромон возбуждает рецепторы слизистой оболочки кишечника и рефлекторно усиливает секрецию жёлчи. Препарат повышает осмотический градиент между жёлчью и кровью, что приводит к увеличению фильтрации в жёлчные канальцы электролитов и воды, снижению содержания холатов и тем самым препятствует образованию камней. Он оказывает также миотропное спазмолитическое действие на желчевыводящие пути и их сфинктеры, но не влияет на моторику жёлчного пузыря и протоков, ГМК сосудов и кишечника. Гимекромон быстро всасывается, незначительно связывается с белками крови, подвергается биотрансформации в печени, выводится преимущественно кишечником. Препарат применяют при дискинезиях жёлчного пузыря и желчевыводящих путей, холециститах, неосложнённой желчнокаменной болезни, гепатитах, сопровождающихся холестазом. Противопоказан при гиперчувствительности к нему, обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушении свёртываемости крови. Гимекромон может вызвать диарею, боли в животе, головную боль, нарушение свёртываемости крови.
- Холеретики растительного происхождения — алоэ древовидное, барбарис обыкновенный, валериана лекарственная, душица обыкновенная, зверобой продырявленный, календула лекарственная, кукурузные рыльца, шиповник коричный и многие другие, а также фламин, флакумин, конвафлавин, берберина бисульфат и др.
  - Фламин — сухой концентрат бессмертника, содержащий сумму флавоноидов. Препарат оказывает выраженное желчегонное действие.
  - Кукурузные рыльца (столбики с рыльцами, собранные в период созревания початков кукурузы) содержат ситостерол, стигмастерол, жирные масла, эфирное масло, сапонины и другие активные вещества. При применении содержащих кукурузные рыльца препаратов увеличивается секреция жёлчи, уменьшается её вязкость и относительная плотность, снижается содержание в ней билирубина.
  - Берберина бисульфат (содержит берберин — алкалоид барбариса обыкновенного) является производным изохинолина. Помимо

гипотензивного, обладает выраженным желчегонным действием. Его назначают при хроническом гепатите, холецистите. Желчегонным эффектом обладает также настойка листьев барбариса амурского.

- Минеральные воды (например, Ессентуки № 17 и 4, Ижевская, Нафтуся, Смирновская, Славяновская, Нарзан кисловодский, Миргородская, Московская, Сочинская, Ростовская, Смоленская) обладают холеретической активностью.

Холекинетики

Их действие связано с повышением тонуса жёлчного пузыря и снижением тонуса жёлчных путей и сфинктера Одди. Большинство холекинетиков обладает также холесекреторной и противовоспалительной активностью и противовоспалительным эффектом. К ним относятся следующие группы препаратов.

- Препараты растительного происхождения, например берберина бисульфат.
- Синтетические препараты — осалмид, гидроксиметилникотинамид, фенипентол.
  - Осалмид стимулирует образование и выделение жёлчи, уменьшает её вязкость, оказывает спазмолитическое действие на ГМК жёлчных протоков и сфинктеров, обладает гипохолестеринемической активностью.
  - Гидроксиметилникотинамид усиливает образование и выделение жёлчи. Кроме того он оказывает противомикробное действие, что связано с отщеплением в кишечнике при его метаболизме формальдегида. Никотинамид определяет витаминную активность препарата.
  - Фенипентол оказывает преимущественно холеретическое действие. Он возбуждает рецепторы слизистой оболочки кишечника и рефлекторно стимулирует секрецию жёлчи, нормализует содержание в ней ХС и жёлчных кислот. Кроме того, препарат повышает осмотическую фильтрацию воды и электролитов в жёлчные протоки, препятствует образованию жёлчных и холестериновых камней, стимулирует моторику желудка и кишечника. Противопоказан при острых заболеваниях печени, жёлчного пузыря, а также механической желтухе.

Миотропные спазмолитики

Папаверин, дротаверин, бенциклан, пинаверия бромид, тримебутин угнетают активность фосфодиэстеразы, а также блокируют аденозиновые рецепторы. В результате развивается спазмолитическое действие.

Бенциклан, помимо влияния на ГМК внутренних органов, оказывает умеренные сосудорасширяющее и седативное действия, а также обладает аместноанестезирующей активностью. Препарат быстро и полностью всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 3 ч после однократного приёма. $T_{1/2}$ составляет 6 ч, препарат выводится преимущественно почками (97%) в виде неактивных метаболитов. Бенциклан может вызвать головокружение, головную боль, возбуждение, сухость во рту, тошноту, анорексию, диарею, тахикардию.

Пинаверия бромид оказывает спазмолитическое действие на ГМК кишечника и желчевыводящих путей. При его приёме возможны диспептические нарушения.

Для быстрого купирования боли при дискинезиях желчевыводящих путей применяют также нитраты, однако в связи с влиянием на ССС их не назначают для длительного курсового лечения.

Гепатопротективные средства

В эту группу включены ЛС, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов и усиливающие их детоксицирующие функции.

К ним относят ингибиторы перикисного окисления липидов, эссенциальные фосфолипиды и препараты растительного происхождения.

- Ингибитор перекисного окисления липидов (ПОЛ) — тиоктовая кислота, являющаяся коферментом окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты и α-кетокислот, нормализует энергетический, углеводный и липидный обмены, регулирует метаболизм ХС. При курсовом лечении препарат улучшает функции печени, снижает повреждающее действие токсических экзогенных и эндогенных веществ. Тиоктовая кислота быстро всасывается из кишечника, пик концентрации в крови определяют через 50 мин. Биодоступность приблизительно равна 30%, в печени препарат под-

вергается окислению и конъюгации, выводится преимущественно почками в виде неактивных метаболитов (80–90%). $T_{1/2}$ равен 20–50 мин, общий клиренс — 10–15 мл/мин. При приёме препарата могут развиться гипогликемия, аллергические реакции, он несовместим с растворами Рингера и глюкозы. При передозировке возможно появление головной боли, тошноты, рвоты.

- Эссенциальные фосфолипиды содержатся в эссенциале форте Н. Фосфолипиды (диглицериновые фосфолипиды холинфосфорной кислоты, линолевая, линоленовая и другие ненасыщенные жирные кислоты) при курсовом лечении нормализуют метаболизм и процессы микроциркуляции в печени, улучшают её детоксицирующую функцию, а также оказывают нормализующее влияние на липидный состав крови.
- К гепатопротекторам растительного происхождения относят гепатофальк планта, силибинин.
  - Гепатофальк планта содержит сухой экстракт плодов расторопши пятнистой, травы чистотела большого и куркумы яванской. Препарат стабилизирует мембраны гепатоцитов, обладает антиоксидантной активностью, ингибирует процессы ПОЛ и препятствует проникновению в клетку ряда гепатотоксических веществ. Помимо этого, он повышает синтез белка в печени, обладает противовоспалительной и антибактериальной активностью.
  - Силибинин взаимодействует в печени со свободными радикалами, прерывает процесс ПОЛ, препятствует разрушению клеточных структур. В гепатоцитах он стимулирует синтез структурных и функциональных белков, стабилизирует клеточные мембраны, ускоряет регенерацию клеток. Силибинин плохо всасывается в ЖКТ, подвергается кишечно-печёночной циркуляции, метаболизируется в печени путём конъюгации, выводится преимущественно с жёлчью в виде глюкуронидов и сульфатов. $T_{1/2}$ препарата равен 6 ч. Противопоказан при гиперчувствительности к его компонентам. При приёме препарата возможно развитие диареи.

Холелитолитические средства

Холестерин растворяется в жёлчи под влиянием жёлчных кислот. При секреции в жёлчь холестерина в чрезмерных количествах или нарушении секреции жёлчных солей (или при сочетании этих нарушений) возможно осаждение кристаллов холестерина с образовани-

ем холестериновых камней. Холелелитолитической активностью при длительном курсовом применении обладают хенодезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты, имеющие модифицированную структуру жёлчных кислот. Эти препараты увеличивают гидрофильность жёлчи, препятствуют кристаллизации и выпадению в осадок холестерина и способствуют растворению холестериновых камней. Поскольку воспалительные процессы в жёлчном пузыре способствуют кристаллизации холестерина и нарушению минерального состава жёлчи, применение противомикробных средств в этих случаях служит профилактикой холелитиаза.

Хенодезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты угнетают 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу, что приводит к уменьшению синтеза холестерина и снижению его содержания в жёлчи, что предупреждает выпадение его в осадок, а также может привести к растворению небольших холестериновых камней. Хенодезоксихолевую кислоту принимают по 20 мг/кг в сутки (в 3 приёма после еды), при этом возможно уменьшение диаметра конкремента на 0,5–1 мм в месяц.

Для проведения холелитолитической терапии необходимо, чтобы камни в жёлчном пузыре были только холестериновыми и с диаметром не более 2 см, сохранена сократительная функция жёлчного пузыря и камни занимали не более 30% его объёма, отсутствовали противопоказания (например, активные гепатиты и цирроз печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, почечная недостаточность), также необходимо соблюдение длительности лечебного курса (от 4 мес до 2 лет).

Ингибиторы протеаз

К препаратам, ингибирующим протеолитические ферменты в плазме и тканях, относится апротинин. Этот препарат подавляет активность трипсина, плазмина и других протеаз, что приводит к снижению активности фактора Хагемана и блокированию перехода калликреиногена в калликреин. Вышеуказанные БАВ способствуют развитию тяжёлых некротических изменений поджелудочной железы при её остром воспалении. Следствие действия антиферментных препаратов — замедление образования кининов (брадикинина в плазме крови и калликреина в тканях), вызывающих нарушения микроциркуляции, вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов.

Наибольшей активностью обладает апротинин, получаемый из лёгких крупного рогатого скота. Препарат ингибирует протеолитические ферменты, в том числе плазмин (активатор фибринолиза). Апротинин применяют преимущественно при остром панкреатите, кровотечениях, связанных с повышенным фибринолизом, для лечения и профилактики различных форм шока (эндотоксического, травматического, гемолитического). После внутривенного введения препарат быстро распределяется во внеклеточном пространстве, кратковременно накапливается в печени. $T_{1/2}$ — около 150 мин. Апротинин разрушается лизосомальными ферментами почек и выводится с мочой.

Препараты, применяемые при диарее

Диарея (понос) — частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жидких каловых масс более 250 г/сут. Любая диарея — клиническое проявление нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике. В патогенезе диареи участвуют 4 механизма — кишечная гиперсекреция, повышение осмотического давления в полости кишки, ускорение перистальтики кишечника и кишечная гиперэкссудация. Диарею считают острой, если она длится не более 2–3 нед, а хронической — при её продолжительности 4–6 нед и более.

Тактика применения ЛС при диарее зависит от выраженности основного и сопутствующих заболеваний. При лечении диареи применяют следующие основные группы ЛС.

- Антибактериальные препараты (например, интетрикс, нифуроксазид) применяют при диарее бактериальной этиологии.
- Бактериальные препараты (например, бактисубтил, энтерол, хилак форте). Бактисубтил представляет собой культуру бактерий IP-5832, хилак форте — беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ нормальной микрофлоры кишечника, энтерол содержит лиофилизат бактерий *Saccharomyces boulardii*.
- Адсорбирующие средства — смекта, аттапулгит.
  - Смекта содержит активное вещество — диоктаэдрический смектит, обладающий выраженными адсорбирующими свойствами. Препарат стабилизирует слизисто-бикарбонатный барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи и препятству-

ет её разрушению пищеварительными ферментами. Смекта защищает слизистую оболочку желудка и кишечника от неблагоприятного действия ионов водорода, жёлчных солей, микроорганизмов и их токсинов, а также других раздражителей.

– Аттапулгит представляет собой природный очищенный коллоидный алюминиево-магниевый силикат, обладающий противодиарейной, адсорбирующей и обволакивающей активностью. В кишечнике аттапульгит образует плёнку, адсорбирует токсины, некоторые бактерии, способствует нормализации кишечной микрофлоры, уменьшает выраженность воспалительной реакции слизистой оболочки кишечника. Аттапулгит не всасывается в ЖКТ. Не показано его применение детям до 6 лет, при гиперчувствительности к нему, а также при амёбной дизентерии. Препарат может нарушать всасывание других ЛС.

• Регуляторы двигательной активности желудка и кишечника — лоперамид, октреотид.

– Лоперамид связывается с опиодными рецепторами в кишечнике, тормозит выделение ацетилхолина и простагландинов, тем самым снижая тонус и моторику мышечной оболочки кишечника. В кишечнике всасывается около 40% дозы, препарат связывается с белками плазмы крови (95%). Максимальная концентрация лоперамида в крови достигается через 5 ч. Препарат не проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени; его метаболиты выделяются с жёлчью в просвет кишечника и выводятся с калом. $T_{1/2}$ составляет 9–14 ч. Противопоказания — кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к препарату, I триместр беременности. Может вызвать головную боль, чувство усталости, запоры.

– Октреотид — синтетический аналог соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами и значительно большей продолжительностью действия. Препарат, в частности, способствует уменьшению секреции и двигательной активности кишечника. Октреотид после подкожного введения быстро всасывается, пик концентрации (5,2 мг/мл) при введении в дозе 100 мкг достигается в течение 25–30 мин; 65% введённой дозы связывается в плазме с липопротеинами и в меньшей степени — с альбуминами; выводится почками (32% в неизменённом виде). $T_{1/2}$ равен 100 мин, длительность действия — около 12 ч. Противопоказан при беременности.

- Лекарственные растения — анис обыкновенный, бессмертник песчаный, девясил высокий, душица обыкновенная, зверобой обыкновенный, кориандр посевной, коровяк лекарственный, лапчатка прямостоящая, мать-и-мачеха обыкновенная, мелисса лекарственная, ромашка лекарственная, солодка голая, сушеница топяная, тысячелистник обыкновенный, черника, черёмуха обыкновенная и др.

Слабительные средства

Запор — замедленное, затруднённое, редкое или систематически неполное опорожнение кишечника (каловые массы обычно твёрдые). Запор обычно развивается при нарушении моторной функции толстой кишки, ослаблении естественных позывов на дефекацию, органических изменениях толстой кишки или окружающих её тканей, препятствующих нормальному продвижению кала.

При лечении запоров применяют следующие группы ЛС — осмотические слабительные, средства, тормозящие всасывание воды из кишечника, синтетические слабительные, солевые слабительные, средства, увеличивающие объём кишечного содержимого, средства, размягчающие каловые массы, средства, стимулирующие продвижение по кишечнику каловых масс.

- Осмотические слабительные содержат плохо всасывающиеся углеводы (лактулоза) или высокомолекулярные полимеры (макрогол), способствующие задержке в просвете кишечника воды. При их приёме осмотическое давление химуса в тонкой кишке повышается, что способствуют секреции воды в её просвет.
  - Лактулоза — синтетический полисахарид, снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25–50% и ослабляет симптомы печёночной энцефалопатии; стимулирует размножение молочнокислых бактерий и перистальтику толстой кишки. В просвете кишечника лактулоза подвергается гидролизу с образованием молочной и муравьиной кислот, увеличивается осмотическое давление кишечного содержимого с повышением его кислотности, развивается слабительное действие. Препарат практически не всасывается в ЖКТ (почками выводится около 3% дозы). Эффект развивается через 24–48 ч после приёма препарата. Лактулоза противопоказана при повышенной чувствительности к препарату, побочные эффекты — диарея, метеоризм, нарушение всасывания электролитов.

– Макрогол образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишечника, увеличивает в нём осмотическое давление, нарушает всасывание воды и усиливает перистальтику. Препарат не всасывается и не подвергается биотрансформации, слабительный эффект возникает через 24–48 ч. При приёме макрогола возможно появление коликообразных болей в нижних отделах живота и диареи.

• ЛС, тормозящие всасывание воды из кишечника и стимулирующие перистальтику вследствие раздражения хеморецепторов слизистой оболочки преимущественно толстой кишки, — антрагликозиды. Эта группа включает препараты листьев сенны (сеннозиды A+B) и сабура, корень ревеня, плоды жостера, кору крушины, касторовое масло.

– Препараты сенны содержат комплекс антрагликозидов из листьев сенны остролистной и узколистной. Слабительный эффект обусловлен торможением абсорбции Na^+, воды и стимуляцией секреции Na^+ и воды в просвет кишечника. В результате объём кишечного содержимого увеличивается, моторика кишечника усиливается. Слабительный эффект развивается через 8–10 ч после приёма внутрь. Препараты не всасываются и не оказывают резорбтивного действия.

– Корни и корневища ревеня тангутского содержат антрагликозиды и таногликозиды, а также их свободные агликоны (например, хризофанол, реин, хризофановую кислоту), смолы, красящие вещества. Слабительное действие возникает через 8–10 ч после приёма внутрь и обусловлено главным образом эмодином, реином и хризофановой кислотой, раздражающими рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и вызывающими усиление её перистальтики.

– Жостер слабительный (крушина слабительная). Его плоды содержат антрахиноны и антранолы (рамноэмодин, рамнокатартин), сахара, пектины, слизистые и красящие вещества, флавоноиды, горечи негликозидные. Рамноцитрин, ксанторамнетин, кемпферол обеспечивают, кроме слабительного, противовоспалительное действие препарата.

– Кора крушины ольховидной содержит антрагликозиды, а также дубильные вещества, органические кислоты, эфирное масло, сахара, алкалоиды. Слабительное действие крушины обусловлено в первую очередь антрагликозидами и хризофановой кислотой.

– Касторовое масло — препарат, получаемый из семян растения клещевины. При приёме внутрь в тонкой кишке под действием панкреатической липазы оно гидролизуется с выделением глицерина и рициноловой кислоты, вызывающей раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника на всём его протяжении, что приводит к усилению перистальтики. Слабительный эффект развивается через 3–6 ч после приёма.

- Синтетические слабительные (бисакодил, натрия пикосульфат).
  – Бисакодил обладает также ветрогонным действием. Препарат, раздражая рецепторы слизистой оболочки толстой кишки, повышает секрецию слизи и усиливает перистальтику. Противопоказан при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости.
  – Натрия пикосульфат в кишечнике под влиянием сульфатпроизводящих бактерий подвергается гидролизу с образованием свободного дифенола, раздражающего рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и стимулирующего её перистальтику. Препарат не всасывается. Слабительный эффект развивается через 6–12 ч после приёма. Не рекомендуется назначение натрия пикосульфата при повышенной чувствительности к препаратам сенны, острых заболеваниях органов пищеварения. Может вызывать непродолжительные коликообразные боли в области кишечника.
- Солевые слабительные (например, натрия сульфат, магния сульфат, карловарская соль искусственная) практически не всасываются после приёма внутрь и вследствие создания высокого осмотического давления удерживают воду в кишечнике, вызывают его растяжение, что в конечном итоге приводит к усилению его перистальтики и учащению дефекации. Кроме того, они оказывают прямое раздражающее действие на рецепторы кишечника. Солевые слабительные, в отличие от антрагликозидов, действуют на всём протяжении кишечника. В связи со способностью задерживать всасывание токсинов из кишечника именно солевые слабительные назначают при отравлениях.
- Средства, увеличивающие объём кишечного содержимого (сорбитол, ламинарии слоевища, отруби, льняное семя). Ламинарии слоевища (морская капуста) — бурая водоросль, интенсивно набухающая в просвете кишечника, что приводит к раздражению рецепторов слизистой оболочки и способствует ускорению опорожнения кишечника. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к йоду.

- Средства, размягчающие каловые массы (вазелиновое, миндальное и оливковое масла, докузат натрия), облегчают их продвижение по кишечнику.
- Средства, стимулирующие продвижение по кишечнику каловых масс (пшеничные отруби, мукофальк). Мукофальк — гранулы для приготовления пероральной суспензии с запахом яблока или апельсина, представляющие собой гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника и удерживающие воду в количествах, значительно превышающих их массу. Препарат предотвращает сгущение кишечного содержимого и тем самым облегчает опорожнение кишечника. Практически не всасывается в ЖКТ.

Прокинетики

Прокинетики — препараты, нормализующие двигательную активность пищевода, желудка и кишечника. К ним относят метоклопрамид, домперидон, тегасерод (табл. 20-8).

Прокинетики применяют при дискинезии пищевода, рефлюкс-эзофагите, функциональных расстройствах желудка, неязвенной

Таблица 20-8. Сравнительная характеристика основных прокинетических препаратов

Показатели	МНН		
	метоклопрамид	домперидон	тегасерод
Локализация действия	Хеморецепторы триггерной зоны рвотного центра. Начальные отделы ЖКТ	Хеморецепторы триггерной зоны рвотного центра. Начальные отделы ЖКТ	Периферическое действие на ЖКТ через межмышечные нервные сплетения
Механизм действия	Блокатор дофаминовых рецепторов	Блокатор дофаминовых рецепторов	Селективный агонист 5-HT_4-рецепторов серотонина
Побочные эффекты	Сонливость, повышенная утомляемость, экстрапирамидные нарушения, повышение секреции пролактина	Повышение секреции пролактина	

(функциональной) диспепсии, синдроме раздражённой кишки, антиперистальтической дискинезии желудка и двенадцатиперстной кишки, послеоперационных нарушениях моторики желудка и кишечника, органических заболеваниях органов пищеварительной системы с нарушениями моторной функции желудка и кишечника.

- Метоклопрамид нормализует моторику ЖКТ, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, повышает амплитуду перистальтических волн желудка, способствует движению кишечного содержимого по верхним отделам тонкой кишки, оказывает противорвотное действие. Препарат применяют при рефлюкс-эзофагите, функциональных расстройствах моторики желудка и кишечника. Метоклопрамид быстро всасывается из ЖКТ, пик концентрации в плазме крови достигается через 1–2 ч после приёма разовой дозы, связывается с белками крови (30%), затем быстро распределяется в организме, выводится почками (85%). Эффект сохраняется в течение 1–2 ч, $T_{1/2}$ равен 5–6 ч. Противопоказания — повышенная чувствительность к препарату, глаукома, феохромоцитома, экстрапирамидные расстройства, беременность. При длительном приёме препарата могут возникать сухость во рту, диарея, повышенная сонливость, экстрапирамидные нарушения, а также кожные высыпания (редко).
- Домперидон увеличивает длительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, нормализует функцию нижнего пищеводного сфинктера, способствует движению желудочного и кишечного содержимого, оказывает противотошнотное и противорвотное действия. Препарат применяют при нарушениях двигательной активности пищевода, желудка и начальных отделов кишечника. Он лучше других прокинетиков нормализует моторику пищевода, гладких мышц желудка и начальных отделов кишечника, более эффективен у больных с анорексией, тошнотой, рвотой, болями в животе, вздутием живота, особенно при диабетической гастропатии. Домперидон (и метоклопрамид, но он может вызвать сонливость, астению) эффективен при дискинезиях желудка и кишечника у детей. Препарат быстро всасывается при приёме внутрь, пик концентрации в крови достигается через 1 ч, связывается с белками крови (до 90%), плохо проникает через ГЭБ, метаболиты выделяются почками (31%) и кишечником (66%). $T_{1/2}$ равен 7–9 ч. Домперидон противопоказан при повышенной чувствительности к нему, желудочно-кишечных кровотечениях, непроходимости кишечника, беременности. Иногда

может вызвать головную боль, головокружение, сухость во рту, задержку стула, аллергические реакции.

- Тегасерод — селективный агонист 5-HT_4-рецепторов серотонина. Препарат стимулирует перистальтику желудка и кишечника, уменьшает болевые ощущения в животе, действует послабляюще. Кроме того, он понижает давление в нижнем пищеводном сфинктере, снижает кислотность в нижнем отделе пищевода, уменьшает ощущение изжоги, эффективен при рефлюкс-эзофагите. Препарат быстро всасывается после приёма внутрь, выводится в виде глюкуронида, главным образом с жёлчью. Тегасерод практически не вызывает побочных эффектов.

Препараты, применяемые при дисбактериозе кишечника

Дисбактериоз кишечника — качественные и количественные изменения состава кишечной микрофлоры.

При лечении дисбактериоза кишечника используют ЛС разных групп:

- противомикробные препараты (например, тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, метронидазол, фуразолидон, сульфаниламиды);
- противогрибковые препараты;
- бактериальные препараты (например, бифидобактерии бифидум, бифиформ, лактобактерии ацидофильные, бактисубтил, линекс);
- продукты метаболизма микроорганизмов (хилак форте);
- регуляторы пищеварения и двигательной активности кишечника (ферментные препараты и препараты, содержащие компоненты жёлчи, например панзинорм форте, фестал), ветрогонные препараты, средства, нормализующие моторику кишечника (лоперамид, тримебутин);
- иммуномодуляторы;
- слабительные средства;
- антидиарейные средства.

В данном разделе рассмотрены бактериальные препараты и препараты микробного метаболизма.

- Бактисубтил. Одна капсула препарата содержит не менее 1 млрд чистой сухой культуры штамма IP 5832 *Bactillus* с вегетативными

спорами. В кишечнике он способствует нормализации состава микрофлоры. Вегетативные формы бактерий, содержащихся в препарате, высвобождают ферменты, расщепляющие углеводы, жиры, белки, что препятствуют развитию процессов гниения. Кроме того, бактисубтил нормализует синтез витаминов группы В и Р кишечной микрофлорой.

- Бифидобактерии бифидум содержит живые бифидобактерии антагонистически активного штамма *Bifidobacterium bifidum* № 791. Препарат служит антагонистом большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов толстой кишки, стимулирует пищеварение, повышает неспецифическую резистентность организма. Он показан при дисбактериозе кишечника, связанном с антибиотико- или гормонотерапией, лучевой и химиотерапией, синдроме раздражённой кишки и других заболеваниях толстой кишки.
- Бифиформ — кишечно-растворимые капсулы, содержащие не менее 10^7 *Bifidobacterium longun*, а также 10^7 *Enterococcus faecium*. Применяют по 1–2 капсулы в день во время еды.
- Хилак форте содержит беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Streptococcus faecalis*. Препарат нормализует состав микрофлоры кишечника, нормализует pH в просвете толстой кишки и водно-электролитный баланс. Применяют при дисбактериозе кишечника различной этиологии.
- Линекс — капсулы, содержащие *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus faecalis*. Молочнокислые бактерии синтезируют молочную и, в меньшей степени, уксусную и пропиленовую кислоты. Они участвуют во всасывании моносахаридов, стабилизируют мембраны клеток кишечного эпителия, регулируют всасывание электролитов. Повышение кислотности в просвете кишечника приводит к замедлению роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. При курсовом применении линекс нормализует состав кишечной микрофлоры.

ГЛАВА 21 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

Антикоагулянты прямого действия

К ЛС этой группы относят гепарин (средняя молекулярная масса от 10 000 до 16 000 Д) — естественный противосвёртывающий фактор организма, вырабатываемый тучными клетками, а также полусинтетические низкомолекулярные гепарины с молекулярной массой 4000–6000 Д (например, эноксапарин натрий) и антитромбин III.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Гепарин блокирует практически все факторы свёртывания крови, обладает выраженной антитромбиновой активностью, нарушает переход протромбина в тромбин и угнетает активность тромбина, тормозит агрегацию тромбоцитов, угнетает активность гиалуронидазы и умеренно повышает фибринолитические свойства крови.

При соединении с гепарином активность антитромбина III возрастает до 700 раз. Активированный антитромбин III подавляет сериновые протеазы — факторы свёртывания IIa, VIIa, Xa, XIa, XIIa. Гепарин в больших дозах инактивирует образовавшийся в избытке тромбин и предотвращает образование фибрина из фибриногена, умеренно снижает агрегацию тромбоцитов. Он также повышает активность липопротеиновой липазы, участвующей в выведении хиломикронов из плазмы крови.

Действие гепарина зависит от его концентрации в плазме крови: если она ниже 0,1 ЕД/мл, препарат замедляет активацию X фактора свёртывания, не изменяя времени свёртывания. В концентрации 0,2–0,5 ЕД/мл гепарин вызывает гипокоагуляцию, увеличивает время свёртывания крови (протромбиновое время), препятствуя образованию тромба. В концентрации более 0,7–0,8 ЕД/мл гепарин увеличивает протромбиновое время, а в концентрации 1 ЕД/мл (при дозах более 100 000 ЕД/сут) обладает антитромбиновым действием и блокирует агрегацию тромбоцитов.

Гепарин оказывает антиатеросклеротическое (снижает концентрации ХС и β-липопротеинов сыворотки крови), аналгезирующее, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное, гипогликемическое (потенцирование действия инсулина и других сахароснижающих препаратов), диуретическое и калийсберегающее действия; снижает активность гиалуронидазы; физиологический антагонист гистамина, серотонина, АКТГ и альдостерона; тормозит реакцию Аг-АТ, уменьшает активность системы комплемента, усиливает окислительное фосфорилирование в сосудистой стенке и костном мозге. Гепарин снижает ОПСС за счёт расширения резистивных сосудов, устраняет спазм коронарных артерий. При использовании больших доз вызывает лейко- и тромбоцитопению, повышает содержание ретикулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Препарат усиливает функции щитовидной железы, уменьшает связывание тироксина с белками. Уровень тиреотропного гормона при этом снижается.

Низкомолекулярные гепарины получают из «обычного» гепарина методом деполимеризации в специальных условиях. Большинство низкомолекулярных гепаринов обладает выраженной активностью в отношении фактора Ха и слабой в отношении IIa. Антиагрегантная активность низкомолекулярных гепаринов выше, чем влияние на активированное частичное тромбопластиновое время, что отличает их от «обычного гепарина». В связи с более слабым влиянием на тромбин, адгезию тромбоцитов и систему фибринолиза низкомолекулярные гепарины вызывают меньше побочных эффектов.

Антитромбин III в виде лиофилизированного сухого активного вещества идентичен кофактору гепарина; в отличие от последнего, он не содержит консервантов и пирогенных веществ. Механизм его действия и фармакологические эффекты обусловлены его взаимодействием с тромбином с образованием комплексов, что препятствует превращению фибриногена в фибрин.

Фармакокинетика

Гепарин практически не абсорбируется из ЖКТ, хорошо всасывается при внутримышечном и подкожном введении. Не проникает через плаценту и в молоко матери. Объём распределения 40–100 мл/кг. В значительной степени связывается с ЛП, меньше — с фибриногеном, глобулинами, незначительно — с альбуминами плазмы. Препарат метаболизируется в печени, почках и соединительной ткани до урогепарина с низкой антикоагулянтной активностью.

В неизменённом виде элиминируется почками лишь при внутривенном введении в больших дозах. Общий клиренс (0,5–2,0 мл/мин) и $T_{1/2}$ (30–150 мин) зависят от дозы. $T_{1/2}$ у мужчин меньше, чем у женщин; он укорачивается у курильщиков, резко уменьшается при тромбоэмболии лёгочной артерии и незначительно — при венозных тромбозах, остром некрозе печени, может увеличиваться при выраженных нарушениях функций почек, печени.

C_{max} низкомолекулярных гепаринов достигается через 3 ч после их подкожного введения. $T_{1/2}$ колеблется от 2 до 4 ч. Активность в отношении Ха фактора отмечается в течение 18 ч, в отношении IIa — незначительна и достигает максимума через 3 ч после введения.

Показания и режим дозирования

Гепарин применяют для профилактики и лечения венозных тромбозов и эмболий, тромбоэмболии лёгочной артерии, артериальных тромбоэмболий у больных с пороками сердца, мерцанием предсердий. Препарат рекомендуют при ДВС, для профилактики тромбозов и эмболий у больных с протезированными клапанами сердца, стенокардией, инфарктом миокарда. Гепарин — средство выбора для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний у беременных.

Низкомолекулярные гепарины показаны для лечения и профилактики тромбозов и эмболий, особенно в хирургической и ортопедической практике, для профилактики гемокоагуляции при гемодиализе при лечении ОПН и ХПН.

Антитромбин III показан при его врождённой или приобретённой недостаточности, тяжёлых нарушениях функций печени, желтухе, коагулопатиях, для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений.

Режим дозирования зависит от характера заболевания и пути введения (табл. 21-1).

Таблица 21-1. Длительность действия гепарина при разных путях введения

Путь введения	Латентный период, мин	Продолжительность действия, ч	Выраженность эффекта
Внутривенный	0–10	2–6	++++
Внутримышечный	15–60	2–8	+++
Подкожный	40–90	4–12	++

Примечание: (++) — умеренный; (+++) — сильный; (++++) — очень сильный.

Побочные эффекты и противопоказания

Применение гепарина в профилактических дозах 2 раза в сутки не вызывает тяжёлого геморрагического синдрома. Риск кровотечений увеличивается при прерывистом применении больших доз гепарина, его внутривенном введении, длительном применении (более 2–3 нед). При отсутствии факторов риска после отмены гепарина геморрагический синдром быстро исчезает.

Аллергические реакции наблюдают редко; они выражены незначительно, проявляются головной болью, артралгиями, миалгиями, крапивницей, кожным зудом на 3–7-й день лечения, а также при повторных назначениях гепарина после 5–7-дневного перерыва.

Преждевременная отмена гепарина способствует развитию повторных тромбозов.

Влияние гепарина на соединительную ткань может привести к локальному, а иногда генерализованному выпадению волос, реже — к их поседению. Эти проявления возникают чаще всего на 3–20-й неделе лечения и продолжаются от 3 до 25 нед. Алопеция, как правило, исчезает через 1–2 мес после отмены препарата.

Быстрое внутривенное струйное введение больших доз гепарина может вызвать кратковременное снижение АД. Действие препарата на мукополисахариды ЖКТ иногда сопровождается учащением стула до 2–4 раз в сутки, сохраняющимся на протяжении нескольких дней после прекращения лечения. При внутримышечном введении гепарина возможно локальное нарушение кожной чувствительности.

Антитромбин не содержит вируса гепатита и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). При введении антитромбина III возможно повышение температуры тела (редко).

Абсолютным противопоказанием к применению гепарина считают любое заболевание, сопровождающееся кровотечением или кровоизлиянием (исключая ДВС и инфаркты внутренних органов): опухолевое поражение ЖКТ, лёгких, мочеполовой системы; кровотечение из варикозно расширенных вен прямой кишки, наличие крови в спинномозговой жидкости, коагулопатии, тромбоцитопатии, некоторые системные болезни крови, недостаточность витаминов K и C, поражения печени и почек. Гепарин противопоказан при заболеваниях и состояниях с высокой вероятностью кровотечений и кровоизлияний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, опухоли ЖКТ, лёгких и мочеполовой системы, бронхоэктазы, туберкулёз),

злокачественной артериальной гипертензии с очень высокими показателями АД, непереносимости гепарина.

Факторами риска развития кровотечения считают повышенную проницаемость капилляров, тяжёлую форму сахарного диабета с распространёнными ангиопатиями, сепсис, бактериальный эндокардит, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга с нарушениями мозгового кровообращения, тяжёлые поражения печени и почек без нарушений гемокоагуляции, острую аневризму сердца и перикардит на фоне инфаркта миокарда, стабильное повышение АД более 180/100 мм рт.ст., отёк лёгких, кахексию, возраст старше 70–80 лет, ранние послеродовой и послеоперационный периоды.

Лекарственное взаимодействие

Нежелательно смешивать гепарин в инфузионных растворах с другими ЛС из-за частого возникновения фармацевтического взаимодействия. Гепарин несовместим с гентамицином, стрептомицином, цефалоспоринами, гидрокортизоном, адреностимуляторами, антигистаминными ЛС, папаверином, инсулином, витамином С. Некоторые антибиотики (например, тетрациклины, антибиотики полипептидной структуры) могут уменьшить выраженность эффекта гепарина. Препарат препятствует связи с белками пропранолола, верапамила и хинидина. При применении гепарина в сочетании с карбенициллином, а также ацетилсалициловой кислотой и другими НПВС повышается риск кровотечений, а комбинация гепарина с НПВС и глюкокортикоидами увеличивает риск образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечных кровотечений. Пероральные контрацептивы уменьшают антикоагулянтный эффект гепарина.

Контроль эффективности и безопасности

Эффективность гепарина в терапевтических дозах оценивают по времени свёртывания, активированному частичному тромбопластиновому времени или тромбоэластограмме. Эффективность гепарина в профилактических дозах оценивают по коагулограмме, а безопасность — по времени свёртывания. При применении средних доз препарата время свёртывания определяют не реже 2 раз в сутки, а при применении низких доз — 1 раз в 3 дня на высоте действия дозы. При дробном введении гепарина при наличии факторов риска возникно-

вения кровотечения следует определять время свёртывания перед каждой инъекцией. С целью обеспечения безопасности применения гепарина необходимо тщательное наблюдение за возможным появлением ранних признаков геморрагического синдрома (определение содержания эритроцитов в моче).

Антикоагулянты непрямого действия

К препаратам этой группы относят призводные индандиона (фениндион) и кумарина (варфарин, неодикумарин, аценокумарол). Наиболее широко применяют варфарин в связи с длительностью и предсказуемостью его действия.

Антикоагулянтный эффект препаратов обусловлен непосредственным влиянием на синтез факторов свёртывания крови в печени (ингибирование фермента эпоксид-К-редуктазы), поэтому термин «непрямые антикоагулянты» не самый удачный. В зарубежной литературе эти препараты называют пероральными антикоагулянтами; правомочен также термин «антагонисты витамина К». Непрямые антикоагулянты также ограничивают карбоксилирование регуляторных белков С и S и тем самым оказывают влияние на функцию противосвёртывающей системы.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Антикоагулянты непрямого действия — антагонисты витамина K_1, участвующего в синтезе II, VII, IX и X факторов свёртывания крови в печени. В процессе этой реакции витамин K_1 окисляется в неактивную эпоксидную форму. Антикоагулянты, ингибируя витамин-К-редуктазу, предотвращают его восстановление в активную форму, что приводит к нарушению синтеза факторов свёртывания. Время, необходимое для удаления уже образовавшихся прокоагулянтов, определяет латентный период развития эффекта антикоагулянтов непрямого действия.

Кроме антикоагулянтного эффекта, непрямые антикоагулянты тормозят процессы окислительного фосфорилирования в тканях, снижают в них содержание калия, увеличивают содержание натрия, расслабляют гладкие мышцы сосудов, устраняют спазм гладкой мускулатуры кишечника, бронхов и жёлчных путей, увеличивают активность в крови ЛДГ и трансаминаз, проявляют седативные и аналгезирующие

свойства. Антикоагулянты непрямого действия блокируют канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты и оказывают урикозурическое действие, снижают концентрацию в крови свободных жирных кислот, ХС, активность панкреатической липазы и амилазы, несколько угнетают функции щитовидной железы. Большие их дозы подавляют иммунную систему, увеличивают сосудистую проницаемость.

Фармакокинетика

Антикоагулянты непрямого действия на 80–90% абсорбируются при приёме внутрь, связываются с альбуминами плазмы на 90% и более, метаболизируются микросомальными ферментами печени. Метаболиты экскретируются с жёлчью в кишечник, повторно всасываются в кровь и вновь выделяются почками и частично кишечником. Препараты проникают через плаценту. В грудном молоке их обнаруживают в небольшом количестве (табл. 21-2).

Таблица 21-2. Фармакокинетические параметры антикоагулянтов непрямого действия

МНН	Абсорбция, %	Связывание с белками, %	$T_{1/2}$, ч	Полное выведение из организма, дни
Неодикумарин	85	< 90	5–7	1,5–2
Аценокумарол	90	< 90	7–10	2–6
Фениндион	95	< 95	5–10	2–2,5

Повышение чувствительности к антикоагулянтам непрямого действия возникает после холецистэктомии, при уменьшении поступления жёлчи в кишечник, гипоальбуминемии, гиповитаминозе К, нарушении функций печени. Снижение чувствительности к антикоагулянтам непрямого действия наблюдают при поступлении в организм повышенного количества витамина К.

Показания и режим дозирования

Антикоагулянты непрямого действия применяют для профилактики и лечения тромбофлебитов, венозных и артериальных тромбозов и эмболий, при инфаркте миокарда. Их можно использовать для профилактики тромбозов и эмболий в послеоперационном периоде, а также у больных с противопоказаниями к применению гепарина.

Антикоагулянты непрямого действия назначают таким образом, чтобы протромбиновое время увеличилось в 1,5–2,5 раза относительно нормы, а протромбиновый индекс (ПИ) находился на уровне 30–50%. Для этого в течение первых 48 ч дают пробную дозу, определяемую по ожидаемой реакции на антикоагулянт. Если предполагают низкую чувствительность и ПИ перед началом лечения составляет 90% и выше, применяют высокие, а при наличии факторов повышенной чувствительности и величине ПИ 70–80% — более низкие пробные дозы. Для стандартизации протромбинового времени, принимая во внимание разные препараты тромбопластина, используемые в лабораториях, экспертами ВОЗ был рекомендован показатель INR (International Normalisation Ratio), в русской транскрипции МНО — Международное Нормализованное Отношение. МНО позволяет учесть особенности разных препаратов тромбопластина, выражающиеся в Международном индексе чувствительности (МИЧ), указанном на препарате тромбопластина. МНО равно отношению протромбинового времени больного к протромбиновому времени нормальной плазмы, умноженное на МИЧ. Величина МНО прямо пропорциональна степени антикоагуляции. Поддерживающие дозы определяют в зависимости от реакции на пробную дозу. Антикоагулянты назначают внутрь после еды в течение 3–6 нед и более, а при необходимости и надёжном контроле — многих месяцев. Прекращают лечение в течение 10–14 дней, постепенно снижая дозу. После завершения лечения целесообразен приём антиагрегантов не менее 7–10 дней. Для более длительного лечения лучше использовать антикоагулянты непрямого действия с большей, а для коротких курсов — с меньшей кумуляцией (табл. 21-3).

Таблица 21-3. Доза непрямых антикоагулянтов и время их действия

МНН	Суточные дозы	Начало действия, ч	Время развития максимального эффекта, ч
Неодикумарин	0,3–0,6 г	2–3	12–24
Аценокумарол	6–16 мг	8–12	24–48
Фениндион	0,09–0,15 г	12–15	24–36

Побочное действие и противопоказания

При применении антикоагулянтов непрямого действия нередко развивается геморрагический синдром. Кровотечения могут иметь любую локализацию и часто определяют тяжесть состояния. В 90% случаев микрогематурия бывает при ПИ 20%, реже — при 20–60% и выше.

Её предвестником могут быть тупые боли в пояснице. На фоне артериальной гипертензии, хронического ринита, парадонтоза носовые и десневые кровотечения могут быть даже при незначительном снижении ПИ. Желудочно-кишечные кровотечения в большинстве случаев также возникают при наличии предрасполагающих заболеваний.

При тяжёлых геморрагиях, как правило, на фоне выраженного снижения ПИ показаны прекращение приёма антикоагулянтов непрямого действия, переливание крови или её препаратов, внутривенное введение 20 мг витамина K_1 или соответствующих доз менадиона натрия бисульфита.

На втором месте по частоте стоят токсические и аллергические реакции. Отмечают тошноту, рвоту, диарею, возможно развитие токсического гепатита. В ряде случаев антикоагулянты непрямого действия могут обусловить головокружение, головную боль.

Аллергические реакции проявляются в виде крапивницы или лейкопении, тромбоцитопении, гемолитических состояний, изредка агранулоцитоза. Иногда возникают поражения почек с нефротическим синдромом, а при длительном приёме антикоагулянта — нефропатии с лихорадкой, высыпаниями, возможным поражением печени.

Непереносимость антикоагулянтов непрямого действия часто носит индивидуальный характер: возможна замена производных кумарина препаратами группы индандиона и наоборот.

При употреблении фениндиона может появиться окрашивание кожи ладоней, а также мочи (при её щелочной реакции) в красно-оранжевый цвет. Через 6–20 сут после внезапной отмены антикоагулянтов непрямого действия может возникнуть тромбоз.

Антикоагулянты непрямого действия противопоказаны, как правило, в тех же случаях, что и гепарин. Кроме того, их нецелесообразно применять у больных с нарушениями оттока жёлчи, при беременности, лактации, в раннем послеродовом периоде, при уровне ПИ 35% и менее, отсутствии надёжного лабораторного контроля и контакта с больными, при тяжёлых почечной и печёночной недостаточностях. Относительное противопоказание — ПИ ниже 70%.

Лекарственное взаимодействие

Действие антикоагулянтов непрямого действия усиливают производные пиразолона (например, фенилбутазон), ацетилсалициловая кислота, амиодарон, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол, дисульфирам, флуконазол, циметидин, эритромицин, метронидазол.

Эффект непрямых антикоагулянтов снижают барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, рифампицин, витамин К.

Антикоагулянты непрямого действия могут усиливать гипогликемическое действие препаратов сульфонилмочевины, токсические эффекты фенитоина, ульцерогенный эффект глюкокортикоидов.

Оценка эффективности и безопасности

Используют величину протромбинового времени по Квику или её производное — ПИ или МНО. При приёме антикоагулянтов непрямого действия периодически проводят анализ мочи с целью обнаружения эритроцитов.

Прокоагулянты прямого действия

Важнейшим антагонистом антикоагулянтов прямого действия считают протамина сульфат — препарат белкового происхождения. Активность его определяют по способности нейтрализовать *in vitro* гепарин. В 1 мл 1% раствора содержится не менее 750 ЕД протамина сульфата; 1 мг (75 ЕД) нейтрализует 85 ЕД гепарина.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Протамина сульфат нейтрализует действие гепарина за счёт образования с ним неактивных комплексов. Хотя препарат считают антагонистом гепарина, в больших дозах он сам способен оказать антикоагулирующее действие, что иногда ошибочно оценивают как результат недостаточной нейтрализации гепарина.

Показания и режим дозирования

Протамина сульфат оказывает специфическое действие при геморрагическом синдроме, связанном с применением гепарина, а также при некоторых других формах кровоточивости, обусловленных гепариноподобными нарушениями свёртываемости.

Действие препарата проявляется лишь при внутривенном введении. При других парентеральных путях введения абсорбция протамина сульфата незначительна, а при приёме внутрь он разруша-

ется (его раствор имеет щелочную реакцию). Препарат начинает действовать через 1–2 мин после внутривенного введения, и эффект продолжается не более 2 ч. Применяют в основном при необходимости нейтрализовать избыток гепарина (после операций с экстракорпоральным кровообращением, при кровотечениях, связанных с передозировкой гепарина, или неадекватной реакции на него). Дозу определяют из расчёта 1–1,5 мг на 100 ЕД гепарина (для нейтрализации каждых 100 ЕД гепарина необходимо ввести 0,12 мл 1% раствора протамина сульфата). Приведённый расчёт дозы оптимален при условии, что протамина сульфат вводят в период максимума действия гепарина. Если протамина сульфат вводить позже, дозу снижают с учётом фармакокинетики и дозы гепарина. Так, для нейтрализации недавно введённого гепарина в дозе 10 000 ЕД необходимо ввести 4–5 мл 1% раствора протамина сульфата (40–50 мг) в течение 10 мин. Если кровотечение не прекращается и время свёртывания не нормализуется, введение протамина сульфата можно повторить через 20–30 мин. Протамина сульфат вводят в/в медленно струйно или капельно под контролем времени свёртывания крови. Скорость введения не должна превышать 10 мг (1 мл 1% раствора) за 2 мин.

Побочные эффекты и противопоказания

В больших дозах возможны выраженные нарушения свёртываемости, тромбоцитопения и усиление кровотечения. Быстрое введение протамина сульфата может приводить к гистаминоподобным реакциям, снижению АД.

Противопоказания — выраженная артериальная гипотензия, тромбоцитопения, недостаточность коры надпочечников.

Прокоагулянты непрямого действия

В 1935 г. датский ученый Хенрик Дамм получил Нобелевскую премию за открытие роли витамина K. Он изучал влияние различных диет на развитие цыплят и заметил, что при некоторых их видах в подкожной клетчатке появляются точечные кровоизлияния. Оказалось, что виной тому недостаток витамина K, обусловливающий постепенное снижение содержания протромбина.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Витамин К поступает в организм с пищей, а также продуцируется бактериями в кишечнике. Витамин К существует в двух формах — витамины K_1 и K_2. Обе формы хорошо растворяются в жирах и поэтому всасываются в кишечнике лишь на фоне приёма пищи, содержащей жиры, и нормальной секреции жёлчи. Утилизация, активация и накопление витамина К происходят в печени, поэтому недостаточность её функций может привести к гиповитаминозу. Дефицит витамина К может также развиться при желтухе и других заболеваниях, уменьшающих поступление жёлчи в кишечник, нарушении процессов всасывания в тонкой кишке, изменении микрофлоры кишечника, длительном лечении антибиотиками.

Применяют аналог витамина K_1 (фитоменадион) и водорастворимый менадиона натрия бисульфит (витамин K_3). Препараты назначают при снижении содержания протромбина и для лечения и профилактики кровотечений вследствие применения непрямых антикоагулянтов. Считают, что наибольшей эффективностью и специфическим антагонизмом по отношению к антикоагулянтам непрямого действия обладает витамин K_1, а не K_3.

Витамин К эффективен при кровоточивости, связанной со снижением концентрации в крови факторов протромбинового комплекса. Витамин K_1 содержится в большом количестве в листьях шпината, люцерны, цветной капусте, плодах шиповника, хвое, зелёных томатах; поступает в организм главным образом с пищей; в умеренном количестве продуцируется *Escherichia coli* в толстой кишке. Препарат вытесняет антикоагулянты непрямого действия из печени, сдвигает равновесие витамин K_1 – витамин К – эпоксид в пользу витамина К, что приводит к увеличению синтеза прокоагулянтов протромбинового комплекса в печени.

Фармакокинетика

При применении менадиона натрия бисульфита внутрь его эффект развивается через 12–24 ч, а при внутримышечном введении — через 2–3 ч. При внутривенном введении менадиона натрия бисульфита в дозе 15 мг ПИ увеличивается на 10–30% уже через 30 мин. Длительность латентного периода зависит от активности синтеза факторов свёртывания в печени. Увеличение доз витамина К не сокращает ла-

тентного периода действия, но часто приводит к возникновению резистентности к антикоагулянтам непрямого действия. У больных с повышенной чувствительностью к непрямым антикоагулянтам повышена также чувствительность к витамину K_1.

Витамин K_1 хорошо всасывается при приёме внутрь, витамин K_3 — несколько хуже. Всасывание витамина K_1 происходит только с участием жёлчи. Витамин K_1 хорошо растворим в жирах, плохо — в воде. Менадиона натрия бисульфит хорошо растворим в воде. Выводится частично с жёлчью, частично через почки.

Показания

Менадиона натрия бисульфит и другие препараты витаминов К применяют при чрезмерном снижении ПИ, в случае развития тяжёлых или опасных кровотечений на фоне применения антикоагулянтов непрямого действия, нарушениях протромбинсинтетической функции печени.

Побочные эффекты и противопоказания

При применении данной группы препаратов возможны повышенная свёртываемость крови, тромбоэмболия.

Препараты противопоказаны при повышенной к ним чувствительности, повышенной свёртываемости крови, тромбозах, эмболиях, гемолитической болезни новорождённых.

Фибринолитики — активаторы плазминогена

Основные тромболитические препараты — стрептокиназа, стрептодеказа и алтеплаза.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Стрептокиназа — фермент, продуцируемый β-гемолитическим стрептококком группы С. Стрептокиназа — непрямой активатор плазминогена, образующий с ним комплекс, активирующий переход плазминогена в плазмин. Плазмин обладает способностью расщеплять фибрин тромба и фибриноген, циркулирующий в крови. Анти-

генные свойства стрептокиназы могут быть причиной аллергических реакций, однако частота развития их развития невысока (0,1%). Стрептокиназу нельзя вводить повторно в течение 1 года.

Алтеплаза — тканевой активатор плазминогена, фермент, синтезируемый клетками млекопитающих и способный превращать плазминоген в плазмин в присутствии фибрина. Активация плазминогена алтеплазой происходит на поверхности фибрина; образующийся плазмин защищён от действия ингибитора α_2-антиплазмина.

Стрептодеказа — препарат стрептокиназы из группы иммобилизированных ферментов; получен путём нанесения стрептокиназы (её иммобилизации) на водорастворимую полисахаридную матрицу. В связи с этим стрептодеказа длительно циркулирует в крови, оказывая пролонгированное фибринолитическое действие. Активность препарата оценивают в фибринолитических единицах (ФЕ). Разовое введение одной средней терапевтической дозы стрептодеказы вызывает повышение фибринолитической активности крови в течение 48–72 ч. В терапевтических дозах стрептодеказа вызывает значительное увеличение в крови активатора плазминогена и выраженное тромболитическое действие, незначительно влияя на показатели свёртываемости крови.

Фармакокинетика

Стрептокиназа имеет белковую структуру, при приёме внутрь она разрушается в ЖКТ. При внутривенном введении $T_{1/2}$ препарата составляет около 30 мин, $T_{1/2}$ комплекса стрептокиназа-плазминоген — 80–90 мин. Стрептокиназа распределяется в системном кровотоке, наибольшее её количество определяют в органах и тканях, содержащих отложения фибрина в мелких тромбах. Часть её связывается с антистрептокиназами (АТ, образовавшимися в результате предшествующей сенсибилизации стрептококками) с образованием комплексов, частично выводимых с мочой, а частично разрушающихся в печени и селезёнке до аминокислот и пептидов, также элиминируемых почками.

Стрептокиназа проникает во внесосудистые пространства (интерстициальную жидкость и лимфу). Достаточно хорошо проникает через плаценту в I триместре беременности, а во II и III триместрах через интактную плаценту проходит лишь небольшое количество введённого препарата, что незначительно активирует фибринолитическую систему плода. Применение стрептокиназы приводит к увеличению содержания антистрептокиназ в крови беременной и плода. В молоко матери переходит в незначительном количестве.

Показания и режим дозирования

Основные показания к применению тромболитических препаратов — острый распространённый тромбоз глубоких вен таза и нижних конечностей, острая массивная тромбоэмболия лёгочной артерии или менее выраженная тромбоэмболия на фоне нарушений функций дыхательной системы и ССС, острая периферическая эмболия или артериальный тромбоз при невозможности хирургического вмешательства, хронические стенозы крупных артериальных сосудов длительностью несколько недель (месяцев), нестабильная стенокардия с выраженным прогрессированием симптоматики и высоким риском возникновения инфаркта миокарда, острый инфаркт миокарда в первые 6–12 ч.

Установлена линейная зависимость между временем начала тромболитической терапии и смертностью, поэтому предполагают её начинать на 1–2 ч раньше по сравнению с существующими на сегодняшний день требованиями.

Наиболее распространена схема внутривенного введения стрептокиназы в дозе 1500000 МЕ в 90 мл физиологического раствора. Первую половину дозы вводят в течение 20 мин, вторую — 40 мин. При развитии артериальной гипотензии скорость введения препарата можно уменьшить. Перед введением стрептокиназы целесообразно определить содержание фибриногена, тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, а также количество тромбоцитов и гематокрит. В связи с коротким $T_{1/2}$ стрептокиназу следует назначать в виде непрерывной инфузии; прерывистое введение её с большими (часовыми) интервалами небезопасно. Как правило, препарат вводят в течение 16–18 ч. При выраженных артериальных и венозных тромбозах может потребоваться введение препарата в течение 4 дней, а при достижении частичного успеха терапия может быть продолжена до 6 дней. Более длительное лечение не проводят вследствие быстрого нарастания содержания АТ к стрептокиназе и развития резистентности к ней.

Схема внутривенного введения алтеплазы: 100 мг препарата растворяют в 100 мл апирогенной воды. В течение 1–2 мин вводят 15 мг болюсно, затем в виде инфузии (50 мг в течение 30 мин, последующие 35 мг за 60 мин). После завершения инфузии вводят гепарин (5000 ЕД болюсно, затем капельно со скоростью 1000 ЕД/ч) под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, удлиняя его в 2–2,5 раза больше нормальных показателей (60–80 с).

По действию, показаниям, противопоказаниям стрептодеказа аналогична стрептокиназе. Вводят стрептодеказу в/в струйно в пробной дозе 300 000 ФЕ. Затем через 1 ч при отсутствии побочных явлений вводят дополнительно ещё 2 700 000 ФЕ. Скорость введения 300 000–600 000 ФЕ/мин. Для предупреждения ретромбозов вводят гепарин в терапевтической дозе не ранее чем через 4 ч после прекращения фибринолитической терапии с последующим переходом на профилактические дозы или антикоагулянты непрямого действия.

Побочные эффекты и противопоказания

Геморрагический синдром при назначении стрептокиназы напоминает ДВС, а иногда и провоцирует его. В зависимости от степени нарушения свёртываемости крови и дозы препарата его частота колеблется от 10 до 20%, однако при точном соблюдении правил назначения он не носит тяжёлого характера, его частота снижается до 1%. Возможны распространённые подкожные кровоизлияния, гематомы в местах внутримышечных инъекций. Спонтанные кровоизлияния и кровотечения без наличия предрасполагающих факторов, как правило, не возникают. Вероятность развития геморрагического синдрома значительно увеличивается при сочетанном применении стрептокиназы и гепарина. При развитии геморрагических осложнений применяют аминокапроновую кислоту, антигемофильную плазму.

Применение стрептокиназы нередко приводит к таким нежелательным последствиям, как повышение температуры тела, озноб, головная боль, боли в суставах, спине, тошнота, рвота, потливость, тахикардия, чувство нехватки воздуха, тревога, возбуждение, крапивница, артериальная гипотензия. Они могут быть результатом массивного поступления в кровь продуктов тромболиза или следствием аллергических реакций. Титр антистрептокиназы увеличивается с 8–14-го дня от начала лечения, достигает максимума к 3–4-й неделе и снижается через 3–6 мес. Повторный курс более опасен развитием побочных эффектов; к тому же необходимы более высокие дозы препарата в связи с большим количеством циркулирующих АТ.

При применении стрептодеказы геморрагический синдром возникает значительно реже, а общие аллергические реакции аналогичны таковым при введении стрептокиназы. Геморрагические осложнения, как правило, отмечают лишь при наличии факторов риска, а также при сочетании стрептодеказы и гепарина.

Противопоказания — кровотечения (в том числе менструации), кровоизлияния или высокий риск их возникновения, беременность, ранний послеродовой период, индивидуальная непереносимость препарата.

Контроль за эффективностью

Контроль за эффективностью стрептокиназы нередко затруднителен, что обусловлено высокой активностью препарата — на высоте его действия определение времени свёртывания, оценка тромбоэластограммы неинформативны, так как кровь практически не сворачивается. Поэтому необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента, каждую порцию мочи исследовать на эритроциты. Критический уровень фибриногена 100–200 мг%.

Ингибиторы фибринолиза

К группе относят аминокапроновую кислоту, а также естественный ингибитор кининовой системы и протеаз — апротинин.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Препараты этой группы угнетают фибринолиз за счёт конкурентного блокирования активаторов плазминогена и (частично) неконкурентного ингибирования плазмина, что препятствует лизированию сформировавшегося фибринового сгустка. Механизм действия аминокапроновой кислоты связан с торможением физиологической секреции урокиназы или повышением уровня эндогенного плазмина. При кровотечениях, связанных с первичным повышением фибринолитической активности крови и тканей, аминокапроновая кислота не вызывает резкой гиперкоагуляции, а лишь нормализует уровень фибриногена, время свёртывания и тромбиновое время, не влияя на ПИ.

Гемостатический эффект аминокапроновой кислоты при нормальной или даже сниженной фибринолитической активности крови и тканей связан с умеренным усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, а также с ингибированием местной фибринолитической активности. Воздействие на фибринолитическую активность при про-

филактическом использовании аминокапроновой кислоты сохраняется в течение 1–3 дней после её отмены, а затем постепенно уменьшается. Аминокапроновая кислота ингибирует также высвобождение кининов, подавляет химотрипсин и α-химотрипсин, что определяет её умеренную десенсибилизирующую и противовоспалительную активность, а также способность повышать АД у больных с эссенциальной артериальной гипотензией. Аминокапроновая кислота обладает также умеренной иммуносупрессивной активностью, блокируя реакцию Аг-АТ и снижая титр АТ. Снижение цитотоксической активности лейкоцитов возникает после 2–4 введений препарата и длится нередко в течение 2–3 нед после его отмены. Даже при достаточно длительном назначении толерантность к постоянной дозе возникает редко.

Фармакокинетика

Аминокапроновая кислота быстро всасывается из ЖКТ (на 60% и более). C_{max} в крови наблюдают через 1–2 ч после однократного перорального приёма. $T_{1/2}$ составляет 2 ч. Препарат практически не связывается с белками плазмы. Через 2 ч после приёма аминокапроновой кислоты внутрь 40–60% выделяется почками в неизменённом виде, в последующие 12 ч — только 2–4%. При внутривенном введении C_{max} отмечают через 10–15 мин, $T_{1/2}$ составляет 1 ч. Торможение системного фибринолиза наиболее выражено при концентрации аминокапроновой кислоты в крови 130 мг/мл и более. При нормальных функциях почек за 4 ч выводится почти весь препарат.

Аминокапроновая кислота хорошо проникает через плацентарный барьер. Её поступление в молоко матери достоверно не доказано.

Показания и режим дозирования

Препараты применяют при кровотечениях, сопровождающихся первичным повышением фибринолитической активности крови и тканей, а также для профилактики геморрагий при хирургических вмешательствах, в первую очередь на органах, богатых тканевыми активаторами фибринолиза.

Суточная доза аминокапроновой кислоты составляет обычно 10–15 г. Для достижения быстрого эффекта (при острой гипофибриногенемии) в/в капельно вводят до 100 мл 5% раствора. При

необходимости введение можно повторять каждые 4 ч под контролем коагулограммы. При приёме внутрь назначают одномоментно 4–5 г, а затем 1 г каждые 4 ч, растворяя или запивая вещество сладкой водой. В отдельных случаях доза препарата может достигать 20–30 г/сут.

При внутривенном введении аминокапроновой кислоты её содержание в растворе должно быть не более 250 мг/мл. Курс лечения составляет обычно 6–8 дней, но при необходимости его можно продлить до 3–4 нед.

Побочные эффекты и противопоказания

Аминокапроновая кислота малотоксична, и выраженность побочных эффектов уменьшается или они полностью исчезают при снижении дозы. Риск передозировки увеличивается при назначении обычных доз больным с нарушениями выделительной функции почек. Описаны аллергические реакции в виде слабо выраженного катарального воспаления верхних дыхательных путей, кожной сыпи, покраснения глаз, заложенности носа. Иногда наблюдают звон в ушах, клинические признаки миопатии. Пероральный приём может вызвать тошноту, боль в эпигастральной области, диарею, а при быстром внутривенном введении возможны снижение и ортостатические колебания АД, головокружение, брадикардия, аритмия. Не рекомендовано одновременное применение аминокапроновой кислоты и ингибиторов протеаз (апротинина), так как это может привести к массивному тромбообразованию.

Противопоказания — склонность к тромбозам и эмболиям, заболевания почек с нарушением их выделительной функции, беременность. С осторожностью применяют при нарушениях мозгового кровообращения, инфаркте миокарда и тромбоэмболических осложнениях. Не рекомендуют использовать аминокапроновую кислоту при синдроме ДВС в тех случаях, когда повышение фибринолитической активности носит вторичный характер.

Контроль за эффективностью

Контроль за эффективностью проводят путём анализа коагулограммы (содержание фибриногена в плазме крови, фибринолитическая активность). Возможно использование времени вторичного лизиса сгустка.

Антиагреганты

Антиагреганты представлены следующими группами ЛС.

- Ингибиторы фосфодиэстеразы (например, пентоксифиллин).
- Ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота).
- Ингибиторы аденозиндезаминазы (дипиридамол).
- Блокаторы рецепторов АДФ (тиклопидин, клопидогрел).
- Ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Пентоксифиллин блокирует фосфодиэстеразу и увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в ГМК сосудов, различных органах и тканях, форменных элементах крови. Препарат тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает её вязкость. Усиливает фибринолиз и снижает уровень фибриногена плазмы (даже при пероральном приёме в дозе 600 мг/сут). Пентоксифиллин обладает слабым сосудорасширяющим и положительным инотропным действиями, незначительно увеличивает ударный объём сердца, несколько уменьшает ОПСС, существенно не меняя ЧСС и АД. Препарат слабо влияет на коллатеральное кровообращение. Благоприятный эффект пентоксифиллина при нарушении периферического кровообращения, обусловленном стенозом, в большей степени связан с улучшением микроциркуляции. Пентоксифиллин умеренно увеличивает диурез, натрийурез и кровоток в почках. В большей степени кровообращение улучшается в конечностях и ЦНС. Препарат также незначительно расширяет коронарные сосуды.

Ксантинола никотинат сочетает в себе свойства ЛС группы теофиллина и никотиновой кислоты. Присоединение никотиновой кислоты к теофиллину смягчает его действие на сосуды и нивелирует неблагоприятное влияние на липидный обмен, ослабляет диуретический и бронхорасширяющий эффекты. Ксантинола никотинат подавляет гликогенолиз, активирует фибринолиз, высвобождает гистамин, расширяет мелкие сосуды. Препарат обладает несколько более выраженным сосудорасширяющим действием, чем пентоксифиллин, сильнее влияет на коллатеральное кровообращение. Ксантинола никотинат снижает уровень ХС и ТГ плазмы крови. На фибринолиз кли-

нически значимо действует лишь при парентеральном введении в средних и высоких дозах.

Ацетилсалициловая кислота стойко ингибирует циклооксигеназу за счёт ацетилирования её активного центра, приводя к подавлению синтеза тромбоксана A_2 — эндогенного соединения, способствующего агрегации тромбоцитов и образованию тромбов. Этот эффект необратим и сохраняется в течение всей жизни тромбоцита. Кратковременно угнетает синтез простациклина (обладающего антиагрегантной активностью) в сосудистой стенке. Таким образом, препарат выраженно ингибирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает их адгезию. На продолжительность жизни тромбоцитов он практически не влияет. По мере увеличения концентрации препарата в плазме крови последовательно развиваются антиагрегантный эффект, затем жаропонижающий и аналгезирующий, а далее урикозурический и противовоспалительный эффекты.

Дипиридамол — конкурентный ингибитор фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы; повышает концентрацию аденозина и цАМФ в тканях, умеренно потенцирует активность простациклина. Препарат увеличивает срок жизни тромбоцитов (при их ускоренном разрушении), незначительно уменьшает их агрегацию. Обладает умеренным сосудорасширяющим действием, несколько снижает АД. Незначительно увеличивает ЧСС, не влияя на сердечный выброс и сократительную способность миокарда. Оказывает влияние на скорость выхода из костного мозга и продолжительность жизни тромбоцитов при приёме в дозах не менее 400 мг/сут. Не изменяет венозный кровоток и ПИ.

Фармакокинетика

Пентоксифиллин быстро и полно всасывается из ЖКТ. $T_{1/2}$ составляет около 1 ч. Независимо от пути введения препарат практически полностью выделяется в виде метаболитов через почки.

Дипиридамол быстро всасывается при приёме внутрь: после приёма 100 мг C_{max} в крови наблюдают через 1,5–2 ч; через 6 ч возникает резкое снижение концентрации. Метаболизируется в печени до моноглюкуронида и выделяется с калом.

Показания и режим дозирования

Антиагреганты применяют при функциональных и органических ишемических нарушениях кровообращения в конечностях (болезнь Рейно, Бюргера, облитерирующий эндартериит, атеросклероз,

диабетическая ангиопатия, эритремия). Препараты эффективны при трофических язвах, на поздних стадиях периферического атеросклероза, посттромбофлебитическом синдроме, лечении и профилактике некоторых форм тромбозов и эмболий (в сочетании с другими ЛС). Пентоксифиллин можно использовать при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения ишемического типа, диабетической нефропатии.

Начальное сосудорасширяющее действие пентоксифиллина выявляют непосредственно после внутривенного введения, а через 45–60 мин отмечают стойкое усиление кровотока и улучшение микроциркуляции, связанное с улучшением реологических свойств крови. При среднетяжёлых состояниях пентоксифиллин сначала вводят в вену 1–2 раза в сутки по 100 мг в 15–20 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5–10 мин. После курса лечения (2–3 нед) назначают внутрь ещё в течение месяца или дольше. При тяжёлых нарушениях целесообразна инфузионная терапия. Вводят в/в 100 мг препарата, растворённого в 250–500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида, в течение 90–180 мин (в зависимости от переносимости скорость введения от 30 до 60 капель в мин). В дальнейшем при необходимости и отсутствии признаков непереносимости суточная доза препарата при инфузионной терапии может быть увеличена до 600 мг, а иногда и более. В этих случаях пентоксифиллин вводят 2 раза в сутки. Возможно дополнительное его назначение внутрь до максимальной дневной дозы 1400 мг (при отсутствии эффекта от лечения и удовлетворительной переносимости). Инфузионную терапию продолжают обычно в течение 3–7 дней, а курсовое лечение с учётом индивидуальных особенностей пациента — от 2–3 нед до нескольких месяцев. Одновременно в/в и внутрь обычно назначают на срок не более 2 нед. Пентоксифиллин можно вводить внутриартериально по 100 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида, а при необходимости по 200–300 мг в 30–50 мл изотонического раствора со скоростью 100 мг в течение 10 мин. Эффективность пентоксифиллина оценивают по динамике клинической картины с учётом локализации патологического процесса (выраженность болевого синдрома, окраска и температура кожных покровов, пульсация сосудов). При необходимости определяют содержание фибриногена в плазме крови, оценивают тромбоэластограмму.

Ксантинола никотинат эффективнее пентоксифиллина при лёгкой и средней степенях нарушения кровоснабжения тканей, доста-

точном коллатеральном кровообращении. Препарат применяют при острых нарушениях мозгового кровообращения (при отсутствии противопоказаний к усилению мозгового кровотока). Он эффективен при нарушениях липидного обмена в начальной стадии ИБС. Для оценки действия препарата при инфузионной терапии необходим контроль АД и диуреза, а у больных ИБС — фазы реполяризации на ЭКГ. При парентеральном введении ксантинола никотината клинический эффект обычно развивается не ранее чем на 2–3-и сутки, а при приёме внутрь — не раньше 10–14-го дня.

Ацетилсалициловая кислота в дозе 300–400 мг блокирует агрегацию в течение 96 ч, необратимое действие на циклооксигеназу может возникнуть уже при дозе 180 мг/сут. В дозе 1000–1500 мг/сут значительно ингибирует функции тромбоцитов, усиливает венозный кровоток через 1–3 ч на 3–7 дней, что соответствует продолжительности жизни тромбоцита. В суточной дозе 2–3 г ацетилсалициловая кислота незначительно усиливает фибринолитическую активность и снижает синтез фибриногена. В больших дозах ацетилсалициловая кислота уменьшает синтез витамин К-зависимых факторов свёртывания в печени, снижает уровень липидов плазмы, в малых дозах уменьшает содержание глюкокортикоидов и увеличивает уровень инсулина плазмы. В качестве антиагрегантного средства ацетилсалициловую кислоту применяют следующим образом: в первые сутки по 0,5 г 2 раза, в последующем по 0,25 г ежедневно. Приём ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактического антиагрегантного средства продолжают несколько месяцев, а иногда и лет.

Средние дозы антиагрегантов вызывают задержку в организме мочевой кислоты, большие дозы снижают уровень глюкозы у больных сахарным диабетом, обусловливают урикозурический эффект, угнетая связывание уратов с альбуминами плазмы. В лёгких случаях достаточно принимать пентоксифиллин внутрь (3 раза в день после еды, не разжёвывая) в суточной дозе 600 мг. При необходимости дозу увеличивают до 900–1200 мг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу 300 мг/сут.

Дипиридамол эффективен в качестве средства, предотвращающего тромбообразование, у больных с протезами клапанов сердца, при гемодиализе и (частично) при тромбозах мелких сосудов. Эффективность препарата для первичной и вторичной профилактики ИБС сомнительна. Комбинация дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты потенцирует антиагрегантный эффект. Препарат неэффективен для профилактики венозных тромбозов, а также при тромбоцитозе.

Побочные эффекты и противопоказания

Пентоксифиллин хорошо переносится даже при длительном применении. Лишь у 1% больных наблюдают нежелательные эффекты. Увеличивая желудочную секрецию, препарат может вызывать диспептические расстройства. Большие его дозы способствуют возникновению или усилению кровотечений у больных с предрасположенностью к ним. Введение пентоксифиллина пожилым и больным с сердечной недостаточностью без предшествующей адекватной дигитализации может способствовать усилению признаков декомпенсации. При внутривенном введении могут возникнуть общая слабость, головокружение, чувство давления и прилива в голове, потливость, ощущение дурноты, тошнота, рвота, чувство жара в конечностях. Кратковременная, нерезко выраженная гиперемия кожных покровов лица, туловища иногда с кожным зудом обычно не связана с гиперчувствительностью и бывает проявлением действия пентоксифиллина на сосуды кожи.

После внутривенного введения ксантинола никотината возникают ощущение тепла, лёгкого жжения и кожного зуда, дрожи или озноба, покраснение кожных покровов, повышение температуры тела на 0,5–1 °С. Эта реакция, длящаяся от нескольких минут до получаса, обусловлена расширением кожных сосудов, её выраженность зависит от реактивности сосудов. У больных с тяжёлыми органическими поражениями периферических коронарных артерий применение ксантинола никотината может привести к синдрому обкрадывания. Другие побочные эффекты при приёме возникают редко и, как правило, при использовании доз выше 200 мг/сут. Возможны аллергические кожные высыпания. Внутривенное введение ксантинола никотината нежелательно при артериальной гипотензии.

Даже невысокие дозы ацетилсалициловой кислоты приводят к увеличению риска возникновения кровотечений в послеоперационном периоде, а также увеличивают объём кровопотери при небольших операциях (экстракция зуба, тонзиллэктомия). Это особенно опасно при наличии скрытых дефектов тромбоцитарного гемостаза. Ацетилсалициловая кислота приводит к снижению продукции слизи, синтеза гликопротеидов, что считают основой механизма её повреждающего действия на слизистую оболочку желудка (диспептические расстройства и желудочно-кишечные кровотечения). Повреждения последней и кровотечения возникают чаще при дефиците витамина С, высокой кислотности, забросе жёлчи в желудок, хронических по-

ражениях ЖКТ, нарушениях режима питания и дозирования ацетилсалициловой кислоты, приёме алкоголя. Длительный приём ацетилсалициловой кислоты в дозе 2–3 г/сут вызывает потерю через ЖКТ до 10 мл/сут крови у 10% пациентов, а в дозе до 3–6 г/сут — у 70%. Всё это может привести к железодефицитной анемии (чаще у женщин). Препарат может вызвать острый внутрисосудистый гемолиз у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах, а длительный приём больших его доз способствует развитию дефицита фолиевой кислоты и может привести к макроцитарной анемии. При приёме ацетилсалициловой кислоты возможно возникновение тромбоцитопении, агранулоцитоза, апластических анемий, ДВС.

Ацетилсалициловая кислота может вызвать различные аллергические реакции и обусловить аспириновую бронхиальную астму. Возможен тератогенный эффект ацетилсалициловой кислоты.

На фоне приёма средних терапевтических доз дипиридамола иногда может развиться потеря слуха, обычно проходящая после отмены препарата и связанная с его влиянием на слуховой нерв.

Пентоксифиллин и ксантинола никотинат не следует применять при остром инфаркте миокарда, стенокардии напряжения IV функционального класса, массивных кровотечениях, декомпенсированных пороках сердца, выраженной застойной сердечной недостаточности без предварительной адекватной дигитализации.

Лекарственное взаимодействие

Ксантинола никотинат усиливает антикоагулирующий эффект гепарина, стрептокиназы, фибринолизина, поэтому его можно применять в комбинации с ними. Пентоксифиллин потенцирует гипотензивный эффект ганглиоблокаторов и симпатолитиков, гипогликемизирующее действие инсулина и пероральных противодиабетических ЛС (при парентеральном применении в достаточно высоких дозах). Он может усиливать диуретический, противовоспалительный и антибактериальный эффекты различных ЛС, облегчая доставку лекарственного вещества и улучшая микроциркуляцию (особенно при патологии почек).

Контроль безопасности

В начале применения антиагрегантов следует провести клинический анализ крови с подсчётом тромбоцитов и других элементов крови, затем повторять его каждые 2 нед в течение первых 3 мес терапии

и через 15 дней после её прекращения, если лечение прекращено в первые 3 мес. При развитии нейтропении (менее 1500 в мм^3) или тромбоцитопении (менее 100000 в мм^3) препарат отменяют и контролируют показатели крови до их нормализации.

Ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa

Тромбоз коронарных артерий, опосредованный тромбоцитами, — патофизиологический механизм острого коронарного синдрома и острых ишемических осложнений чрескожных вмешательств. Конечный общий путь агрегации тромбоцитов, приводящий к тромботической окклюзии коронарных артерий, включает перекрёстное связывание гликопротеиновых рецепторов смежных тромбоцитов с помощью адгезивных протеинов плазмы, а именно фибриногена. Различные ингибиторы гликопротеинов IIa/IIIb имеют равную антитромботическую активность у больных с острым коронарным синдромом и во время коронарной ангиопластики.

Абциксимаб применяют для поддерживающей терапии во время чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) или за 24 ч до ней для профилактики ишемических осложнений. Действие препарата связано с неконкурентным блокированием гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Скорость диссоциации препарата на тромбоцитарных рецепторах низкая. Несвязанный препарат разрушается путём протеолиза. $T_{1/2}$ составляет около 10 мин. Влияние на свёртывание крови проявляется в увеличении времени кровотечения более чем в 6 раз (до 30 мин).

Тирофибан — дозозависимый обратимый ингибитор ГП IIb/IIIa рецепторов; эффективен при лечении острого коронарного синдрома в комбинации с гепарином, а также у больных, подвергающихся ЧТКА. Препарат выводится почками (40%). $T_{1/2}$ равен 2,2 ч (увеличивается при почечной недостаточности). Применение тирофибана приводит к угнетению АТФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 90% и в 2,9 раза удлиняет время кровотечения. После прекращения введения препарата в течение 4–8 ч агрегация тромбоцитов восстанавливается на 90% (через 1,5 ч — на 50% исходной). При клиническом использовании увеличивается вероятность массивного или малого кровотечения.

Эптифибатид — обратимый ингибитор гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa — также показан для лечения острого коронарного синдрома, а в комбинации с гепарином — больным, подвергающимся

ЧТКА. Имеет короткий латентный период действия. 50% дозы выводится почками, $T_{1/2}$ равен 2,5 ч (удлиняется при почечной недостаточности). При достижении терапевтической концентрации в плазме препарат на 50–90% угнетает агрегацию тромбоцитов. После прекращения введения препарата агрегация тромбоцитов в течение 4 ч восстанавливается на 70%. Угнетение функций тромбоцитов увеличивает риск кровотечения при использовании аппарата искусственного кровообращения.

Активаторы образования тромбопластина

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Этамзилат оказывает действие на капилляры и тромбоциты без выраженного прямого влияния на коагуляцию. Обладая антигиалуронидазной активностью и стабилизируя аскорбиновую кислоту, этамзилат препятствует расщеплению мукополисахаридов сосудистой стенки, повышает резистентность капилляров, уменьшая их проницаемость. Он стимулирует ферментные реакции тромбоцитов, образование новых тромбоцитов из мегакариоцитов и выход их из депо; умеренно ускоряет образование тканевого тромбопластина; способствует увеличению скорости образования первичного тромба в поражённом сосуде и усилению его ретракции. Введение этамзилата почти не влияет на уровень фибриногена и ПИ. Препарат кратковременно и незначительно увеличивает свёртываемость крови, причём степень влияния зависит от первоначального состояния свёртывающей системы: чем меньше время свёртывания до начала лечения, тем больше выражено влияние этамзилата.

Фармакокинетика

Этамзилат хорошо абсорбируется как при внутримышечном, так и при пероральном назначении. Его эффективная концентрация в крови 0,05–0,02 мг/мл. Препарат равномерно распределяется в различных органах и тканях в зависимости от степени их васкуляризации, слабо связывается с белками и форменными элементами крови, быстро выводится из организма, в основном в неизменённом виде. Через 5 мин после внутривенного введения почками выделяется 20–30% поступившей дозы, а полностью из организма он выводится через 4 ч.

Показания и режим дозирования

Этамзилат наиболее эффективен при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, в основе которых лежат ангио- и капилляропатии; при вторичных кровотечениях, связанных с нарушением функций и уменьшением количества тромбоцитов. Назначают этамзилат для снижения объёма кровопотери во время операции и профилактики послеоперационных кровотечений, особенно при хирургических вмешательствах на сосудах и сильно васкуляризованных тканях, также показан при некоторых микрохирургических операциях, диабетических микроангиопатиях, некоторых геморрагических диатезах, носовых кровотечениях при артериальной гипертензии, кровохарканье. Препарат эффективен для профилактики и лечения геморрагического синдрома, связанного с приёмом аскорбиновой кислоты, антикоагулянтов непрямого действия.

Наиболее эффективны дозы от 2 до 10 мг/кг — в этом диапазоне действие препарата пропорционально дозе. Дальнейшее её увеличение незначительно изменяет терапевтический эффект. При повторных введениях эффект усиливается. После курсового применения этамзилата его влияние на показатели гемостаза сохраняется в течение 5–8 сут, затем постепенно ослабляется. Молодые люди более чувствительны к действию препарата, чем пожилые. При внутривенном введении гемостатический эффект появляется через 5–15 мин, достигая максимума через 1–2 ч, сохраняясь на достаточном терапевтическом уровне 4–6 ч, постепенно ослабевая и прекращаясь к 24 ч.

При внутримышечном назначении действие начинается несколько позже. При применении внутрь максимальный эффект отмечают через 3 ч.

С целью профилактики этамзилат вводят по 250–500 мг в/м или в/в или назначают по 500–750 мг внутрь. При необходимости во время операции вводят ещё 250–500 мг в/в. Для уменьшения выраженности послеоперационного кровотечения в течение первых суток послеоперационного периода вводят 500–1000 мг парентерально или назначают 500–2000 мг внутрь. С лечебной целью сразу же вводят 250–500 мг в/м или в/в, а затем каждые 4–6 ч по 250 мг в/м или по 500 мг внутрь. При диабетических микроангиопатиях с очагами геморрагий этамзилат назначают в течение 2–3 мес внутрь по 250 мг 3 раза в сутки или по 250 мг в/м 2 раза в сутки в течение 10–14 дней.

При длительном лечении наиболее эффективен внутримышечный путь введения. Пероральный и парентеральный пути введения дают примерно одинаковые результаты; отличия заключаются только в

быстроте развития эффекта. Для достижения максимального антигеморрагического эффекта этамзилат вводят не реже чем каждые 6 ч в средней суточной дозе 10—20 мг/кг. Если при этом режиме дозирования к концу 2-х суток выраженность кровотечения не уменьшается, дальнейшее применение препарата нецелесообразно. По мере уменьшения геморрагических проявлений дозу препарата можно постепенно снижать и назначать пероральный приём.

Побочные эффекты

Этамзилат, как правило, хорошо переносится. Препарат не вызывает выраженной гиперкоагуляции и не способствует развитию флебитов, тромбозов и эмболий, не обладает тератогенным действием. Иногда при суточной дозе более 1000 мг наблюдают небольшое головокружение и головную боль, исчезающие после уменьшения дозы.

Лекарственное взаимодействие

Этамзилат нельзя смешивать с другими препаратами в одном шприце. Введение этамзилата в дозе 10 мг/кг за час до вливания реополиглюкина полностью ингибирует эффекты последнего, а после него не оказывает действия. При лечении геморрагического синдрома по показаниям можно комбинировать этамзилат с аминокапроновой кислотой, антикоагулянтами, менадиона натрия бисульфитом, хлоридом кальция. Препарат оказывает выраженное профилактическое действие путём ослабления даже в малых дозах венозного кровотока и выраженности геморрагического синдрома, вызванного приёмом ацетилсалициловой кислоты. При одновременном приёме антикоагулянтов непрямого действия и этамзилата уменьшается выраженность гематурии и других геморрагических проявлений без существенного изменения ПИ.

Препараты, применяемые при гемофилии и недостатке факторов свёртывания

К препаратам этой группы относят факторы свёртывания крови VIII и IX. В процессе свёртывания крови фактор IX активируется фактором XIa, их комплекс в свою очередь активирует фактор X, способствующий переходу протромбина в тромбин и образованию

тромбинового сгустка. Таким образом, применение этих факторов компенсирует их недостаточность и восстанавливает нормальные процессы свёртывания крови.

Показания и режим дозирования

Фактор свёртывания крови VIII применяют при гемофилии А (особенно при кровотечениях и хирургических вмешательствах), синдроме фон Виллебранда–Юргенса. Фактор свёртывания крови IX применяют для профилактики и лечения гемофилии В (болезнь Кристмаса).

Фактор свёртывания крови VIII вводят в/в, доза зависит от степени его недостаточности у больного и характера кровотечения. Установлено, что введение 1 МЕ/кг повышает его активность на 1% нормы.

Фактор свёртывания крови IX вводят в/в в дозе 20–30 МЕ/кг при небольших спонтанных кровотечениях и до 75 МЕ/кг при обширных травмах и хирургических вмешательствах. Необходимо контролировать степень повышения его содержания — рекомендованное увеличение должно составлять 25–50%. С осторожностью применяют препарат у больных с заболеванием печени, в раннем послеоперационном периоде, у новорождённых и в других случаях повышенного риска развития тромбозов и ДВС.

Побочное действие и противопоказания

При применении препаратов могут возникнуть аллергические реакции, лихорадка. Противопоказание — повышенная чувствительность к препарату.

ГЛАВА 22 ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гиперлипидемия — одна из основных причин развития атеросклероза. Поражения ССС атеросклеротического генеза считают основной причиной смерти и инвалидизации населения развитых и развивающихся государств. Путь к решению этой проблемы — устранение факторов риска развития атеросклероза, главный из которых — коррекция гиперлипидемий.

Основные классы липидов — триглицериды (ТГ), фосфолипиды и ХС, находящиеся в связанной с белками форме [липопротеины (ЛП)], и не связанные с белками свободные жирные кислоты. Все ЛП подразделяют на 4 класса: хиломикроны (ХМ), ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ЛП высокой плотности (ЛПВП). Основные характеристики ЛП сыворотки крови представлены в табл. 22-1. Атерогенностью обладают ЛПОНП и ЛПНП, антиатерогенными признаны ЛПВП.

В зависимости от увеличения и соотношения концентраций в крови различных классов ЛП выделяют следующие типы гиперлипопротеинемий (табл. 22-2).

Недостаток представленной классификации — она не учитывает содержание антиатерогенных ЛПВП и не отражает этиологических факторов гиперлипопротеинемий.

Таблица 22-1. Основные характеристики липопротеинов сыворотки крови

Класс ЛП	Липиды	Аполипопротеины	Плотность, г/мл	Диаметр, нм
ХМ	ТГ >> ХС	AI, AII, AIV, B48, CI, CII, CIII, E	<0,98	75–1200
ЛПОНП	ТГ >> ХС	B100, CI, CII, CIII, E	0,98–1,006	40–70
ЛППП	ТГ = ХС	B100, E	1,006–1,019	25–35
ЛПНП	ХС > ТГ	B100	1,019–1,063	22–28
ЛПВП	ХС >> ТГ	AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E	1,063–1,210	5–12

Таблица 22-2. Характеристика гиперлипопротеинемий

Тип гиперлипопротеинемии	Повышено содержание	Содержание ХС	Содержание ТГ	Атерогенность	Распространённость
I	ХМ	Норма	↑↑↑↑	Не доказана	< 1%
IIA	ЛПНП	↑↑	Норма	+++	10%
IIБ	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40%
III	ЛППП	↑↑	↑↑	+++	<1%
IV	ЛПОНП	Норма или ↑	↑↑	+	45%
V	ЛПОНП и ХМ	↑↑	↑↑↑↑	+	5%

Примечание. (↑↑) — умеренно повышено; (↑↑↑↑) — резко повышено; (+) — невысокая; (+++) — очень высокая.

Клиническая классификация гиперлипопротеинемий (табл. 22-3) предполагает выделение первичных и вторичных её форм. Первичные гиперлипопротеинемии подразделяют на моногенные и полигенные, вторичные осложняют течение ряда заболеваний и синдромов, а также могут возникнуть при применении некоторых ЛС.

Таблица 22-3. Клиническая классификация гиперлипопротеинемий

Первичные гиперлипопротеинемии	Вторичные гиперлипопротеинемии
Полигенные гиперлипопротеинемии	Сахарный диабет
Моногенные гиперлипопротеинемии	Хронический алкоголизм
Семейная гиперхолестеринемия	Гипотиреоз
Семейная комбинированная гиперлипидемия	Обструктивные заболевания печени
	Нефротический синдром
Дисбеталипопротеинемия	Применение β-адреноблокаторов, диуретиков
Семейная эндогенная гипертриглицеридемия	
Семейная хиломикронемия	

- Первичные полигенные гиперлипопротеинемии включают в себя подавляющее большинство всех гиперлипопротеинемий (распространённые гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии). Термин моногенные гиперлипопротеинемии подразумевает роль наследственной предрасположенности в их развитии. В происхождении первичных полигенных гиперлипопротеинемий большое зна-

чение имеют, например, характер питания, малоподвижный образ жизни, ожирение.

- Основное значение при коррекции вторичных гиперлипопротеинемий имеет диагностика и лечение основного заболевания, эффективность терапии определяется нормализацией липидного состава крови. При необратимых органических поражениях (например, билиарном циррозе печени, хронических заболеваниях почек) необходимо проведение гиполипидемической терапии.

Классификация

Гиполипидемические препараты можно подразделить на следующие группы.

- Статины: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин.
- Секвестранты жёлчных кислот (анионообменные смолы): холестирамин, колестипол. Оба препарата в России не зарегистрированы.
- Фибраты: гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат.
- Никотиновая кислота.
- Разные (пробукол, ненасыщенные жирные кислоты, жирорастворимые витамины).

Из гиполипидемических средств предпочтительнее препараты, снижающие уровень ТГ, ХС, ЛПОНП и повышающие содержание ЛПВП.

Представители перечисленных выше групп гиполипидемических препаратов по характеру и степени влияния на липидный спектр крови различаются (табл. 22-4).

Таблица 22-4. Спектр действия гиполипидемических препаратов

МНН	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	ХС	ТГ
Безафибрат	-	+	+	+	+	++
Пробукол	-	-	+	+	+++	+
Гемфиброзил	+-	+++	+	++	+	++
Никотиновая кислота	-	+++	++	+	+	++
Ловастатин	-	++	++	++	+++	++
Симвастатин	-	++	++	+	+++	++
Флувастатин	-	++	++	+	+++	++

Примечание: (+) — слабое действие; (++) — умеренное действие; (+++) — сильное действие; (+–) — непостоянный эффект; (–) — не влияет.

При первичных моногенных гиперлипидемиях монотерапия малоэффективна, поэтому обычно назначают комбинированную гиполипидемическую терапию.

Гиполипидемическая терапия показана больным с гиперлипопротеинемией при концентрации ХС в крови выше 6,5 ммоль/л и ТГ выше 2,3 ммоль/л. Лечение гиполипидемическими средствами проводят длительно (как правило, в течение нескольких лет).

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы)

Статины — наиболее эффективная и изученная группа гиполипидемических препаратов.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Гиполипидемический эффект статинов основан на конкурентном ингибировании ключевого фермента синтеза ХС — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы). При угнетении синтеза ХС и снижении его содержания в печени повышается активность ЛПНП-рецепторов гепатоцитов, осуществляющих захват из крови циркулирующих ЛПНП и, в меньшей степени, ЛПОНП и ЛПП. Это приводит к уменьшению в крови концентрации ЛПНП и ХС, а также к умеренному снижению уровня ЛПОНП и ТГ. При применении статинов отмечают также улучшение кровоснабжения миокарда и уменьшение постнагрузки на сердце, что предположительно связано с улучшением структурно-функциональных свойств мембран тромбоцитов на фоне уменьшения процессов ПОЛ. Они также вызывают регресс атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

При терапии ловастатином в дозе 20 мг/сут происходит снижение общего ХС на 8–10% и повышение ХС ЛПВП на 7%. Ловастатин также активирует фибринолитическую систему крови, угнетая активность одного из ингибиторов плазминогена. Препарат как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами существенно замедляет прогрессирование атеросклероза коронарных сосудов, а иногда приводит к его регресии.

Симвастатин по активности и переносимости аналогичен ловастатину. При его приёме выявлено снижение смертности от коронарной недостаточности на 42% и общей смертности на 30%. При применении его в дозе 40 мг для первичной профилактики ИБС выявлено

снижение ХС на 20%, ХС ЛПНП на 26% и уменьшение относительного риска развития ИБС на 31%.

Флувастатин по гиполипидемическому эффекту несколько уступает другим статинам.

Аторвастатин оказывает более выраженный гиполипидемический эффект, чем другие статины, кроме того, он значительнее снижает уровень ТГ.

Фармакокинетика

Ловастатин — липофильное трициклиновое лактоновое соединение, является пролекарством, преобретающим биологическую активность в результате частичного гидролиза в печени. Липофильные свойства ловастатина имеют важное значение в обеспечении селективного воздействия на синтез ХС в печени. Максимальная концентрация в крови ловастатина достигается через 2–4 ч после приёма, $T_{1/2}$ равен 3 ч, выводится преимущественно с жёлчью.

Симвастатин также является пролекарством.

Правастатин и флувастатин в исходном состоянии фармакологически активны.

Основные фармакокинетические параметры статинов представлены в табл. 22-5.

Таблица 22-5. Показатели фармакокинетики статинов

МНН	Показатели фармакокинетики			
	метаболизм с участием CYP3A4	липофильность	связывание с белками крови, %	$T_{1/2}$, ч
Ловастатин	+	+	Более 95	2
Симвастатин	+	+	95–98	3
Правастатин	–	–	50	2
Флувастатин	+	+	Более 98	3
Аторвастатин	+	+	Более 98	15

Примечание. (+) — наличие; (–) — отсутствие.

Показания и режим дозирования

Статины назначают при первичных и вторичных гиперлипидемиях, они неэффективны при гиперлипидемиях с нормальным содержанием ХС ЛПНП (например, V типа).

Препараты назначают 1 раз в день во время ужина (угнетается синтез ХС в ночное время, когда этот процесс наиболее активен). Начальная доза ловастатина 20 мг, затем её при необходимости постепенно повышают до 80 мг или снижают до 10 мг. Симвастатин назначают в дозе 5–40 мг, правастатин — 10–20 мг, флувастатин — 20–40 мг, аторвастатин — 10–40 мг.

Побочные эффекты и противопоказания

Ловастатин относительно хорошо переносится пациентами. Иногда он может вызвать диспептические расстройства, при применении в высших дозах — повышение активности трансаминаз. Токсическое воздействие препарата на мышечную ткань (миалгии, увеличение содержания креатинин фосфокиназы) выявлено менее чем у 0,2% больных.

Побочные эффекты гиполипидемических препаратов представлены в табл. 22-6.

Таблица 22-6. Побочные эффекты гиполипидемических препаратов

МНН	Побочные эффекты
Пробукол	Диарея, боли в животе
Гемфиброзил	Боли в животе, диарея, анемия, лейкопения, эозинофилия
Никотиновая кислота	Покраснение лица, головокружение, снижение аппетита, диспептические расстройства, боли в животе, повышение активности печёночных трансаминаз, повышение содержания билирубина, сухость кожи, зуд
Ловастатин	Тошнота, диарея, запор, метеоризм, анорексия, бессонница, головокружение, судороги, парестезии, миалгии, миопатии, крапивница, отёк Квинке
Симвастатин	Повышение активности печёночных трансаминаз, тошнота, рвота, мышечные боли, миопатия, отёк Квинке
Флувастатин	Повышение активности печёночных трансаминаз, боли в животе, тошнота, расстройства сна, синуситы, гиперестезии

Никотиновая кислота

Никотиновая кислота — традиционное гиполипидемическое средство; гиполипидемический эффект проявляется в дозах, превышающих потребность в ней как в витамине.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Никотиновая кислота угнетает синтез ЛПОНП в печени, что в свою очередь снижает образование ЛПНП. Приём препарата приводит к снижению уровня ТГ (на 20–50%) и в меньшей степени ХС (на 10–25%) При приёме никотиновой кислоты повышается содержание ХС ЛПВП (на 15–30%), что предположительно связано с уменьшением катаболизма ЛПВП, особенно апопротеида AI, входящего в их состав. Препарат назначают при гиперлипопротеинемиях IIA, IIБ и IV типов.

Фармакокинетика

Никотиновая кислота быстро абсорбируется из ЖКТ, приём пищи не влияет на её всасывание. В печени она превращается в фармакологически активный метаболит никотинамид, а затем — в неактивный метилникотинамид. Более 88% дозы никотиновой кислоты экскретируется почками. $T_{1/2}$ равен 45 мин. В плазме крови никотиновая кислота менее чем на 20% связана с белками. В дозах, применяемых в качестве гиполипидемического средства, никотиновая кислота в незначительной степени подвергается биотрасформации и почками выводится в основном в неизменённом виде. Клиренс никотиновой кислоты нарушается при почечной недостаточности. У лиц пожилого возраста отмечают кумуляцию препарата, что может сопровождаться развитием артериальной гипертензии.

Показания и режим дозирования

Обычно никотиновую кислоту назначают в дозах 1,5–3 г/сут, реже — до 6 г/сут. Для предупреждения побочных эффектов, связанных с сосудорасширяющим действием, к которому развивается толерантность, рекомендовано начинать лечение с 0,25 г 3 раза в сутки, затем в течение 3–4 нед повышать дозу до терапевтической. При перерыве в приёме препарата на 1–2 дня чувствительность к нему восстанавливается, и процесс постепенного наращивания доз начинают заново. Сосудорасширяющее действие никотиновой кислоты слабее при её приёме после еды, а также при сочетании с небольшими дозами ацетилсалициловой кислоты.

Препараты никотиновой кислоты пролонгированного действия (например, эндурацин) легче дозировать, они оказывают более слабое сосудорасширяющее действие. Однако безопасность пролонгированных форм изучена недостаточно.

Побочное эффекты и противопоказания

Кроме побочных эффектов, представленных в табл. 22-6, никотиновая кислота может также вызвать повышение содержания мочевой кислоты в крови (и обострение подагры), а также гинекомастию.

Противопоказания — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, подагра (или бессимптомная гиперурикемия), заболевания печени, сахарный диабет, беременность и кормление грудью.

Лекарственное взаимодействие

Никотиновая кислота может потенцировать действие гипотензивных препаратов, что может приводить к внезапному резкому снижению АД.

Производные фиброевой кислоты (фибраты)

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Фибраты повышают активность липопротеин липазы, способствующей катаболизму ЛПОНП, уменьшают синтез в печени ЛПНП и усиливают выделение ХС с жёлчью. В результате преимущественного влияния на метаболизм ЛПОНП фибраты снижают содержание ТГ в плазме крови (на 20–50%); содержание ХС и ХС ЛПНП уменьшается на 10–15%, а ЛПВП — несколько увеличивается. Кроме того, при лечении фибратами увеличивается фибринолитическая активность крови, уменьшаются содержание фибриногена и агрегация тромбоцитов. Сведения об увеличении выживаемости больных с ИБС на фоне длительного применения фибратов отсутствуют, что ограничивает их широкое применение при первичной и вторичной профилактике ИБС.

Фармакокинетика

Гемфиброзил хорошо абсорбируется из ЖКТ; биодоступность составляет 97% и не зависит от приёма пищи. Препарат образует четыре метаболита. $T_{1/2}$ равен 1,5 ч при регулярном применении. В плазме крови гемфиброзил не связывается с белками, выводится почками (70%) в виде конъюгатов и метаболитов, а также в неизменённом виде (2%). Кишечником выводится 6% дозы. При почечной недостаточности и у пожилых лиц гемфиброзил может кумулироваться. При нарушений функций печени биотрансформация гемфиброзила ограничена.

Фенофибрат представляет собой пролекарство, превращающееся в тканях в финофиброевую кислоту.

Ципрофибрат имеет самый большой $T_{1/2}$ (по разным данным 48–80–120 ч). Стационарная концентрация в крови достигается после 1 мес регулярного приёма. Выводится в основном почками в виде глюкуронида. Отмечена корреляция между концентрацией ципрофибрата в крови и гиполипидемическим эффектом. При почечной недостаточности и у пожилых $T_{1/2}$ увеличивается.

Показания и режим дозирования

Фибраты — препараты выбора при гиполипопротеинемии III типа, а также IV типа с высоким содержанием ТГ; при гиполипопротеинемии IIA и IIB типов фибраты считают резервными. Гемфиброзил назначают по 600 мг 2 раза в сутки, безафибрат — по 200 мг 3 раза в сутки, фенофибрат — по 200 мг 1 раз в сутки, ципрофибрат — по 100 мг 1 раз в сутки.

Побочные эффекты и противопоказания

Фибраты обычно хорошо переносятся (см. табл. 22-6).

Противопоказания — почечная и печёночная недостаточность, кормление грудью.

Лекарственное взаимодействие

Фибраты иногда потенцируют действие непрямых антикоагулянтов, поэтому дозы последних рекомендовано уменьшить вдвое.

Пробукол

Пробукол по химической структуре близок к гидрокситолуолу — соединению, обладающему мощными антиоксидантными свойствами.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Пробукол оказывает гиполипидемическое действие, активируя нерецепторные пути экстракции из крови ЛПНП. Он снижает содержание общего ХС (на 10%). В отличие от других гиполипидемических препаратов, пробукол снижает содержание ЛПВП (на 5–15%).

Фармакокинетика

Пробукол незначительно всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет лишь 2–8% и зависит от приёма пищи. 95% дозы препарата связывается с белками крови. $T_{1/2}$ варьирует от 12 до 500 ч. Выделяется в основном с жёлчью (кишечником) и частично (2%) почками. При нарушении функций печени препарат кумулируется.

Показания и режим дозирования

Пробукол показан при гиперлипидемии IIA и IIБ типов. Препарат назначают внутрь по 0,5 г 2 раза в сутки во время или после приёма пищи, содержащей растительные масла. Через 1–1,5 мес приёма дозу уменьшают на 50%, а при более длительном применении — на 80%.

Побочное действие и противопоказания

Пробукол обычно хорошо переносится. Побочные эффекты см. табл. 22-6. Кроме того, пробукол может увеличивать интервал $Q–T$, что приводит к тяжёлыми желудочковым аритмиям, поэтому при его применении необходим тщательный контроль ЭКГ.

Противопоказания — острый период инфаркта миокарда, желудочковые нарушения ритма, а также увеличение $Q–T$ на ЭКГ на 15% верхней границы нормы.

Комбинированное применение гиполипидемических препаратов

Комбинированную терапию гиперлипопротеинемий проводят для усиления холестеринпонижающего эффекта при выраженной гиперхолестеринемии, а также для нормализации сопутствующих нарушений (повышения содержания ТГ и понижения ХС ЛПВП).

Обычно сочетание относительно небольших доз двух препаратов с различными механизмами действия не только более эффективно, но и лучше переносится, чем приём высоких доз одного препарата.

Различные комбинации гиполипидемических препаратов представлены в табл. 22-7.

Таблица 22-7. Комбинации гиполипидемических препаратов

Изменение содержания ЛП	Рекомендованные сочетания
ХС↑, ТГ <2,3 ммоль/л	Статины + никотиновая кислота
ХС↑, ТГ 2,3–4,5 ммоль/л	Статины + никотиновая кислота
	Статины + фибраты
	Никотиновая кислота + фибраты

При недостаточной эффективности сочетания двух гиполипидемических препаратов в наиболее тяжёлых, рефрактерных случаях (например, при гетерозиготной гиперхолестеринемии) назначают сочетание трёх препаратов. Однако при применении нескольких гиполипидемических препаратов значительно возрастает и риск побочных реакций. Например, при сочетании статинов и фибратов повышен риск развития миопатии, а статинов и никотиновой кислоты — миопатии и поражения печени.

ГЛАВА 23

ВИТАМИНЫ. СРЕДСТВА, АКТИВИРУЮЩИЕ И КОРРИГИРУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ. ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

Витаминные и коферментные препараты

Как известно, витамины — низкомолекулярные органические вещества, необходимые для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма.

Витаминные препараты подразделяют на следующие группы.

1. Монокомпонентные.
   - Водорастворимые.
   - Жирорастворимые.
2. Поликомпонентные.
   - Комплексы водорастворимых витаминов.
   - Комплексы жирорастворимых витаминов.
   - Комплексы водо- и жирорастворимых витаминов.
   - Витаминные препараты, содержащие макро- и/или микроэлементы.
     - Комплексы витаминов с макроэлементами.
     - Комплексы витаминов с микроэлементами.
     - Комплексы витаминов с макро- и микроэлементами.
   - Витаминные препараты с компонентами растительного происхождения.
3. Комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с компонентами растительного происхождения.
4. Комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с микроэлементами и компонентами растительного происхождения.
5. Фитопрепараты с высоким содержанием витаминов.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Витамины не служат пластическим материалом или источником энергии, так как они представляют собой готовые коферменты или превращаются в них и участвуют в разнообразных биохимических процессах (табл. 23-1).

Таблица 23-1. Функции витаминных и коферментных препаратов

Витамин	Кофермент и процесс, в котором он принимает участие
1	2
Тиамин (B_1)	Тиаминпирофосфат —кофермент, катализирующий реакцию декарбоксилирования α-кетокислот (активный переносчик альдегидных групп)
Рибофлавин (B_2)	Флавиновые коферменты (ФАД, ФМН), участвующие в клеточном дыхании, катализируют перенос электронов с $НАДН^+$
Никотиновая кислота (B_3, PP)	Никотиновые коферменты (НАД, НАДФ) — участвуют в окислительно-восстановительных процессах (переносчики электронов с субстрата к O_2)
Пантотеновая кислота (B_5)	Кофермент ацетил-КоА участвует в процессах гликолиза, синтеза ТГ, расщепления и синтеза жирных кислот (перенос ацетильных групп)
Пиридоксин (B_6)	Пиридоксальфосфат — простетическая группа трансаминаз и других ферментов, катализирующих реакции с участием α-аминокислот (переносчик аминогрупп)
Биотин	Входит в состав пируваткарбоксилазы (участвует в образовании оксалацетата) и других карбоксилаз
Фолиевая кислота (B_c)	Тетрагидрофолиевая кислота участвует в синтезе нуклеиновых кислот (переносчик метильных, формильных групп)
Цианокобаламин (B_{12}), кобамамид	Кобамидные ферменты участвуют в синтезе дезоксирибозы, тиминнуклеотидов и других нуклеотидов (переносчики алкильных групп)
Аскорбиновая кислота (С)	Участвует в реакциях гидроксилирования, катализирует окислительно-восстановительные процессы, ускоряет синтез ДНК, проколлагена
Кальция пангамат (B_5)	Участвует в реакции трансметилирования, донатор метильных групп, повышает усвоение кислорода тканями
Ретинол (А)	Трансретиналь обеспечивает возбуждение палочек сетчатки. Оказывает благоприятное действие на рост эпителиальных клеток
Токоферолы (Е)	Блокируют участие O_2 в окислении полиненасыщенных жирных кислот, способствуют накоплению витамина А, участвуют в процессах фосфорилирования
Липоевая кислота	Простетическая группа дигидролипоил трансацетилазы (липоамид), участвует в трансформации пирувата до ацетил-КоА и CO_2

Окончание табл. 23-1

1	2
Карнитин	Участвует в переносе остатков жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий для включения в процессы образования энергии
Эссенциальные фосфолипиды	Незаменимые липиды типа фосфотидилинозитов, фитиновые кислоты входят в структуру мембран клетки, митохондрий и тканей мозга
Метионин, цистеин, холин	Активная форма метионина — донатор метильных групп, необходимых для синтеза аминокислот

Преимущественное влияние на белковый обмен оказывают витамины B_{12}, B_c, B_6, A, E, K, B_5; на углеводный обмен — витамины B_1, B_2, C, B_5, A и липоевая кислота; на липидный обмен — витамины B_6, B_{12}, PP, B_5, холин, карнитин и липоевая кислота.

Витамины необходимы организму человека в относительно небольшом количестве. Они поступают в организм в основном с пищей; эндогенный синтез некоторых витаминов кишечной микрофлорой не покрывает потребности организма в них (табл. 23-2).

Таблица 23-2. Суточная потребность в витаминах, макро- и микроэлементах

Витамин	Дети до 4 лет	Взрослые и дети старше 4 лет	При беременности и лактации
1	2	3	4
Витамин A	2 500 МЕ	5 000 МЕ	8 000 МЕ
Витамин D	400 МЕ	400 МЕ	400 МЕ
Витамин E	10 МЕ	30 МЕ	30 МЕ
Витамин C	40 мг	60 мг	60 мг
Витамин B_1	0,7 мг	1,5 мг	1,7 мг
Витамин B_2	0,8 мг	1,7 мг	2,0 мг
Витамин B_6	0,7 мг	2 мг	2,5 мг
Витамин B_{12}	3 мкг	6 мкг	8 мкг
Фолиевая кислота	0,2 мг	0,4 мг	0,8 мг
Никотиновая кислота	9 мг	20 мг	20 мг
Пантотеновая кислота	5 мг	10 мг	10 мг
Биотин	0,15 мг	0,3 мг	0,3 мг
Кальций	0,8 г	1 г	1,3 г

Окончание табл. 23-2

1	2	3	4
Железо	10 мг	18 мг	18 мг
Фосфор	0,8 мг	1 мг	1,3 мг
Йод	70 мг	150 мг	150 мг
Магний	200 мг	400 мг	450 мг
Цинк	8 мг	15 мг	15 мг
Медь	1 мг	2 мг	2 мг

Показания и режим дозирования

При недостаточном обеспечении организма витаминами развиваются специфические патологические состояния — гипо- и авитаминозы (табл. 23-3).

Таблица 23-3. Причины развития гипо- и авитаминозов

Недостаточное поступление витаминов с пищей
Низкий уровень жизни населения
Искусственное вскармливание с первых дней жизни (у грудных детей)
Сниженное содержание витаминов в молоке матери (у грудных детей); несбалансированная диета с преобладанием углеводов, дефицитом или избытком белков (у детей младшего возраста)
Длительное недостаточное питание (например, при анорексии, тошноте, рвоте или болях, связанных с приёмом пищи; ограничение диеты с лечебными целями)
Нарушение всасывания витаминов
Заболевания ЖКТ, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, сопровождающиеся стеатореей (нарушение всасывания жирорастворимых витаминов), длительной диареей (нарушение всасывания водорастворимых витаминов); глистные инвазии
Приём ЛС, нарушающих всасывание витаминов (например, слабительных средств, пероральных контрацептивов, противосудорожных средств)
Нарушение транспорта витаминов (при снижении количества белка)
Нарушения метаболизма витаминов из-за генетических нарушений ферментных систем, их возрастной неполноценности, дефектов вследствие тяжёлой патологии печени, почек

Окончание табл. 23-3

Взаимодействие с другими ЛС, нарушающими метаболизм витаминов (например, пероральные контрацептивы нарушают метаболизм пиридоксина; метотрексат, алкоголь, триметоприм — фолатов; противосудорожные средства — витамина D)

Потребность в витаминах существенно повышается при многих заболеваниях, особенно инфекционных, а также при применении химиотерапевтических средств. Кроме того, даже у практически здоровых людей суточная потребность в них значительно варьирует в зависимости от климатических и других внешних условий, а также интенсивности физической и умственной деятельности, нервно-психического напряжения. Дефицит витаминов возникает вследствие многих причин, главные из которых — недостаточное содержание витаминов в пище и повышение потребности организма в них.

Недостаток того или иного витамина организм сначала компенсирует благодаря имеющимся резервам, а после их истощения начинают проявляться признаки витаминной недостаточности (см. табл.23-4).

Таблица 23-4. Стадии витаминной недостаточности

Субклиническая недостаточность
Снижение концентрации витамина в плазме крови и моче
Снижение концентрации витамина в тканях и клетках
Снижение активности ферментов
Функциональные дефекты, проявляющиеся при стрессах
Клинические проявления
Признаки нарушения функций органов и систем
Морфологические изменения в тканях и органах
Полный специфический симптомокомплекс

Клинические признаки различных гипо- и авитаминозов и дефицита минералов представлены в табл. 23-5 и 23-6.

Учитывая механизм действия витаминов, их сбалансированное применение оказывает благоприятное действие при многих заболеваниях (табл. 23-7, 23-8, 23-9).

Потребность в витаминах в большой степени зависит от калорийности суточного рациона и соотношения его отдельных компонентов.

Таблица 23-5. Клинические признаки гипо- и авитаминозов

Витамин	Проявления недостаточности
Ретинол (витамин А)	Замедление роста костей, дегенеративные изменения эпителия, нарушение его барьерных свойств, повышенная склонность к инфекциям, гиперкератоз, нефролитиаз, нарушения сумеречного зрения, слепота, снижение синтеза глюкокортикоидов
Кальциферол (витамин D)	Рахит, остеомаляция
Токоферол (витамин Е)	Дистрофия скелетных мышц, жировая дистрофия печени, атрофия половых желёз, бесплодие
Аскорбиновая кислота (витамин С)	Снижение иммунитета, повышение ломкости капилляров, кровоточивость, ахлоргидрия, анемия (развивается дефицит фолиевой кислоты)
Тиамин (витамин B_1)	При авитаминозе (бери-бери) развиваются периферические невриты, мышечные атрофии, сердечная недостаточность, тахикардия, судороги, рвота. При гиповитаминозе — боли в эпигастральной области, метеоризм, запоры, анорексия, заторможенность, повышенная утомляемость
Рибофлавин (витамин B_2)	Ангулярный стоматит, глоссит, себорейный гиперкератоз, дерматит в области половых органов, парестезии, конъюнктивит, светобоязнь, слезотечение
Никотиновая кислота (витамин B_3)	При авитаминозе — пеллагра: дерматит, пигментация открытых участков кожи, анорексия, стоматит, глоссит, диарея, дегенеративные изменения спинного мозга, нарушения жирового и белкового видов обмена
Пантотеновая кислота (витамин B_5)	Головокружение, слабость, головные боли, бессонница, парестезии, тошнота, рвота, метеоризм, снижение функций половых желёз, дерматиты, глосситы
Биотин (витамин B_8)	Себорейный дерматит, атония кишечника, анорексия, парестезии
Фолиевая кислота (витамин B_9, B_c)	Мегалобластическая анемия
Пиридоксин (витамин B_6)	Нарушения белкового обмена, синтеза катехоламинов, гистамина, дофамина, ГАМК, микроцитарная анемия
Цианокобаламин (витамин B_{12})	Глоссит, стоматит, энтерит, нарушения костномозгового кроветворения (мегалобластическая анемия), демиелинизация нервных волокон

Таблица 23-6. Проявления снижения содержания минералов в организме

Вещество	Проявления недостаточности
Кальций	Остеомаляция, остеопороз, рахит, кариес, повышенная ломкость ногтей, судороги, онемение конечностей
Железо	Железодефицитная гипохромная анемия, ломкость ногтей, глоссит, запоры, извращение вкуса
Фосфор	Снижение аппетита, боли в костях, аритмии, нарушения функций нервной системы, остеомаляция, остеопороз
Йод	Гипофункция щитовидной железы
Магний	Мышечные боли, тревожность, раздражительность, артериальная гипотензия, аритмии, облысение
Марганец	Атаксия, слабость, шум в ушах, гиперхолестеринемия, гипергликемия, снижение слуха, повышенное образование жировой ткани
Цинк	Акне, ломкость ногтей, нарушение строения ногтей, снижение памяти, экзема, извращение вкуса, снижение регенерации тканей, замедление полового развития, бесплодие
Медь	Депрессия, гиперхолестеринемия, деформация костей, слабость

Таблица 23-7. Витамины в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Витамины	Фармакологические эффекты
1	2
Атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия	
Витамин B_6	Снижение содержания ЛПНП и ЛПОНП в крови и повышение содержания фосфолипидов, улучшение холестеринвыделительной функции печени, антигипоксическое действие
Витамин B_{12}	Снижение концентрации холестерина в крови
Витамины С и Р	Антиатеросклеротическое действие, снижение АД
Витамин РР	Сосудорасширяющий эффект
Витамин А	Уменьшение содержания холестерина в органах
Витамин Е	Торможение синтеза холестерина, снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение кровообращения тканей (в том числе миокарда), антиоксидантное действие
Витамин U	Снижение уровня ЛПНП и ЛПОНП и холестерина в крови

Окончание табл. 23-7

1	2
Хроническая сердечная недостаточность	
Витамин B_1	Улучшение энергообеспечения миокарда, усиление действия сердечных гликозидов, повышение диуреза
Витамин С	Нормализация окислительно-восстановительных процессов в миокарде
Витамин B_{12}, фолиевая кислота	Улучшение сократительной способности миокарда вследствие усиления синтеза белка и нуклеиновых кислот
Витамин B_6	Антигипоксическое действие, повышение сократимости миокарда
Витамин РР	Сосудорасширяющий эффект, улучшение микроциркуляции, повышение клубочковой фильтрации и повышение диуреза

Таблица 23-8. Использование витаминов в лечении заболеваний органов ЖКТ

Витамины	Фармакологические эффекты	Показания
1	2	3
Витамин РР	Увеличение продукции соляной кислоты, повышение активности ферментов поджелудочной железы и нормализация деятельности кишечника	Хронический гастрит с секреторной недостаточностью
Витамины С, B_6, B_{12}	Усиление секреторной и кислотообразующей функций желудка	—
Витамин U	Противоязвенное действие (нормализация секреции желудочного сока, эпителизация язв желудка и двенадцатиперстной кишки)	Язвенная болезнь
Витамин С	Нормализация окислительно-восстановительных процессов в печени	Заболевания печени
Витамин B_2	Повышение содержания гликогена в печени, улучшение антитоксической функции печени	Заболевания печени
Витамин B_6	Нормализация белкового обмена в печени, желчегонное действие, стимуляция синтетической и детоксицирующей функций печени	Заболевания печени

Окончание табл. 23-8

1	2	3
Витамин B_{12}	Повышение содержания гликогена, белка, холестерина в печени, улучшение антитоксической, экскреторной функций, липотропное действие	Заболевания печени
Витамин А	Повышение содержания гликогена в печени	Заболевания печени
Витамин Е	Антиоксидантное действие, нормализация белкового и углеводного видов обмена	Заболевания печени
Витамин К	Регуляция синтеза гликогена	Заболевания печени
Витамин РР	Стимуляция детоксицирующей функции печени	Заболевания печени

Таблица 23-9. Витамины при инфекционных и аллергических заболеваниях

Витамины	Лечебный эффект
Витамин С	Антимикробное действие (замедление роста некоторых бактерий и их лизис), повышение резистентности к инфекциям (активация фагоцитоза, синтеза АТ, повышение синтеза интерферона). Десенсибилизирующее действие (инактивация гистамина). Детоксицирующее действие. Противовоспалительное действие (влияние на синтез простагландинов)
Витамин А	Нормализация синтеза иммуноглобулинов
Витамин Е	Антиоксидантное и противовоспалительное действия
Витамин B_6	Стимуляция синтетической и детоксицирующей функций печени
Витамин РР	Повышение количества лейкоцитов в крови, стимуляция детоксицирующей функции печени, стимуляция иммунитета

Она возрастает с повышением калорийности и увеличением потребления белков. Преобладание в пище углеводов повышает потребность в витамине B_1, а увеличение содержания в рационе белков растительного происхождения — в витамине РР.

Важное показание к применению витаминных препаратов — активация восстановительных анаболических процессов в период реа-

билитации после тяжёлых заболеваний. В таких случаях, кроме поливитаминов, назначают дополнительно один или несколько витаминных препаратов, выбор которых зависит от преимущественного влияния на определённый вид обмена веществ.

Длительность курса лечения зависит от скорости достижения клинического эффекта. Профилактические и лечебные дозы витаминов представлены в табл. 23-10. Беременным безопасно назначение витаминов группы B, C и небольших доз витамина K_1.

Таблица 23-10. Средние дозы витаминов для взрослых

Витамины	Профилактические дозы	Лечебные дозы
Тиамин (B_1)	2–5 мг/сут	10–30 мг/сут в/м, 25–100 мг/сут внутрь
Рибофлавин (B_2)	1,5–3 мг/сут	5–10 мг/сут
Никотиновая кислота (B_3, PP)	15–50 мг/сут	50–500 мг/сут
Кальция пантотенат (B_5)	10–30 мг/сут	10–50 мг/сут в/м, 400–800 мг/сут внутрь
Пиридоксин (B_6)	2–10 мг/сут	50–500 мг/сут внутрь
Цианокобаламин (B_{12})	100 мкг/сут 1–2 раза в месяц	200–1000 мкг/сут 1–2 раза в неделю
Аскорбиновая кислота (C)	70–100 мг/сут	200–500 мг/сут
Фолиевая кислота	300–500 мкг/сут	10–20 мг/сут в/м и внутрь
Кальция пангамат (B_{15})	50–150 мг/сут внутрь	200–300 мг/сут внутрь
Витамин D	5000 ЕД ежедневно, 600 000 ЕД 1 раз в месяц	5000–25 000 ЕД ежедневно
Витамин K	Не назначают	10–15 мг/сут в/м, 15–30 мг/сут внутрь
Витамин A	1,5–2 мг	2–10 мг

Побочные эффекты и противопоказания

Водорастворимые витамины редко вызывают побочные эффекты, могут вызвать аллергические реакции. При приёме витамина B_{12} возможно возникновение акне.

Побочные реакции на витамины A и D обычно связаны с их передозировкой. Симптомы передозировки витамина D обусловлены повышением концентрации ионов кальция в плазме крови. Характерны тошнота, сонливость, недомогание, потеря аппетита, запоры, жажда и (реже) боли в животе. Симптомы передозировки витамина A — снижение аппетита вплоть до анорексии, недомогание, поражения кожи, гепатоспленомегалия, припухлость суставов, повышение концентрации липидов в крови, выпадение волос. У детей возможны повышение температуры тела и давления спинномозговой жидкости (вследствие её гиперпродукции) и развитие гидроцефалии. Необходимо отметить, что у детей не только передозировка витамина A, но и дисбаланс витаминов A и D могут вызвать кожные поражения, нарушения зрения, функций ЖКТ, увеличение образования спинномозговой жидкости.

Витамины противопоказаны при их индивидуальной непереносимости, витамин D — при идиопатической гиперкальциемии, саркоидозе. При беременности витамины A и D в больших дозах могут оказать тератогенное действие, а витамин K может вызвать функциональные нарушения у плода.

Лекарственное взаимодействие

Для витаминных препаратов клинически значимо фармацевтическое взаимодействие не только в растворах, но и в твёрдых лекарственных формах.

- Тиамина хлорид окисляется в присутствии рибофлавина с образованием тиохрома и хлорофлавина, выпадающих в осадок. Аскорбиновая кислота в определённой степени предотвращает осаждение тиохрома, что может привести к увеличению образования хлорофлавина. Взаимодействие тиамина и рибофлавина усиливает никотинамид.
- Фолиевая кислота разрушается под влиянием тиамина и рибофлавина (скорость реакции замедляется при pH=5,0).
- Цианокобаламин разрушается в присутствии дегидроаскорбиновой кислоты (продукта оксисления аскорбиновой кислоты).
- Рибофлавин усиливает аэробный распад аскорбиновой кислоты (для предупреждения этого процесса необходимо исключить воздействие света и кислорода воздуха).
- Аскорбиновая кислота уменьшает стабильность сухих порошков бетакаротена в твёрдых лекарственных формах.

• Эргокальциферол подвергается изомеризации под воздействием аскорбиновой и фолиевой кислот, тиамина и пиридоксина.

Фармацевтическое взаимодействие витаминов более выражено в жидких лекарственных формах, чем в твёрдых. В последних легче избежать взаимодействия, если использовать витамин не в виде чистой субстанции, а в желатине или в виде многослойных или ламинированных таблеток, или заключать отдельные витамины в покрытия или капсульную оболочку. Уменьшение содержания воды также способствует снижению вероятности фармацевтического взаимодействия. Существует несколько методов предотвращения фармацевтического взаимодействия между витаминами в жидких лекарственных формах: использование двухкамерных ампул, лиофилизация, а для препаратов для перорального приёма — изготовление пероральных порошков или растворимых гранул.

Включение микроэлементов в витаминные продукты может также уменьшить их стабильность, так как отдельные микроэлементы способны катализировать окислительное разрушение некоторых витаминов. Для повышения стабильности лекарственной формы изготовливают отдельные гранулы витаминов и микроэлементов, а затем их объединяют в обычную, двуслойную или ламинированную таблетку. Наиболее трудоёмко, но и эффективно производство капсул, содержащих витамины и микроэлементы отдельно, с последующим объединением их в единой упаковке.

Тяжёлые металлы (свинец, кадмий, железо, кобальт, медь, магний, никель) могут снижать стабильность многих витаминов (тиамина, рибофлавина, кальция пантотената, пиридоксина, аскорбиновой и фолиевой кислот, витамина D, рутина), поэтому в лекарственные формы включают хелатный компонент, образующий комплексы с ионами металлов.

Одна из сложнейших проблем фармации — разработка мультивитаминного продукта, стабильного и содержащего микроэлементы. Наиболее стабильными мультивитаминными лекарственными формами считают мягкие желатиновые капсулы и таблетки, покрытые сахарной оболочкой, однако и в этом случае не исключена возможность взаимодействия их компонентов в организме пациента.

Фармакокинетическое взаимодействие витаминов заключается прежде всего в их влиянии на процессы метаболизма. Недостаточность или дополнительное введение некоторых витаминов (например, тиамина, рибофлавина) приводит к изменению активности микросомальных ферментов (деметилазы, гидроксилазы, НАДН

редуктазы, эстеразы). Так, приём пиридоксина в больших дозах (0,2 г/сут) может привести к снижению концентрации в крови фенитоина и ослаблению его противосудорожного действия, что связано со способностью витамина B_6 вызывать индукцию изоферментов цитохрома P450, участвующих в биотрансформации фенитоина.

Некоторые ЛС влияют на фармакокинетику и фармакодинамику витаминов. Анаболические гормоны увеличивают всасывание аскорбиновой кислоты, уменьшают содержание в крови её восстановленной формы и повышают — окисленной. Ацетилсалициловая кислота увеличивает экскрецию аскорбиновой кислоты почками и может обусловить развитие гиповитаминоза С. В то же время применение аскорбиновой кислоты в дозах, превышающих 2 г/сут, повышает кислотность мочи и уменьшает почечную экскрецию салицилатов. Хлорпромазин снижает активность флавинокиназы и поэтому тормозит превращение рибофлавина во флавинмононуклеотид. Аналогичное действие оказывает также мепакрин. Метаболизм рибофлавина (особенно в миокарде) замедляют имипрамин и амитриптилин. Дефицит витамина B_6 может развиться при длительном приёме комбинированных пероральных контрацептивов, антибиотиков, сульфаниламидов, изониазида, циклосерина. Эстрогены, содержащиеся в контрацептивных препаратах, могут повышать в крови содержание витамина А. При длительном сочетании тетрациклинов с препаратами витамина А возможно развитие внутричерепной гипертензии. Дефицит цинка в организме нарушает превращение витамина А в активную форму. Витамин А обладает свойствами антагониста адреналина и кортизона, кортизон в больших дозах уменьшает содержание витамина А в организме.

Антагонисты витаминов представлены в табл. 23-11.

В организме человека существуют и межвитаминные взаимодействия, например антагонизм тиамина и пиридоксина. Витамин B_6 повышает экскрецию тиамина, снижает содержание тиаминдисульфида в крови, а также общего тиамина в тканях. При введении тиамина резко снижается содержание в крови коферментной формы пиридоксина и увеличивается экскреция 4-пиридоксовой кислоты. Наличие конкурентных взаимоотношений между витаминами B_1 и B_6 обусловливает необходимость введения пиридоксина во время лечения тиамином. В связи с тем, что эти витамины вступают в конкурентные отношения за процессы фосфорилирования, следует чередовать их приём (через день), также целесообразно применять вместо тиамина его коферментную форму (кокарбоксилазу). Ежедневный

Таблица 23-11. Антагонисты витаминов

Витамин	Антагонисты
Ретинол	Жидкий парафин
Тиамин	Этанол, сахар в большом количестве
Рибофлавин	Этанол, консерванты, антибиотики
Никотинамид	Этанол, антибиотики, сахар в большом количестве
Пиридоксин	Леводопа, изониазид, гидралазин
Цианокобаламин	Консерванты
Фолиевая кислота	Этанол, консерванты, фенитоин, примидон
Аскорбиновая кислота	Никотин, этанол, ацетилсалициловая кислота, глюкокортикоиды, индометацин
Холекальциферол	Жидкий парафин
Токоферол	Жидкий парафин, консерванты, железо
Биотин	Антибиотики, сульфаниламиды

приём витамина С в больших дозах ухудшает усвоение витамина B_{12} из пищи или пищевых добавок. Недостаток в рационе витамина Е способствует развитию гиповитаминоза А.

Препараты, активирующие и корригирующие метаболизм

Фармакологические свойства и терапевтическая эффективность ЛС этой группы определяются в основном их биологической ролью в обмене веществ. Одни из них обладают выраженным антиоксидантным действием, другие нормализуют или активируют метаболические и энергетические процессы в тканях, стимулируют процессы регенерации, оказывают противогипоксическое действие (табл. 23-12).

Эффективность препаратов данной группы при различных заболеваниях, и в частности ИБС, установлена лишь в исследованиях, не отвечающих требованиям доказательной медицины. Поэтому применение этих препаратов часто относят к лечебным мероприятиям «с недоказанной эффективностью».

К метаболическим препаратам для системного применения можно также отнести биогенные стимуляторы (например, женьшень, пантокрин, элеутерококк, экстракт алоэ жидкий, гумизоль, апилак).

Таблица 23-12. Основные фармакологические параметры корректоров метаболизма

МНН	Влияние на метаболизм	Режим дозирования	Особенности применения
1	2	3	4
Аденозина фосфат	Влияет на метаболизм в миокарде	Для купирования пароксизмальной наджелудочковой тахиаритмии — болюсно в/в в течение 1–5 с в начальной дозе 3 мг, затем (при необходимости) 6 мг, при отсутствии эффекта — ещё 12 мг через 1–2 мин	Оказывает антиаритмическое действие при наджелудочковых пароксизмальных аритмиях. Препарат следует применять лишь в условиях стационара
Актовегин	Активирует клеточный метаболизм путём облегчения транспорта глюкозы и кислорода, повышения их внутриклеточной утилизации; стимулирует энергетические процессы в условиях гипоксии, при регенерации	Внутрь — по 1–2 драже 3 раза в сутки перед едой. Парентерально — в/в или в начальной дозе 10–20 мл, затем по 2–5 мл в/в медленно или в/м 1 раз в неделю. Местно (для очищения и лечения открытых ран) — в виде геля	Препарат применяют при нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговых травмах, нарушениях периферического кровообращения, ангиопатиях, трофических нарушениях, язвах различного генеза, пролежнях, ожогах, повреждениях роговицы и склеры; при парентеральном введении возможно развитие анафилактической реакции
Кокарбоксилаза	Участвует в обмене веществ в качестве кофермента; особенно важную роль играет в окислительном декарбоксилировании кетокислот, а также в пентозофосфатном пути	Вводят в/м, п/к или в/в; доза для взрослых 50–100 мг 1 раз в сутки, для детей 25–50 мг/сут	Назначают при ацидозе диабетического происхождения, дыхательном ацидозе при лёгочно-сердечной недостаточности, при диабетической, печёночной комах, печёночной и

Продолжение табл. 23-12

1	2	3	4
	окисления глюкозы; снижаст в организме содержание молочной и пировиноградной кислот, улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани		почечной недостаточностях, ИБС, хронической недостаточности кровообращения, периферическом неврите, хроническом алкоголизме. Кокарбоксилаза усиливаст кардиотоническое действие сердечных гликозидов
Оротовая кислота, калиевая соль	Стимулирует синтез нуклеиновых кислот, усиливает репаративные и регенеративные процессы в тканях; индуцирует синтез альбумина в печени, особенно в условиях длительной гипоксии	По 250–500 мг 2–3 раза в сутки за 1 ч до еды и через 4 ч после еды; детям препарат назначают из расчёта 10–20 мг/кг в сутки в 2–3 приёма	Применяют в составе комбинированной терапии заболеваний печени, жёлчных путей, дерматозов, алиментарной и алиментарно-инфекционной гипотрофий у детей; эффективен в период реконвалесценции, при повышенных физических нагрузках
Трифосаденин	При распаде АТФ на АДФ и неорганический фосфат высвобождается необходимая для организма энергия; препарат усиливает мозговое и коронарное кровообращение	В первые дни лечения назначают в/м по 10 мг 1 раз в сутки, затем по 10 мг 2 раза в сутки или по 20 мг 1 раз в сутки; курс лечения 30–40 инъекций, через 1–2 мес курс можно повторить	Применяют при мышечных дистрофиях и атониях, полиомиелите, рассеянном склерозе, пигментной дегенерации сетчатки, заболеваниях периферических сосудов, для купирования пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, при слабости родовой деятельности; не рекомендуют применять одновременно с сердечными гликозидами в высоких дозах

Окончание табл. 23-12

1	2	3	4
Янтарная кислота	Способствует улучшению энергетического обеспечения клеток головного мозга, миокарда, печени, почек; оказывает антигипоксическое и антиоксидантное действие; способствует стабилизации клеточных мембран	По 100–200 мг 1 раз в сутки после еды	Применяют в качестве общеукрепляющего средства, для ускорения восстановления после травм головного мозга и инсультов, при хронических интоксикациях и купировании острой алкогольной интоксикации, для профилактики сахарного диабета, повышения физической и умственной работоспособности
Фосфокреатин	Улучшает метаболизм мышечной ткани (в том числе миокарда), тормозит процесс деструкции мембраны ишемизированных кардиомиоцитов и миоцитов, стимулирует энергетический обмен	При остром инфаркте миокарда — в первые сутки 2–4 г в/в струйно с последующей капельной инфузией 8–16 г в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 2 ч, во 2–6-е сутки — по 2–4 г в/в капельно 2 раза в сутки. При хронической сердечной недостаточности — по 1–2 г в/в капельно ежедневно в течение 10–14 дней	Препарат применяют при остром инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда (в том числе в кардиохирургии), остром нарушении мозгового кровообращения, в спортивной медицине для профилактики развития синдрома перенапряжения
Тирилазад	Защищает от вторичного повреждения ткани, окружающие очаг субарахноидального кровоизлияния; оказывает антиоксидантное и цитопротекторное действие	По 175 мг/кг каждые 6 ч в течение 6–8 дней	Препарат применяют при субарахноидальном кровоизлиянии у мужчин, связанном с разрывом аневризмы сосуда головного мозга

Аденозина фосфат. Биологическая роль АМФ заключается в участии в регуляции углеводного обмена, активации в анаэробных условиях ряда ферментов цикла Кребса, усилении ресинтеза АТФ при одновременном торможении гликолиза. АМФ также входит в состав дыхательных коферментов НАД, НАДФ и ФАД, является предшественником АДФ и АТФ, в качестве пуринового нуклеотида непосредственно участвует в синтезе нуклеиновых кислот и белка, а также осуществляет энергетическое обеспечение (образование макроэргических соединений) и биологическую катализацию (в составе многих ферментов) этого процесса. Аденозина фосфат в организме метаболизируется до аденозина, вызывающего, в частности, расширение капилляров, улучшение микроциркуляции, ослабление гипоксических нарушений и увеличение синтеза АТФ. Однако при достаточном количестве внутриклеточного АТФ в клетке аденозина фосфат метаболизируется не до аденозина, а до инозинмонофосфата (см. Инозин). По совокупности свойств аденозина фосфат можно отнести к анаболическим веществам. В кардиологии препарат применяют для улучшения периферического кровообращения и микроциркуляции, нормализации метаболических процессов в миокарде. Назначают внутрь по 25–50 мг на приём (до 300 мг/сут) в течение 15–30 дней. Курсы лечения можно повторять через каждые 5–7 дней.

Инозин — нуклеотид, содержащий в качестве пуринового основания гипоксантин. В организме препарат расщепляется на рибозу и гипоксантин, реагирующий с пирофосфорилированной рибозой с образованием инозинмонофосфата. Не исключена возможность и прямого образования последнего из инозина путём его фосфорилирования. Инозинмонофосфат занимает особое место в процессе биосинтеза пуриновых нуклеотидов. Он служит предшественником адениловых и гуаниловых нуклеотидов. В крови образовавшийся из инозина гипоксантин проникает в эритроциты, повышает в них содержание 2,3-дифосфоглицерата, тем самым улучшая высвобождение кислорода из оксигемоглобина, что способствует оксигенации тканей. Метаболизируясь в печени до гипоксантина, инозин включается в энергетический пул как его субстрат, улучшая функцию гепатоцитов. Инозин, подобно аденозина фосфату, применяют в качестве корректора анаболических процессов при острых и хронических заболеваниях миокарда. Препарат назначают внутрь по 0,2–0,4 г 3 раза в сутки (часто в сочетании с калия оротатом), при необходимости вводят по 0,2–0,4 г в виде 2% раствора в/в медленно или капельно 1 раз в сутки.

Трифосаденин — сложный эфир аденозина и пирофосфорной кислоты. В организме препарат подвергается воздействию АТФазы. Образовавшиеся метаболиты далее биотрансформируются с образованием (в зависимости от активности соответствующих ферментных систем) аденозина (см. Аденозина фосфат) или инозинмонофосфата (см. Инозин). Более низкую эффективность трифосаденина по сравнению с аденозина фосфатом или инозином объясняют тем, что активных метаболитов при его введении образуется меньше в связи с более низкой дозой (20 мг). Повышение дозы увеличивает частоту побочных реакций. Трифосаденин (как и другие нуклеотиды) наиболее эффективен при сочетании с витаминными и коферментными препаратами. Его применяют при ИБС, астенических состояниях, вегетососудистой дистонии по 1–2 мл 1% раствора в/м в течение 2–4 недель.

Триметазидин поддерживает клеточный метаболизм в условиях ишемии, корригирует нарушения транспорта ионов, предупреждает действие свободных радикалов. Препарат уменьшает выраженность внутриклеточного ацидоза, вызванного гипоксией, нормализует содержание ионов кальция в клетках, значительно ослабляет процессы ПОЛ в клеточных мембранах. Триметазидин оказывает влияние лишь на клетки, вовлечённые в патологический процесс. В терапевтической концентрации препарат увеличивает компенсаторные возможности ишемизированного миокарда и уменьшает выход креатин фосфокиназы, уменьшает размеры некротизированной области и структурные изменения тканей, вызванные гипоксией. В отличие от других ЛС этой группы, в ряде многоцентровых контролируемых исследований установлена антиангинальная эффективность триметазидина при стабильной стенокардии напряжения. В начале лечения препарат назначают по 20 мг 2–3 раза в сутки. Побочные эффекты возникают очень редко и слабо выражены. Отсутствуют данные о несовместимости триметазидина с другими ЛС. Триметазидин не влияет на эффекты антикоагулянтов, сердечных гликозидов, диуретиков. Противопоказания — гиперчувствительность, беременность, период лактации.

Антиоксиданты

Наиболее интенсивно процессы свободнорадикального окисления происходят в фосфолипидах мембран клеток. Процессы ПОЛ в здоровом организме сбалансированы. Количество образующихся свободных радикалов увеличивается при любом патологическом процессе

прямо пропорционально тяжести состояния. Под влиянием различных повреждающих факторов происходит разобщение процессов окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания. Атомарный кислород утрачивает роль акцептора электронов в дыхательной цепи, снижается интенсивность образования АТФ и креатинфосфата в тканях. В результате нарушаются процессы энергообеспечения клеток, трансмембранного ионного тока, повышается проницаемость цитоплазматических и лизосомальных мембран, что, в частности, приводит к выходу ионов калия, лизосомальных ферментов в межклеточную жидкость, снижению порога деполяризации. Это способствует активации потенциалозависимых кальциевых каналов и поступлению ионов кальция внутрь клетки. Из-за недостатка АТФ нарушается работа кальциевого насоса. Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция приводит к увеличению активности протеаз, липаз (в частности фосфолипазы A_2, при участии которой из фосфолипидов мембраны высвобождаются свободные жирные кислоты, особенно арахидоновая). Интенсивность процессов ПОЛ оценивают, например, определением концентрации малонового диальдегида в плазме крови и мембранах клеток.

В организме существует мощная антиоксидантная система, например ферменты (каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы) и «ловушки радикалов» (витамины А, С, Е, глутатион, серосодержащие соединения, биогенные амины, незаменимые микроэлементы). Состояние клетки зависит от соотношения интенсивности процессов свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы (в здоровом организме эти процессы взаимно уравновешены).

Антиоксиданты — вещества различной химической природы, тормозящие или блокирующие процессы свободнорадикального окисления в организме человека.

Механизмы действия антиоксидантов следующие.

- Прямое взаимодействие со свободными радикалами кислорода.
- Связывание ионов железа и меди, катализирующих свободнорадикальные реакции.
- Изменение структуры клеточной мембраны (препятствие взаимодействию окислителей с субстратами).
- Повышение активности эндогенных антиоксидантных систем (глутатион редуктазы, каталазы).

В медицинской практике в качестве антиоксидантов наиболее часто используют витамины А, С и Е, а также препараты, содержащие фосфолипиды и микроэлементы (селен, цинк).

Витамины

- Витамин А препятствует окислению цистеина, чрезмерному ороговению эпителия, ингибирует фотохимические свободнорадикальные реакции, препятствует канцерогенному действию бензопирена за счёт торможения его микросомального окисления.
- Витамин С — ведущий компонент антиоксидантной системы организма, взаимодействующий с токоферолом и глутатионом. Эффект витамина С как антиоксиданта особенно выражен при поражениях лёгких (например, пневмониях, бронхиальной астме), протекающих с активацией свободнорадикального окисления.
- Витамин Е взаимодействует с пероксидными радикалами липидов, восстанавливает их до гидропероксидов, превращаясь в токоферолхинон, экскретируемый почками. Таким образом, он ингибирует процесс образования перекисей липидов в клеточных мембранах, сохраняя тем самым их целостность и функциональную активность. Витамин Е включается в биологические мембраны и образует в них комплекс с селеном и полиненасыщенными жирными кислотами, преимущественно арахидоновой. Сохраняя жирные кислоты в мембранах тромбоцитов, витамин Е препятствует образованию эндоперекисей (предшественников Пг) и поэтому оказывает антиагрегантное действие.

Антиоксидантной активностью обладают следующие микроэлементы: молибден, никель, вольфрам, цинк.

- Селен (табл. 23-13) — компонент глутатион пероксидазы, разрушающей образовавшиеся при ПОЛ эндоперекиси. Витамин Е и селен действуют на различные звенья этого процесса, поэтому при их сочетании дозу каждого можно снизить. Наиболее эффективны препараты, содержащие селен в виде комплекса с биологическими лигандами (природными носителями микроэлементов): селен на

Таблица 23-13. Суточная доза селена в зависимости от возраста

Возраст	Суточная потребность в селене, мкг
6 мес	10–40
6–12 мес	20–40
1–3 года	20–80
4–6 лет	30–100
7–15 лет	50–100
Старше 15 лет	50–100

дрожжах (например, триовит, виталюкс, витамакс) или гуминовых кислотах (гумет-Р) (табл. 23-14).

Таблица 23-14. Селенсодержащие препараты

Лекарственный препарат	Доза, мкг
Триовит	50 мкг
Гумет-Р	3,75 мг
Центрум	25
Поливит	10 мкг
Олигогал-Se	100* мкг
Витамакс	50 мкг

*Доза препарата, при курсовом приёме которой необходим контроль за содержанием селена в крови.

Антиоксидантными свойствами обладают также карнитин, таурин, карнозин, силибинин, эссенциале, аллопуринол, димефосфон, унитиол, церебролизин, биофлавоноиды.

- Карнитин нормализует жировой обмен, ограничивает окисление липидов, тормозит образование гидроперекисей жирных кислот и способствует тем самым сохранению целостности клеточных мембран.
- Таурин относят к β-аминокислотам. Механизм действия связан с вмешательством в активность ряда катионов. Таурин защищает лёгочную ткань от повреждения раздражающими веществами.
- Димефосфон повышает активность антиоксидантной системы крови, увеличивает активность окислительно-восстановительной системы глутатиона, препятствуя окислению его тиоловой группы.
- Унитиол. Сульфгидрильные группы, входящие в состав препарата, вступают в реакции окисления, тем самым предохраняя сульфгидрильные группы различных эндогенных веществ, например глутатиона. Препарат нашёл широкое применение в акушерстве и гинекологии, а также при лечении отравлений.
- Церебролизин снижает содержание лактата в тканях головного мозга, замедляет процесс образования высокореактивных форм свободных радикалов кислорода и снижает концентрацию продуктов ПОЛ клеточных мембран. Препарат обладает свойствами мембранного стабилизатора, способствует поддержанию гомеостаза кальция и уменьшает нейротоксическое действие повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (например, глутамата).

Режим дозирования вышеперечисленных антиоксидантов представлен в табл. 23-15.

Таблица 23-15. Режим дозирования антиоксидантов

ЛС	Суточная доза
Витамин А	33000–100000 МЕ
Витамин С	2 г
Витамин Е	0,1–0,3 г
Карнитин	1–4 г
Таурин	1–3 г
Димефосфон	120 мг/кг
Унитиол	250–500 мг/кг
Церебролизин	30–50 мл

Препараты железа

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Железо — незаменимый компонент гемоглобина, миоглобина, цитохромов, пероксидаз и каталаз. Комплекс железа и трансферрина связывается со специфическими рецепторами на мембранах пролиферирующих эритроидных клеток, и железо поступает внутрь клетки. При дефиците железа в организме образуются эритроциты с недостаточным содержанием гемоглобина, поэтому основное проявление недостатка железа — гипохромная анемия. Лечение препаратами железа приводит к постепенной регрессии клинических (например, слабости, быстрой утомляемости, головокружения, тахикардии, болезненности и сухости кожных покровов) и лабораторных симптомов.

Фармакокинетика препаратов железа для приёма внутрь

Всасывание железа в ЖКТ регулируется двумя механизмами.

- Физиологический механизм — быстро насыщаемый ферритиновый активный транспорт, обеспечивающий поступление небольшого количества железа, содержащегося в пище (до 3–4 мг/сут). Двухвалентный ион железа всасывается значительно лучше трёхвалентно-

го. Физиологическое всасывание железа происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки. Содержащийся в слизистой оболочке ЖКТ белок апоферритин связывает часть абсорбированного железа с образованием с ним комплеса — ферритина. После прохождения кишечного барьера железо в сыворотке крови связывается с трансферрином и поступает к различным тканям, где вновь высвобождается. В тканевых депо железо также находится в связанном состоянии (в виде ферритина или гемосидерина).

- Пассивная абсорбция за счёт простой диффузии по градиенту концентрации наблюдается при приёме железа в дозах, существенно превышающих его содержание в обычной пище. Она происходит на протяжении всего кишечника, однако интенсивность всасывания уменьшается по направлению к толстой кишке. Соляная кислота увеличивает всасывание молекулярного железа (переводит в ионизированную форму), существенно не влияет на абсорбцию лекарственного Fe^{2+}. Трёхвалентное железо под влиянием восстановителей (аминокислот, пептидов, фруктозы, аскорбиновой, янтарной кислот и др.) переходит в двухвалентное. α-Аминокислота серин способствует более эффективному всасыванию железа и его поступлению в системный кровоток.

Абсорбция Fe^{2+} зависит от дозы: по мере увеличения разовой дозы от 40 до 400 мг степень его всасывания снижается с 30–35% до 5–7%. Таким образом, приём Fe^{2+} в разовой дозе, превышающей 130–150 мг, и суточной более 400–450 мг не приводит к увеличению его поступления в организм. Максимальное количество Fe^{2+}, способное поступить в организм за сутки, составляет около 100 мг. Всасывание железа зависит также от степени его дефицита в организме: при гипохромной анемии всасывается 25–30% принятой внутрь дозы, при дефиците железа без анемии — 15–17%, при отсутствии дефицита железа — 3–7%. При назначении препаратов железа следует учитывать, что его всасывание снижено в течение 4–6 ч после приёма предшествующей дозы пропорционально её величине. Препараты железа лучше всасываются при приёме натощак.

Фармакокинетика препаратов железа для парентерального введения

Фармакокинетика препаратов железа для парентерального введения представлена в табл. 23-16.

Таблица 23-16. Препараты железа, применяемые для парентерального введения

ЛС	Фармакокинетические параметры
Фербитол	Железо-сорбитоловый комплекс; после внутримышечного введения в течение 12 ч всасывается до 85% дозы железа, 20–30% выводится почками в неизменённом виде. Полностью препарат выводится из организма в течение 20 дней
Феррум Лек	Для внутривенного введения применяют сахарат железа; препарат не выделяется почками и кишечником; для внутримышечного введения используют низкомолекулярный декстран железа; абсорбируется исключительно (как и другие декстраны) лимфатической системой
Ферковен	Препарат для внутривенного введения используется в виде сахарата железа; усваивается организмом на 90%. Около 10% введённого препарата выводится из организма почками

Для внутривенного введения применяют стабильный комплекс гидроксида железа (Fe^{3+}) и высокомолекулярного декстрана. Связь железа с декстраном отличается большой устойчивостью, поэтому ионизированное железо в плазму крови почти не поступает, и трансферрин практически не насыщается.

Для внутримышечного введения применяют комплекс железа гидроксида (Fe^{3+}) и частично ионизированного низкомолекулярного декстрана. Препарат медленно всасывается из мышечной ткани (в течение 72 ч всасывается около 50%, до 25% его остаётся в месте инъекции до 3 нед). После внутримышечного введения железо-сорбитолового комплекса (фербитол) за 12 ч всасывается до 85% препарата. 20–30% препарата выводится почками в неизменённом виде. Полностью препарат выводится за 20 дней.

Для внутривенного введения используют сахарат железа (феррум лек, ферковен). Организмом усваивается 90% железа. Около 10% введённого препарата выводится из организма почками.

После парентерального введения препаратов железа уже через 12–24 ч первые порции введённого Fe^{2+} обнаруживают в эритроцитах. Однако более значительная часть железа для синтеза гемоглобина поступает из ферритина, находящегося в депо в макрофагах печени, селёзенки и костного мозга.

Показания и режим дозирования

Показания — лечение и профилактика железодефицитных анемий (в том числе при кровопотерях, повышенной потребности в железе, например, в период беременности, лактации, на определённых стадиях лечения B_{12}-дефицитных анемий). Относительные показания для парентерального введения препаратов железа — непереносимость препаратов железа для перорального приёма (например, тяжёлое течение энтерита, язвенного колита, обострение язвенной болезни), нарушения всасывания препаратов железа для приёма внутрь (например, при длительной частой диарее, синдроме мальабсорбции), тяжёлые хронические кровотечения, истощение запасов железа в организме; анемия в III триместре беременности.

Минимальная суточная доза железа должна обеспечивать оптимальный суточный рост гемоглобина, учитывая неполное всасывание железа. См. также табл. 23-17.

Таблица 23-17. Применяемые дозы железа в зависимости от формы введения

Путь введения	Минимально эффективная суточная доза элементарного железа	Минимально эффективная суточная доза препарата	Максимально эффективная суточная доза элементарного железа	Максимально эффективная суточная доза препарата	Кратность введения, раз в сутки
Внутрь	20–30 мг	100 мг	75–100 мг	300–400 мг	3–4, при хорошей переносимости препарата большие суточные дозы делят на 6–8 приёмов
Парентерально	25 мг	0,5 мл	100 мг	2–5 мл	Ежедневно или 3 раза в неделю

В зависимости от массы тела, пола, конституции больного обычно в организм должно поступать не менее 20–30 мг Fe^{2+} в сутки, что может быть обеспечено суточной дозой Fe^{2+} 100 мг. При хорошей переносимости суточную дозу железа постепенно увеличивают, что особенно благоприятно при скорости эритропоэза выше средней (например, 3–3,5 г/л в сутки). В этом случае необходимо поступление в организм 75–100 мг Fe^{2+} в сутки (т.е. больному необходимо прини-

мать 300–400 мг Fe^{2+} при условии его хорошей переносимости). Если не всё всосавшееся Fe^{2+} идёт на эритропоэз, оставшаяся часть уже на начальных этапах откладывается в депо, что приводит к общему уменьшению длительности лечения. Увеличение дозы Fe^{2+} более 300–400 мг в сутки не имеет смысла, поскольку не приводит к дальнейшему увеличению абсорбции. Следовательно, минимально эффективная суточная доза Fe^{2+} для взрослого 100 мг Fe^{2+} (реже 60–80 мг), а максимальная 300–400 мг Fe^{2+}. В этом диапазоне суточных доз выбор режима дозирования определяет только индивидуальная переносимость. Суточную дозу делят на 3–4 приёма с интервалом между ними не менее 4 ч, а при разовой дозе 50 мг — не менее 6–8 ч. При невысокой переносимости препаратов железа большие суточные дозы делят на 6–8 приёмов. Иногда более частые приёмы меньших доз могут улучшить переносимость препаратов железа. Препараты железа назначают за 1 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды.

Общая продолжительность лечения препаратами железами для приёма внутрь составляет не менее 2–3 мес, а нередко и до 4–6 мес. После достижения содержания гемоглобина 120 г/л приём препаратов железа продолжают ещё не менее 1,5–2 мес. После нормализации содержания гемоглобина, особенно при плохой переносимости препаратов железа, дозу можно снизить до профилактической (30–60 мг Fe^{2+} в сутки). При продолжающихся потерях железа (например, обильные менструации) профилактический приём проводят в течение 6 мес и более после нормализации содержания гемоглобина.

Детям в возрасте до 6 лет предпочтительно назначать препарат в виде сиропа или капель для приёма внутрь.

Перед парентеральным введением препарата железа следует не менее чем за 2–3 дня прекратить приём пероральных препаратов железа. Не следует вводить более 100 мг железа в сутки (при превышении этого количества вследствие полного насыщения трансферрина не связанное с белком железо может оказать токсическое действие) и чаще 3 раз в неделю. Лучше (особенно при аллергии в анамнезе) повышать разовую дозу с 25 до 100 мг (ежедневно или через каждые несколько дней) до достижения суммарной расчётной дозы. В/в препарат вводят со скоростью, не превышающей 20–50 мг/мин (т.е. в течение 3–5, а лучше 8–10 мин), и только в условиях стационара. Категорически запрещено внутривенное введение препаратов, предназначенных для внутримышечных инъекций.

Общую дозу парентеральных препаратов железа, необходимую для данного пациента, рассчитывают по специальным номограммам и формулам, учитывающим массу тела и содержание гемоглобина в крови.

Побочные эффекты

Побочные эффекты препаратов железа для приёма внутрь

Недостаток препаратов железа, быстро всасывающихся из ЖКТ, — всасывание большого количества Fe^{2+} на участке ЖКТ небольшого протяжения. Железо пролонгированных препаратов даже при более высокой его суточной дозе оказывает меньше побочных эффектов. При средней суточной дозе железа 180–200 мг примерно у 10% больных возникают побочные эффекты, в связи с чем больные прекращают дальнейший приём. Наиболее часто возникают гиперемия кожи, тошнота, снижение аппетита вплоть до анорексии, запор (связывание Fe^{2+} с сероводородом — физиологическим стимулятором моторики кишечника), реже диарея, боли в эпигастральной области, кишечные колики, отрыжка. При увеличении дозы до 300 мг в сутки эти эффекты появляются у 25% пациентов; возможно также обострение язвенной болезни, энтерита, язвенного колита. Суточную дозу 400 мг хорошо переносят лишь отдельные пациенты. Настолько высокие дозы у детей могут привести к летальному исходу.

При появлении побочных эффектов тактику врача определяет их выраженность. При невыраженных побочных эффектах (диспептические расстройства) целесообразно снижение дозы или назначение препарата во время или сразу после еды; возможна также замена его на препарат, содержащий другую соль железа, или препарат пролонгированного действия. При побочных эффектах средней выраженности решают вопрос о целесообразности назначения препаратов железа парентерально. При выраженных побочных эффектах (когда присоединяются симптомы резорбтивного действия) лечение препаратами железа прекращают.

Следует отметить, что такие побочные эффекты, как запор, диарея, покраснение лица, тошнота, рвота, окрашивание мочи в тёмный цвет (образование сульфида железа при приёме больших доз препарата), учитывают только в случае их тяжести и большой продолжительности. Боли в животе, груди и горле (особенно при глотании), наличие в каловых массах крови могут быть связаны с наличием язвы или эрозии. Диарея, тошнота, боли в эпигастральной области, ки-

шечные колики, повторная рвота, иногда с кровью, — ранние признаки отравления железом.

При применении препаратов железа внутрь возможны окрашивание каловых масс и (реже) мочи в чёрный цвет (образование сульфида железа), ложноположительная реакция на скрытую кровь (гваяковая проба, при этом бензидиновая проба не меняется), ложноположительный ортотолуидиновый тест, почернение зубов (образование сульфида железа в полости рта, особенно при наличии кариеса). Длительное применение препаратов железа, особенно в больших дозах, влияет на ассимиляцию фосфора, что может вызвать у детей тяжёлый рахит. При назначении некоторых пролонгированных препаратов (ферро-градумет) в каловых массах возможно обнаружение пористого пластика. Длительный приём препаратов железа (при отсутствии показаний) может привести к развитию гемосидероза (организм не способен выводить избыток железа более 6 мес).

Побочные эффекты препаратов железа для парентерального введения

Различают общие (резорбтивные) и местные побочные эффекты. Скорость высвобождения ионизированного железа зависит от прочности его связи с носителем. Железо менее прочно связывается с сорбитолом, чем с декстраном, что и определяет меньшую вероятность развития побочных эффектов при внутривенном введении препаратов, содержащих декстран. Однако при внутримышечном применении более прочная связь способствует более медленному всасыванию железа из места инъекции. При внутримышечном введении возникают местная болезненность, инфильтраты, пигментация тканей в месте инъекции (сохраняется от нескольких месяцев до 2 лет).

Побочные действия по тяжести подразделяют на лёгкие (умеренная слабость, прилив крови к лицу, невыраженное головокружение, недомогание, лёгкая головная боль, умеренная тахикардия), среднетяжёлые (неприятные ощущения в мышцах, сильная боль в пояснице, тошнота, рвота, диарея, сильные слабость и головная боль, головокружение, озноб, лихорадка, слезотечение, повышенное потоотделение, крапивница, ангинозные боли) и тяжёлые (одышка, кашель, выраженные сжимающие боли в грудной клетке, тахикардия и потливость, анафилактический шок, острая сосудистая недостаточность; возможна энцефалопатия с судорожным синдромом).

Различают часто (у 5% и выше) и редко встречающиеся побочные действия. Частые: прилив крови к лицу, тошнота, головокружение,

незначительная головная боль, вялость, разбитость, неинтенсивные сдавливающие боли за грудиной, болезненность и инфильтраты в месте инъекции. Вероятность развития побочных эффектов существенно повышается при внутривенном введении препарата, особенно методом «тотальной дозы» (т.е. при введении всей лечебной дозы одной инфузией).

По времени возникновения различают ранние (в первые 10–30 мин после инъекции) и поздние (через 1–24 ч) побочные эффекты. К поздним побочным эффектам относят лихорадку, сыпь, болевые синдромы, артралгию, генерализованные лимфаденопатии, лейкоцитоз (вплоть до лейкемоидной реакции), гемолиз. Анафилактический шок и летальный исход встречают 1 раз на 4 млн инъекций. Высокие концентрации ионизированного железа в крови способствуют преципитации белка, снижению тонуса и увеличению проницаемости мелких сосудов, разрушению эритроцитов.

Выделение сорбитола железа со слюной может вызвать появление металлического привкуса во рту или утрату вкусовых ощущений на 2–3 ч. Препараты железа могут оказать нефротоксическое действие. Иногда развиваются лейкоцитурия, обострение инфекций мочевыводящих путей. Возможно снижение иммунного статуса (чаще у детей) с увеличением частоты бактериальных инфекций. Большие дозы декстрана железа могут обусловить ложное повышение содержания билирубина в сыворотке. При нарушении режима дозирования риск развития гемохроматоза выше при парентеральном назначении препаратов железа.

Симптомы передозировки препаратов железа

Ранние симптомы — боли в животе, диарея, рвота (в том числе с кровью), головокружение, слабость, затем развитие цианоза, нарушения сознания, симптомов гипервентиляции.

При незначительной передозировке препаратов железа необходимо сразу назначить диету, обогащённую молочными продуктами.

Специфическая терапия при тяжёлых отравлениях заключается в применении дефероксамина. При остром отравлении для связывания невсосавшегося железа в ЖКТ дефероксамин назначают перорально по 5–10 г (10–20 ампул), предварительно растворённых в воде. Для связывания всосавшегося железа дефероксамин вводят по 1–2 г каждые 3–12 ч в/м. При развитии шока препарат вводят в дозе 1 г в виде внутривенной инфузии. Дополнительно проводят симптоматическую терапию.

Противопоказания

Противопоказания — гипохромная анемия при нормальном или избыточном содержании железа в организме, нарушение утилизации уже находящегося в организме железа при нормальной или повышенной концентрации его в плазме крови. Парентеральное применение препаратов железа, кроме того, противопоказано при тяжёлой коронарной недостаточности, артериальной гипертензии, аллергических заболеваниях кожи, лёгких, а также при выраженной предрасположенности к ним; остром гломерулонефрите, активном пиелонефрите и гепатите; выраженных нарушениях функций печени и почек.

Лекарственное взаимодействие

После приёма ферментов поджелудочной железы всасывание железа угнетается в течение 1–2 ч, а после приёма антацидов, содержащих кальций, магний, алюминий, — в течение 3 ч. Железо образует с тетрациклинами плохо всасывающиеся хелатные соединения. При необходимости одновременного назначения препарат железа принимают после антибиотика тетрациклинового ряда (или ципрофлоксацина, ломефлоксацина) через интервал времени, необходимый для достижения C_{max} антибиотика в плазме крови. Так же поступают при употреблении продуктов питания с высоким содержанием ионов кальция. Лекарственное взаимодействие слабее у препаратов железа с кишечнорастворимым покрытием. Аскорбиновая, янтарная кислоты и их соли, лактоза, фруктоза, глюкоза, серосодержащие аминокислоты (цистеин, метионин), инозин при одновременном приёме с препаратами, содержащими Fe^{2+}, препятствуют его окислению в Fe^{3+} и увеличивают всасывание. Оптимальная доза аскорбиновой кислоты, обеспечивающая наибольшее всасывание, составляет 200 мг на каждые 30 мг Fe^{2+}. Алкоголь, особенно в высоких дозах и при длительном применении, увеличивает всасывание и накопление ионов железа в печени.

Хлорамфеникол ослабляет терапевтическое действие препаратов железа. Препараты железа для приёма внутрь не рекомендуют запивать чаем в связи с взаимодействием с танином и образованием плохо всасывающегося соединения. Хлеб, сырые зёрна злаковых растений, молоко и молочные продукты, мороженое, яйца, овощи, богатые оксалатами, снижают всасывание препаратов железа.

Сравнительная характеристика и выбор препаратов железа для приёма внутрь

Препараты железа можно разделить на монокомпонентные (содержат только соль железа) и комбинированные (в их состав входят соль железа и аскорбиновая или фолиевая кислота) препараты железа (табл. 23-18, 23-19, 23-20).

1. Монокомпонентные препараты железа.

- Содержащие Fe^{3+}: Fe^{3+} (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер).
- Содержащие Fe^{2+}: железа глюконат (ферронал), железа сульфат (гемофер пролангатум, актиферрин, ферро-градумет), железа фумарат (хеферол), железа хлорид (гемофер).

2. Препараты железа, содержащие железа сульфат и аскорбиновую кислоту: сорбифер дурулес, ферроплекс, тардиферон. Аскорбиновая кислота переводит трёхвалентное железо в двухвалентное, что способствует улучшению его всасывания.

3. Препараты железа, содержащие железо и фолиевую кислоту: железа (III) гидроксид полимальтозат + фолиевая кислота (мальтофер фол), железа сульфат + фолиевая кислота (гино-тардиферон), железа фумарат + фолиевая кислота (ферретаб комп).

В детском возрасте (особенно до 6 лет) предпочтительнее применение препаратов железа в виде сиропа (актиферрин), капель для приёма внутрь (гемофер).

Таблица 23-18. Содержание элементарного железа в пролонгированных препаратах железа для перорального приёма

Название препарата	Содержание элементарного железа, мг
Тардиферон	80
Ферро-градумет	105
Гемофер пролангатум	105

Таблица 23-19. Содержание железа в препаратах для перорального приёма

Название препарата	Соль, входящая в состав препарата	Содержание соли, мг	Содержание элементарного железа, мг
Актиферрин	Железа сульфат	113,85	34,5
Ферронал	Железа глюконат	300	50
Хеферол	Железа фумарат	350	100

Таблица 23-20. Показатели эффективности лечения препаратами железа

Срок лечения	Эффект
5–10 дней	Повышение мышечного тонуса, аппетита, уменьшение выраженности слабости, головокружения, улучшение самочувствия
3–7 дней	Начало ретикулоцитарной реакции
7–14 дней	Максимум ретикулоцитарной реакции
5–14 дней	Начало увеличения содержания гемоглобина (адекватные дозы Fe^{2+})
2–3 нед	Исчезновение имевшегося недержания мочи
3–4 нед	Достижение нижней границы нормы содержания гемоглобина (115–120 г/л)
5–6 нед	Достижение нижней границы нормы содержания гемоглобина на фоне низких доз Fe^{2+}
4–6 нед	Уменьшение выраженности меноррагий, глоссита, дисфагии, дистрофических изменений ногтей и волос и др.
2–3 мес	Полная нормализация концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и содержания Fe^{2+} в сыворотке крови
3–4 мес	Появление гемосидерина в костном мозге
4–6 мес	Нормализация запасов железа в организме, ферритина и трансферрина плазмы, абсорбции железа
5–6 мес	Нормализация желудочной секреции и структуры слизистой оболочки желудка (у части пациентов)

Оценка эффективности лечения

При лечении первого (манифестного) этапа железодефицитной анемии определение в крови количества эритроцитов и ретикулоцитов, содержания гемоглобина, цветного показателя проводят 1–2 раза в неделю. Эффективность лечения оценивают как удовлетворительную, если среднее увеличение содержания гемоглобина составляет 1–2 г/л в сутки, а эритроцитов — $0{,}04 \times 10^{12}$/л в сутки. Критерием излеченности на первом этапе считают достижение концентрации гемоглобина — 115–120 г/л.

При лечении латентного этапа железодефицитной анемии дополнительно контролируют концентрацию железа в сыворотке крови

(после перерыва продолжительностью 5–7 дней после приёма очередной дозы). О ликвидации этапа свидетельствует нормализация содержания сывороточного железа и достижение индивидуальной нормы гемоглобина и эритроцитов. Для выявления прелатентной фазы железодефицитной анемии необходимы более точные исследования, в частности десфераловый тест, определение ферритина радиоиммунным методом, определение степени абсорбции радиоактивного железа и др.

См. также табл. 23-20.

ГЛАВА 24 ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Иммунная система человека выполняет важную функцию по сохранению постоянства внутренней среды организма, осуществляемую путём распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы как эндогенных (например, клетки, поражённые вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки), так и экзогенных (в первую очередь патогенных микроорганизмов). Эта функция иммунной системы осуществляется с помощью факторов врождённого и приобретённого иммунитета. Первые представлены фагоцитирующими клетками (нейтрофилами, моноцитами, макрофагами), а также естественными киллерами (NK-клетками), вторые — иммунокомпентными клетками (Т- и В-лимфоцитами, NK-клетками и антигенпредставляющими клетками). Вследствие дефекта или нарушения деятельности одного или нескольких звеньев системы иммунобиологического надзора, обеспечивающих в норме эффективный иммунный ответ, развиваются заболевания иммунной системы: иммунодефицитные состояния, аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные процессы (не рассмотрены в данной главе), лечение которых осуществляют с помощью комплекса методов иммунотерапии, один из которых — применение иммунотропных препаратов.

Иммунотропные ЛС — препараты, оказывающие преимущественное (или селективное) действие на иммунную систему человека. Различают три основных группы иммунотропных ЛС: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты.

- Иммуномодуляторы — ЛС, восстанавливающие в терапевтических дозах патологически изменённые звенья иммунитета. Таким образом, действие иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунной системы.
- Иммуностимуляторы — ЛС, вызывающие активацию иммунитета.
- Иммунодепрессанты — ЛС, подавляющие активность иммунной системы.

В главе представлены ЛС, восстанавливающие иммунитет (иммуномодуляторы и иммуностимуляторы).

Классификация

По происхождению выделяют семь групп ЛС, обладающих иммуномодулирующими свойствами (табл. 24-1).

Таблица 24-1. Классификация иммуномодуляторов по происхождению

Группа	Подгруппа	Название препарата	Состав
1	2	3	4
Микробные	Естественные	Рибомунил	Рибосомы бактерий (4 вида), протеогликаны клеточной стенки *Klebsiella pneumoniae*
		Бронхомунал	Лизаты бактерий (8 видов)
		ИРС 19	Лизаты бактерий (19 видов)
	Полусинтетические	Ликопид	Глюкозаминил мурамил дипептид
Тимические	Естественные	Тактивин	Пептиды из тимуса крупного рогатого скота
		Тималин	То же
	Синтетические	Тимоген	Глютимил триптофан
		Имунофан	Арг-асп-лиз-вал-тир-арг
Костномозговые	Естественные	Миелопид	Комплекс из 5 пептидов
Цитокины	Естественные	Лейкинферон	Комплекс естественных цитокинов
		Суперлимф	То же
	Рекомбинантные	Ронколейкин	Интерлейкин 2
		Беталейкин	Интерлейкин-1β
		Молграмостим	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклеинат	Смесь нуклеиновых кислот из дрожжей
		Деринат	ДНК из молок осетровых рыб
	Синтетические	Полудан	Комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот

Окончание табл. 24-1

1	2	3	4
Растительные		Иммунал	Сок травы эхинацеи пурпурной
Химически чистые	Низкомолекулярные	Левамизол	Фенилимидотиазол
		Галавит	Производное фталгидрозида
		Гепон	Олигопептид из 14 аминокислот
		Глутоксим	Бис-(γ-L-глютамил)-L-цистеин-бис-глицин динатриевая соль
	Высокомолекулярные	Полиоксидоний	Производное полиэтиленпиперазина

Характеристика групп иммуномодуляторов

Иммуномодуляторы микробного происхождения можно условно подразделить на три поколения.

- Первым препаратом, разрешённым в начале 50-х годов в США и странах Европы для медицинского применения в качестве иммуностимулятора, была вакцина БЦЖ. Применение БЦЖ было направлено на активацию противоопухолевого иммунитета и лечение злокачественных заболеваний, однако препарат был эффективен лишь при раке мочевого пузыря при введении в полость пузыря. К микробным препаратам первого поколения можно также отнести пирогенал и продигиозан, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения. Эти препараты широко применяли в клинической практике для стимуляции противобактериального иммунитета, однако в настоящее время из-за высокой пирогенности и других побочных эффектов их назначают редко.
- К микробным препаратам второго поколения относятся лизаты (бронхомунал, бронховаксом, ИРС 19, имудон) и рибосомы бактерий (рибомунил) — возбудителей в основном респираторных инфекций (*K. pneumoniae, S. pneumoniae, S. pyogenes, H. influezae* и др.). Эти препараты оказывают специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее) действие. Для усиления

иммуностимулирующего действия одним из компонентов рибомунила служит пептидогликан клеточной стенки *K. pneumoniae*.

- Из различных клеточных компонентов БЦЖ наибольшей иммуностимулирующей активностью обладает минимальный компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий мурамил дипептид (вследствие высокой пирогенности в клинической практике не применяют). Аналог мурамила дипептида, не обладающий пирогенной активностью, — ликопид, его можно отнести к микробным препаратам третьего поколения. Ликопид содержит глюкозаминил мурамил и присоединённый к нему синтетический дипептид L-аланил-D-изоглютамин, входящие в состав пептидогликана всех известных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Тимические препараты

- Под руководством академика Р.В. Петрова из вилочковой железы (тимуса) и костного мозга были выделены иммунорегуляторные пептиды для создания ЛС, восстанавливающих клеточный и гуморальный иммунитет. Родоначальник тимических препаратов первого поколения в России — тактивин, представляющий собой комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. К препаратам, содержащим комплекс тимических пептидов, относят также тималин, тимоптин и другие, к экстрактам тимуса — вилозен. Преимуществом тактивина служит наличие в нём тимического гормона α_1-тимозина. Клиническая эффективность тимических препаратов первого поколения не вызывает сомнения, но их трудно стандартизовать, так как они представляют собой неразделённую смесь биологически активных пептидов.
- Тимические препараты второго и третьего поколений представляют собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса (α_1-тимозина и тимопоэтина) или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью. Имунофан — синтетический гексапептид (аналог участка 32-36 тимопоэтина). Дипептид, состоящий из триптофана и глутамина и входящий в состав тималина, стал основой для создания синтетического препарата тимогена, являющегося L-глутамил-L-триптофаном.

Препараты костномозгового происхождения (миелопептиды). Родоначальник этой группы препаратов — миелопид — комплекс биорегуляторных пептидных медиаторов (миелопептидов) с молекулярной массой 500–3000 Да, продуцируемых клетками костного мозга свиней. В состав миелопида входит 6 миелопептидов, каждый из ко-

торых влияет на различные звенья иммунной системы. Так, первый повышает функциональную активность Т-хелперов, второй подавляет пролиферацию злокачественных клеток и существенно снижает синтез в них токсических веществ, третий стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, четвёртый ускоряет созревание стволовых клеток.

Препараты цитокинов. Регуляцию иммунного ответа осуществляют цитокины, на основе которых создана большая группа как естественных, так и рекомбинантных иммуномодуляторов. К первой группе относят лейкинферон и суперлимф, ко второй — беталейкин, ронколейкин, молграмостим. Лейкинферон представляет собой комплекс цитокинов первой фазы иммунного ответа, получаемый *in vitro* при индукции лейкоцитарной массы здоровых доноров вакцинным штаммом вируса болезни Ньюкасла. Препарат содержит смесь лейкоцитарных α-ИФН, интерлейкины (ИЛ) 1, 6 и 8, фактор некроза опухолей и другие факторы. Суперлимф содержит ИЛ 1, 2, 6 и 8, фактор некроза опухолей и другие факторы и предназначен в первую очередь для местного применения. Это первый цитокиновый препарат для локальной иммунокоррекции. Ронколейкин — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ 2, одного из основных регуляторных цитокинов иммунной системы человека. Беталейкин — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ 1β, играющего важную роль в активации факторов врождённого иммунитета, развитии воспаления и первых этапах иммунного ответа.

Нуклеиновые кислоты. Натрия нуклеинат — первый лекарственный препарат, разрешённый к применению не только как стимулятор лейкопоэза, но и как иммуностимулятор. Кроме натрия нуклеината, в эту группу входят деринат, полудан, ридостин, а также (условно) инозин пранобекс (комплекс инозина с ацетиламидобензойной кислотой), метилурацил и инозин. Все препараты группы нуклеиновых кислот — сильные индукторы интерферона (ИФН). В то же время следует иметь в виду, что синтетические и естественные препараты нуклеиновых кислот, содержащие предшественники ДНК и РНК, индуцируют рост и размножение как эукариотических, так и прокариотических клеток (например, натрия нуклеинат способен стимулировать рост и размножение бактерий).

Препараты растительного происхождения. Для стимуляции иммунитета применяют, в частности, различные препараты эхинацеи пурпурной, например иммунал, эхинацин ликвидум, эхинацея-вилар. По мнению авторов, подобные препараты целесообразнее относить

к пищевым добавкам или адаптогенам типа корня женьшеня, элеутерококка и других, так как их иммуностимулирующее действие не селективное.

Химически чистые иммуномодуляторы. Эту группу ЛС можно подразделить на две подгруппы: низкомолекулярные и высокомолекулярные. К первым относят ряд известных ЛС, обладающих и иммунотропной активностью. Первый препарат этой группы (левамизол) оказывает противоглистное и иммуностимулирующее действия. Структурный аналог левамизола — дибазол, оказывающий иммуностимулирующее действие, что позволило рекомендовать его в качестве профилактического средства при гриппе и других респираторных инфекциях (однако сведения доказательной медицины об эффективности его применения отсутствуют). Перспективным считают создание ЛС, сочетающих антимикробные и иммуностимулирующие свойства. Некоторые антибиотики последнего поколения (например, спирамицин, рокситромицин) обладают способностью стимулировать фагоцитоз и индуцировать синтез некоторых цитокинов. Другое перспективное ЛС из подгруппы низкомолекулярных иммуномодуляторов — галавит, обладающий, помимо иммуномодулирующей, также выраженной противовоспалительной активностью. К подгруппе низкомолекулярных иммуномодуляторов относят синтетические олигопептиды гепон (обладает также противовирусными свойствами), глутоксим.

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам относят полиоксидоний, по химическому строению близкий к веществам природного происхождения (содержит N-оксидные группы). Препарат обладает иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротективным действиями.

Интерфероны и индукторы интерферонов (табл. 24-2). Их основное действие — противовирусное. Однако ИФН — иммунорегуляторные молекулы, влияющие на все клетки иммунной системы. Например, α-ИФН и фактор некроза опухолей, синтезируемые на первых

Таблица 24-2. Интерфероны и индукторы интерферонов

Группа	МНН	Состав
1	2	3
Интерфероны	Интерферон альфа	Лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека
	Интерферон альфа-2b	Рекомбинантный интерферон альфа-2b

Окончание табл. 24-2

1	2	3
	Интерферон альфа-2а	Рекомбинантный интерферон альфа-2а
	Интерферон бета-1b	Рекомбинантный интерферон бета-1b
Индукторы интерферонов	Тилорон	2,7-бис(этиламино)этоксифлуорена-9-дигидрохлорид
	Арбидол	Этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметилами-нометил-2-фенилметилиндол-3 карбоновой кислоты гидрохлорид
	Циклоферон	Соль акридонуксусной кислоты и N-метилглюкамина
	Неовир	2-(9-оксо,10-дигидроакридин-10-ил) ацетат натрия

этапах иммунного ответа, — активаторы NK-клеток, являющихся в свою очередь основным источником γ-ИФН задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами. Поэтому все ИФН и индукторы ИФН считаются противовирусными и иммуномодулирующими препаратами.

Иммуноглобулины (иммуноглобулин человеческий нормальный) обладают иммуномодулирующими свойствами, но в первую очередь их применяют для заместительной терапии. Они включены в группу жизненно необходимых ЛС.

Фармакологическое действие

При анализе фармакологического действия иммуномодуляторов необходимо учитывать, что иммунная система «работает» по системе весов, т.е. наличие груза на одной из чашек приводит в движение всю систему (Петров Р.В., 1987). Поэтому вне зависимости от исходной направленности под влиянием иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функцинальная активность всей иммунной системы в целом. Иммуномодулятор может оказывать избирательное действие на соответствующий компонент иммунитета, но конечный эффект всегда будет многогранным. Например, вещество X индуцирует образование лишь ИЛ 2, но последний усиливает пролиферацию Т-, В- и NK-клеток, повышает функциональную ак-

тивность макрофагов, NK-клеток, Т-киллеров и т.д. В связи с тем, что не выявлено цитокинов со строго специфическим действием, практически невозможно существование иммуномодулятора с абсолютно селективным конечным воздействием на иммунитет. Это положение позволяет сформулировать следующий принцип: любой иммуномодулятор, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), будет в той или иной степени оказывать действие и на все другие компоненты иммунной системы. Однако можно выделить ведущие направления фармакологического действия основных иммуномодуляторов, относящихся в соответствии с представленной классификацией к различным группам.

Иммуномодуляторы микробного происхождения. Основная мишень препаратов этой группы — фагоцитарные клетки. Иммуномодуляторы повышают функциональную активность фагоцитов: активируют фагоцитоз, синтез провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Следствием этого может быть активация образования АТ, Аг-специфических Т-хелперов и Т-киллеров. Наиболее полно изучено фармакологическое действие на иммунитет полусинтетического иммуномодулятора ликопида. Ликопид в первую очередь стимулирует функциональную активность макрофагов и моноцитов, а именно: поглощение и гибель микроорганизмов вследствие активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода, гибель чужеродных клеток (опухолевых и вирусинфицированных), экспрессию Аг HLA-DR и презентацию Аг клеткам иммунной системы, синтез цитокинов (ИЛ 1, колониестимулирующих факторов). Поэтому ликопид обладает антиинфекционным, противовоспалительным, репарационным, лейкопоэтическим, противоопухолевым (в эксперименте), детоксицирующим и гепатопротективным действиями.

Иммуномодуляторы тимического происхождения. Основная мишень препаратов этой группы —Т-лимфоциты, количество и функциональную активность которых при их снижении эти ЛС повышают.

- Тимоген увеличивает содержание циклических нуклеотидов (что приводит к стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые лимфоциты), нормализует иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4/CD8), стимулирует пролиферацию Т-клеток, вызванную Т-митогенами, и синтез соответствующих цитокинов. В результате тимоген активирует фак-

торы врождённого иммунитета (нейтрофилы, моноциты, макрофаги и NK-клетки).

- Имунофан восстанавливает синтез гормона вилочковой железы тимулина, ИЛ 2, иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), нормализует образование фактора некроза опухолей, активирует фагоцитоз, угнетает синтез IgE, повышает иммуногенность вакцин против клещевого энцефалита и гепатита А. Кроме того, имунофан усиливает антиоксидантную защиту организма путём стимуляции синтеза церулоплазмина и лактоферрина и активности каталазы. Имунофан нормализует ПОЛ, подавляет распад фосфолипидов в мембране клеток и образование арахидоновой кислоты и медиаторов воспаления.

Иммуномодуляторы костномозгового происхождения. Основная мишень действия миелопида — В-лимфоциты. При нарушении функций иммунной системы или гемопоэза миелопид повышает митотическую активность клеток костного мозга и образование зрелых В-лимфоцитов. При применении миелопида происходит усиление экспрессии пан-В-клеточных Аг, HLA-DR-антигенов, снижение экспрессии ранних В-клеточных маркёров, увеличивается образование зрелых Т-лимфоцитов, повышается функциональная активность фагоцитарных клеток. Следовательно, миелопид вызывает повышение количества Т-, В-клеток и фагоцитов в периферической крови, стимулирует гуморальный иммунитет. В эксперименте препарат восстанавливает образование АТ у животных, подвергнутых облучению, воздействию цитостатиков и антибиотиков.

Препараты цитокинов. Отечественные препараты беталейкин и ронколейкин, содержащие в своём составе только один цитокин, как и комплексные по цитокиновому составу естественные препараты лейкинферон и суперлимф, обладают плейотропным (греч. *pleion* — более многочисленный + *tropos* — направление) действием на организм человека.

- Лейкинферон и суперлимф действуют на клетки, участвующие в воспалении, процессах регенерации и иммунном ответе. Суперлимф оказывает преимущественное действие на нейтрофилы, моноциты, макрофаги и NK-клетки. Препарат регулирует миграцию фагоцитов в воспалительный очаг, усиливает поглощение лейкоцитами бактерий и их внутриклеточную гибель, повышает цитотоксические свойства макрофагов, оказывая тем самым в эксперименте противоопухолевый эффект. Стимулируя синтез моноцитами и макрофагами ИЛ 1 и фактора некроза опухолей, суперлимф активирует механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета. Он также

регулирует синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и пародонта, стимулирует процессы регенерации и предупреждает образование грубых рубцов. Суперлимф обладает антиоксидантной активностью, а также прямым противовирусным и антибактериальным действием, что предположительно связано с наличием в его составе дефензинов, кателицидинов и других бактерицидных веществ первичных и вторичных гранул лейкоцитов.

- Основное действие беталейкина — стимуляция лейкопоэза при лейкопении, обусловленной применением цитостатиков или воздействием ионизирующего облучения, что связано с повышением образования колониестимулирующих факторов. Беталейкин оказывает иммуностимулирующее действие, повышая функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, образование ИФН-γ, ИЛ 2, колониестимулирующих факторов и других цитокинов, экспрессию рецепторов ИЛ 2, пролиферацию лимфоцитов и функциональную активность NK-клеток.
- Основное свойство ронколейкина — стимуляция пролиферации Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, содержащих рецептор CD25. На другие клетки иммунной системы ронколейкин действует опосредованно через цитокины, синтезируемые клетками-мишенями, что проявляется в активации CD4 Т-хелперов, синтезирующих ИФН-γ, цитотоксической функции CD8 Т-киллеров, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, синтеза Ig, повышении функциональной активности моноцитов, количества эозинофилов и тромбоцитов.

Нуклеиновые кислоты. Основной фармакологический эффект нуклеиновых кислот — стимуляция лейкопоэза, процессов регенерации и репарации, функциональный активности практически всех клеток иммунной системы. Препараты этой группы стимулируют фагоцитоз, повышают функциональную активность Т-хелперов и Т-киллеров, пролиферацию В-клеток и синтез АТ. Они также обладают антиоксидантными свойствами, поэтому ослабляют токсические эффекты лучевой и химиотерапии.

Химически чистые иммуномодуляторы

- Галавит оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действия. Основные фармакологические эффекты препарата обусловлены влиянием на функциональную активность макрофагов. При гиперактивации этих клеток галавит обратимо ингибирует образование ими провоспалительных цитокинов. Он стимулирует фа-

гоцитоз, что приводит к повышению неспецифической устойчивости организма к инфекциям. При ослаблении цитотоксических свойств естественных киллеров препарат восстанавливает их до нормальных значений.

- Гепон оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действия, что проявляется в мобилизации и активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда, повышении резистентности организма к бактериям, грибам и вирусам, индукции синтеза α- и β-ИФН, подавлении репликации вирусов в клетке, торможении образования провоспалительных цитокинов, стимуляции синтеза АТ к Аг инфекционной природы. Перечисленные эффекты гепона особенно выражены у ВИЧ-инфицированных больных, у которых препарат увеличивает содержание CD4 Т-лимфоцитов и NK-клеток в периферической крови, повышает функциональную активность CD8 Т-киллеров, играющих важную роль в защите организма от вирусной инфекции, повышает синтез АТ к ВИЧ и возбудителям оппортунистических инфекций.
- Полиоксидоний обладает иммуномодулирующими, антиоксидантными, детоксицирующими и мембранопротективными свойствами.
  - Иммуномодулирующее действие препарата заключается в повышении фагоцитарной активности нейтрофилов в отношении *Staphylococcus aureus* (в том числе у больных хронической гранулематозной болезнью), нормализации образования провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови, повышении цитотоксической активности NK-клеток (особенно при её снижении), активации резидентных макрофагов ретикуло-эндотелиальной системы, что приводит к ускорению элиминации из организма чужеродных частиц, повышении синтеза АТ.
  - Детоксицирующие свойства полиоксидония проявляются в его способности снижать в крови концентрацию токсических веществ, например, при ожоговой болезни, остром панкреонекрозе. Это действие связано с высокой молекулярной массой вещества и наличием большого количества активных групп, что способствует адсорбции циркулирующих в крови токсических веществ.
  - Антиоксидантные свойства полиоксидония проявляются в захвате активных форм кислорода, торможении процессов ПОЛ.

– Мембранопротективные свойства полиоксидония проявляются в защите клеток от повреждающего действия ряда токсических веществ.

Клиническое применение

Применение иммуномодуляторов показано при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, иммунодефицитах, а также инфекционных заболеваниях и для иммунореабилитации.

- При аллергических заболеваниях целесообразно назначать иммуномодуляторы при наличии сопутствующих признаков вторичного иммунодефицита, например при атопическом дерматите с пиодермией, бронхиальной астме с хроническим обструктивным бронхитом. Применение иммуномодуляторов способствует ликвидации у больного с аллергическим заболеванием очага инфекции (однако иммуномодулирующая терапия не является этиотропной), что может существенно ослабить проявления основного заболевания. В связи с тем, что при аллергических заболеваниях происходит активация Th2-клеток, наиболее целесообразно назначение препаратов, снижающих активность Th2- и повышающих активность Th1-клеток, однако таких препаратов в настоящее время не существует.
- При аутоиммунных заболеваниях в настоящее время для подавления аутоиммунного воспалительного процесса в качестве патогенетической и симптоматической терапии применяют иммунодепрессанты, вызывающие быстрый клинический эффект. Однако, например, применение гормональных препаратов при рассеянном склерозе, являющемся Th1-опосредованным заболеванием, эффективно, но оно не увеличивает длительности ремиссии — важного показателя эффективности терапии. В связи с тем, что при многих аутоиммунных заболеваниях нарушено соотношение Th1- и Th2-клеток, а в настоящее время отсутствуют препараты, разрешённые к медицинскому применению при аутоиммунных заболеваниях и способные изменять баланс этих клеток, основанием для применения иммуномодуляторов при аутоиммунных процессах служат инфекционные болезни, осложняющие течение основного заболевания.
- Повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям — основное проявление первичных и вторичных иммунодефицитов. При первичных иммунодефицитах, связанных с дефектами генети-

ческой программы иммунокомпетентных клеток, применение иммуномодуляторов для повышения антиинфекционной защиты может дать хороший клинический результат. Например, существенное улучшение клинического состояния и показателей иммунного статуса отмечают у больных со снижением содержания всех классов иммуноглобулинов (общая вариабельная иммунологическая недостаточность) при лечении их иммуномодулирующими препаратами, активирующими фагоцитоз, в частности, полиоксидонием. В основном же иммуномодуляторы применяют при вторичных иммунодефицитах, проявляющихся рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными заболеваниями. Поэтому при наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса можно назначать иммуномодуляторы, даже если иммунологическое обследование не выявило существенных отклонений в иммунном статусе. По мнению авторов, во всех случаях применения противомикробных средств при наличии признаков вторичного иммунодефицита показано назначение и иммуномодуляторов. Таким образом, основное показание для назначения иммуномодулятора — хронический инфекционно-воспалительный процесс, трудно поддающийся адекватному противомикробному лечению.

- При хронических инфекциях иммуномодуляторы следует назначать не после или перед лечением антибиотиками или противовирусными препаратами, а одновременно с ними. В этом случае по возбудителю наносят «двойной удар»: прямое воздействие и косвенное (повышение функциональной активности клеток иммунной системы, что приводит к более эффективной элиминации возбудителя из организма). Предпочтительнее назначение антибиотиков, оказывающих стимулирующее влияние на иммунитет.
- Назначение иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях, как правило, не рекомендовано, так как они могут усугубить течение заболевания. Например, при вирусной инфекции активация Т-киллеров может иметь тяжёлые последствия (вплоть до смертельного исхода) вследствие массивного разрушения клеток, инфицированных вирусом. Это следует учитывать при назначении тимических или бактериальных препаратов, являющихся мощными индукторами провоспалительных цитокинов. Применение иммуномодуляторов при острых инфекционных процессах, особенно бронхов и лёгких, может быть оправдано у иммунологически компрометированных больных, например, относящихся к группе часто и длительно болеющих. Иммуномодуляторы в этих

случаях применяют для предупреждения развития постинфекционных осложнений. Вследствие наличия у полиоксидония детоксицирующих и антиоксидантных свойств возможно его применение при острых инфекционных заболеваниях. По мнению авторов, и другие иммуномодуляторы с антиоксидантными и детоксицирующими свойствами можно назначать при острых инфекционных процессах у иммунологически компрометированных людей.

- Иммунореабилитация — комплекс медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий, направленных на восстановление функциональной активности иммунной системы. Это понятие было впервые сформулировано академиком Р.В. Петровым. По мнению авторов, с этой целью иммуномодуляторы можно применять как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими общеукрепляющими средствами у больных с осложнениями (бронхит, ларингит, трахеит и др.) после перенесённого острого инфекционного заболевания; часто и длительно болеющих людей перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, онкологических больных для улучшения качества жизни. Иммуномодуляторы (например, полиоксидоний) в виде монотерапии применяют для иммунореабилитации онкологических больных.

Общие принципы применения иммуномодуляторов у больных с недостаточностью антиинфекционной защиты.

1. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопротозойными или противовирусными средствами.

2. Целесообразно назначение иммуномодуляторов с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства.

3. Иммуномодуляторы, стимулирующие фагоцитоз, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунитета, то есть основанием для назначения препарата служит клиническая картина заболевания.

4. Применение иммуномодуляторов целесообразно (по возможности) проводить при иммунологическом мониторинге независимо от наличия изменений в иммунной системе.

5. Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий.

6. Выявление признаков иммунодефицита при иммунологическом обследовании при отсутствии клинических проявлений не служит абсолютным показанием для назначения иммуномодуляторов.

ГЛАВА 25 ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление — один из патологических процессов, характерный для большинства заболеваний. Несмотря на то, что с общебиологической точки зрения воспаление — защитно-приспособительная реакция, в клинической практике его рассматривают как патологический процесс.

Противовоспалительные препараты — группа ЛС, применяемых для лечения заболеваний, характеризующихся воспалительным процессом. В зависимости от химического строения и особенностей механизма действия противовоспалительные средства разделяют на следующие группы.

1. Стероидные противовоспалительные препараты, описаны в главе «Гормональные препараты».

2. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

3. Базисные, медленно действующие противовоспалительные средства.

В данной главе также представлена клиническая фармакология парацетамола, не относящегося к противовоспалительным ЛС, но обладающего обезболивающим и жаропонижающим действиями.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

НПВС в большинстве своём — производные слабых органических кислот, поэтому они вызывают сходные фармакологические эффекты.

Классификация современных НПВС по химической структуре представлена в табл. 25-1.

Клиническое значение имеет классификация НПВС, основанная на их селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ), представленная в табл. 25-2.

Таблица 25-1. Классификация НПВС по химической структуре

Карбоновые кислоты				Энолиновые кислоты		Коксибы	производные других химических соединений
производные салициловой кислоты	производные уксусной кислоты	производные пропионовой кислоты	производные никотиновой кислоты	пиразолоны	оксикамы		
Ацетилсалициловая кислота Салициламид	Ацеклофенак Диклофенак Индометацин Кеторолак	Ибупрофен Флурбипрофен Напроксен Кетопрофен	Нифлумовая кислота	Метамизол натрия Фенилбутазон	Лорноксикам Пироксикам Теноксикам Мелоксикам	Целекоксиб Рофекоксиб	Набуметон Нимесулид

Таблица 25-2. Классификация НПВС по их селективности в отношении ЦОГ 1 и ЦОГ 2

Неселективные ингибиторы ЦОГ	*Селективные ингибиторы ЦОГ 1*	*Селективные ингибиторы ЦОГ 2*
Большинство НПВС	Ацетилсалициловая кислота в малых дозах	Целекоксиб Рофекоксиб Мелоксикам Нимесулид

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Основные фармакодинамические эффекты НПВС — противовоспалительный, аналгезирующий и жаропонижающий.

Ключевой элемент механизма действия НПВС — угнетение синтеза простагландинов, обусловленное торможением активности ЦОГ, основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты.

- Арахидоновая кислота, образующаяся из мембранных фосфолипидов при участии фосфолипазы A_2, — источник как медиаторов воспаления (провоспалительных Пг и ЛТ), так и ряда БАВ, участвующих в физиологических процессах организма (простациклина,

тромбоксана A_2, гастропротективных Пг и др.). Метаболизм арахидоновой кислоты происходит двумя путями (рис. 25-1): циклооксигеназным (образование Пг, в том числе простациклина и тромбоксана A_2 при участии ЦОГ) и липооксигеназным (образование ЛТ при участии липооксигеназы).

- Простагландины считают основными медиаторами воспаления, так как они сенсибилизируют ноцицепторы к медиаторам воспаления (гистамину, брадикинину), а также понижают порог болевой чувствительности; повышают чувствительность сосудистой стенки к медиаторам воспаления (например, гистамину, серотонину), что приводит к локальному расширению сосудов (покраснению кожи) и увеличению сосудистой проницаемости (отёку); повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию вторичных пирогенных веществ (ИЛ 1 и др.), синтезированных под влиянием микроорганизмов и их токсинов.

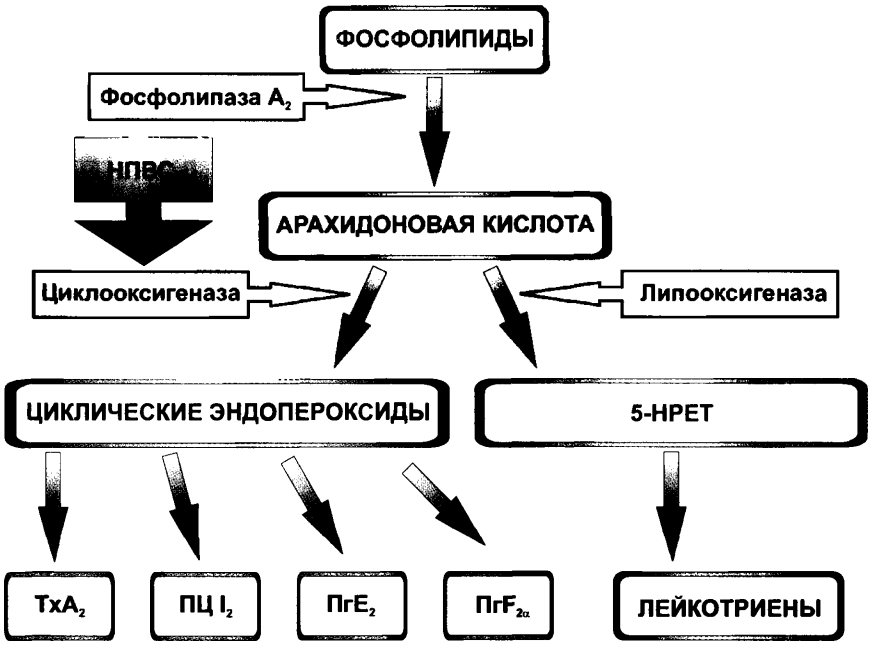

Рис. 25-1. Схема метаболизма простаноидов. TxA_2 — тромбоксан A_2, $ПЦI_2$ — простациклин I_2, $ПгE_2$ — простагландин E_2, $ПгF_{2\alpha}$ — простагландин $F_{2\alpha}$, 5-HPET — 5-гидроксипероксиэйкозотетраеновая кислота.

В организме обнаружены как минимум два изофермента ЦОГ — ЦОГ 1 и ЦОГ 2 (табл. 25-3).

Таблица 25-3. Сравнительная характеристика ЦОГ 1 и ЦОГ 2 (по *De Witt D.* и соавт., 1993)

Параметры	ЦОГ 1	ЦОГ 2
Регуляция	Общая	Локальная
Молекулярная масса	70 кДа	70 кДа
Ген	22 кб (11 экзонов)	8,3 кб (10 экзонов)
Выраженность экспрессии	Увеличение в 2–4 раза	Увеличение в 8–10 раз
Тканевая экспрессия	Тромбоциты, эндотелиальные клетки сосудов, желудок, почки и другие ткани	Предстательная железа, головной мозг, активированные моноциты, синовиоциты, фибробласты
Эффект глюкокортикоидов	Отсутствует	Выраженное подавление экспрессии
Предполагаемая роль	Синтез простаноидов (простагландинов, простациклина I_2, тромбоксана A_2), регулирующих физиологические функции организма	Синтез провоспалительных простагландинов

- ЦОГ 1 экспрессируется в нормальных условиях и ответственна за синтез простаноидов (Пг, простациклина, тромбоксана A_2), участвующих в регуляции физиологических функций организма (гастропротекции, агрегации тромбоцитов, состояния почечного кровотока, тонуса матки, сперматогенеза и др.).
- ЦОГ 2 — индуцированная изоформа ЦОГ, участвующая в синтезе провоспалительных Пг. Экспрессию гена ЦОГ 2 стимулируют в мигрирующих и других клетках медиаторы воспаления — цитокины.

Анальгетический, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты НПВС обусловлены ингибированием ЦОГ 2, тогда как побочные действия (ульцерогенное, развитие геморрагического синдрома, бронхоспазма и др.) обусловлены ингибированием ЦОГ 1.

Трёхмерные структуры ЦОГ 1 и ЦОГ 2 сходны, ЦОГ 2 содержит гидрофильный и гидрофобный каналы, а ЦОГ 1 — лишь гидрофобный. ЛС с высокой селективностью в отношении ЦОГ 2 гидро-

фильным отделом молекулы связываются с гидрофильным каналом фермента, а гидрофобным — с гидрофобным. Большинство других НПВС, взаимодействуя лишь с гидрофобным каналом, ингибируют как ЦОГ 2, так и ЦОГ 1.

Другие механизмы противовоспалительного действия НПВС следующие.

- НПВС проникают в фосфолипидный бислой мембран иммунокомпетентных клеток и предотвращают клеточную активацию на ранних стадиях воспаления.
- НПВС увеличивают содержание внутриклеточного Ca^{2+} в Т-лимфоцитах, способствующего их пролиферации и синтезу ИЛ 2.
- НПВС ингибируют активацию нейтрофилов, воздействуя на G-белок.

По убыванию противовоспалительной активности НПВС располагаются в следующем порядке: индометацин > флурбипрофен > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > фенилбутазон > ибупрофен > метамизол натрия > ацетилсалициловая кислота.

Аналгезирующее действие более выражено, чем противовоспалительное, у препаратов, растворы которых имеют нейтральный pH, поэтому они меньше накапливаются в очаге воспаления, быстрее проникают через ГЭБ и подавляют в ЦНС циклооксигеназы 1 и 2, влияя на таламические центры болевой чувствительности. Аналгезирующее действие НПВС также связано с уменьшением экссудации и ослаблением механического давления на болевые рецепторы в тканях, а также с предупреждением развития гипералгезии.

Торможение агрегации тромбоцитов связано с ингибированием синтеза тромбоксана A_2. От характера и выраженности этого эффекта зависят индивидуальные особенности НПВС. Так, ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует ЦОГ 1 в тромбоцитах, поэтому при однократном приёме препарата клинически значимое снижение тромбоцитарной агрегации продолжается 48 ч и более, что значительно превышает время выведения препарата из организма. Восстановление агрегационной способности происходит после образования новых тромбоцитов. Однако большинство других НПВС вызывает обратимое ингибирование фермента, поэтому по мере снижения их концентрации в крови агрегационная способность циркулирующих в сосудистом русле тромбоцитов восстанавливается.

Умеренное десенсибилизирующее действие связано со следующими механизмами.

- Ингибирование синтеза Пг в очаге воспаления и лейкоцитах, что снижает хемотаксическую активность моноцитов.

- Снижение образования гидрогептанотриеновой кислоты, что уменьшает хемотаксическую активность Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных нейтрофилов в очаге воспаления.
- Торможение бласттрансформации лимфоцитов вследствие блокирования образования Пг.

Десенсибилизирующее действие наиболее выражено у индометацина, диклофенака и ацетилсалициловой кислоты.

Фармакокинетика

Все НПВС обладают достаточно высокой степенью абсорбции и биодоступности при приёме внутрь (табл. 25-4).

Таблица 25-4. Показатели фармакокинетики НПВС

МНН	Доза, г/сут	Абсорбция	Биодоступность	Метаболизм	$T_{1/2}$, ч	Элиминация
1	2	3	4	5	6	7
Ацетилсалициловая кислота	3–4	80% преимущественно в верхних отделах тонкой кишки. Зависит от pH среды	Зависит от абсорбции, обычно около 70% препарата	В течение первого часа метаболизируется 90% препарата	0,5	80% через почки (10–60% в неизменённом виде), 20% через ЖКТ и лёгкие
Фенилбутазон	0,6	Около 90%	85–90%, снижается при длительном приёме	95% метаболизируется в печени	24	70% через почки (5% в неизменённом виде), 30% через ЖКТ в виде метаболитов
Индометацин	0,1–0,15	100%	96–98% при пероральном приёме, 85% — при ректальном	80% метаболизируется в печени	4–9	70% через почки (20% в неизменённом виде), 30% через ЖКТ в виде метаболитов

Окончание табл. 25-4

1	2	3	4	5	6	7
Ибупрофен	0,6–1,2	95–100%, пища замедляет скорость всасывания	95–100%	90% метаболизируется в печени	2–3	80% через почки (10% в неизменённом виде), 20% через ЖКТ в виде метаболитов
Напроксен	0,5–1,0	100%	100%	90% метаболизируется в печени	12–15	98% через почки (10% в неизменённом виде), 2% через ЖКТ
Диклофенак	0,1	Около 100%	60–79%	99% метаболизируется в печени	1,5–3,5	75% через почки (1% в неизменённом виде), 25% через ЖКТ
Пироксикам	0,02–0,03	Около 100%	Около 100%	95% метаболизируется в печени	Около 40	100% через почки (5% в неизменённом виде)

$T_{1/2}$ большинства НПВС составляет 2–4 ч. Более длительный $T_{1/2}$ некоторых препаратов, например фенилбутазона и пироксикама, позволяет назначать их 1–2 раза в сутки. Все НПВС, за исключением ацетилсалициловой кислоты, в значительной степени (90–99%) связываются с белками плазмы крови, что также определяет возможность их взаимодействия с другими ЛС и может привести к повышению концентрации свободных фракций препаратов в плазме крови.

НПВС метаболизируются, как правило, в печени, метаболиты экскретируются почками.

Продукты биотрансформации подавляющего большинства НПВС не обладают фармакологической активностью.

Фармакокинетику НПВС описывают двухкамерной моделью, где вторая камера — ткани и синовиальная жидкость. Терапевтический

эффект НПВС при заболеваниях суставов в определённой степени связывают со скоростью и степенью их накопления в синовиальной жидкости. Содержание НПВС в суставной жидкости возрастает постепенно; после прекращения приёма препарата в суставе он сохраняется значительно дольше, чем в крови. Прямой корреляции между концентрациями препаратов в крови и синовиальной жидкости не обнаружено.

Некоторые НПВС (индометацин, ибупрофен, напроксен) элиминируются из организма на 10–20% в неизменённом виде, в связи с чем состояние выделительной функции почек может существенно изменять их концентрацию в крови и влиять на клинический эффект. Скорость выведения НПВС зависит от дозы препарата и pH мочи. В связи с тем, что многие препараты этой группы — слабые органические кислоты, они быстрее выводятся при щелочной реакции мочи, чем при кислой.

Показания

В качестве патогенетического средства НПВС показаны при воспалении мягких тканей, опорно-двигательного аппарата, после операций и травм, при неспецифических поражениях миокарда, паренхиматозных органов, аднексите, проктите и др. НПВС также широко применяют для симптоматической терапии болевого синдрома различного генеза, а также при лихорадочных состояниях.

Побочные эффекты и противопоказания

Наиболее часто побочные эффекты НПВС развиваются со стороны ЖКТ — гастропатии и желудочно-кишечные расстройства.

- При гастропатии, вызванной НПВС, нередко отсутствуют клинические проявления поражения желудка. Первым проявлением гастропатии может быть желудочно-кишечное кровотечение или перфорация.
- Желудочно-кишечные расстройства проявляются функциональными нарушениями (тошнотой, рвотой, болями в эпигастральной области, метеоризмом, запорами, диареей), эрозивно-язвенными поражениями желудка и кишечника. Действие НПВС на ЖКТ связано с ингибированием ЦОГ 1 в слизистой оболочке. В результате прекращается синтез гастропротективных Пг, что приводит к уменьшению синтеза слизи, повышению кислотности желудочного содержимого и увеличению проницаемости клеточных мембран. Наи-

более часто эти нежелательные лекарственные реакции отмечают у пациентов из групп риска: длительно принимающих НПВС, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе (риск развития осложнений повышается в 14–17 раз), в возрасте старше 60 лет, у принимающих большие дозы НПВС или одновременно получающих лечение глюкокортикоидами или антикоагулянтами, при наличии тяжёлых сопутствующих заболеваниий (например, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета), при злоупотреблении алкоголем. В ряде исследований показано, что частота эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений не зависит от лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты (в том числе быстрорастворимых, «забуференных», кишечнорастворимых таблеток), что, вероятно, связано с тем, что желудочно-кишечные расстройства при применении НПВС связаны не с их местным действием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, а с системным действием.

Антиагрегантное действие НПВС также способствует возникновению желудочно-кишечных кровотечений. При применении этих ЛС могут возникнуть и другие проявления геморрагического синдрома.

Бронхоспазм при применении НПВС наиболее часто развивается у больных с аспириновым вариантом бронхиальной астмы и связан с блокадой ЦОГ 1 в бронхах (в результате преобладания липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты увеличивается образование ЛТ, оказывающих бронхоспастическое действие).

Несмотря на то, что селективные ингибиторы ЦОГ 2 отличаются большей безопасностью, они могут вызвать ОПН, торможение заживления язв желудка, обратимое бесплодие.

Опасный побочный эффект производных пиразолона — гематотоксичность. Актуальность этой проблемы в России обусловлена широким применением метамизола натрия. Более чем в 30 странах применение метамизола натрия резко ограничено или запрещено, что связано с результатами Международного исследования по агранулоцитозу, выявившими, что при применении метамизола натрия риск развития агранулоцитоза возрастает в 16 раз. Агранулоцитоз — прогностически неблагоприятный побочный эффект терапии производными пирозалона, так как у 30–40% пациентов приводит к летальному исходу от вторичных инфекций.

Редкое, но прогностически неблагоприятное (летальность может достигать 50%) осложнение применения ацетилсалициловой кисло-

ты — синдром Рея (остро развивающаяся тяжёлая энцефалопатия в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек). Развитие этого синдрома связано с применением ацетилсалициловой кислоты, как правило, при вирусных инфекциях (например, гриппе, ветряной оспе). Обычно синдром Рея развивается у детей (наиболее часто в возрасте 6 лет).

Нарушение функций почек может быть обусловлено как ингибирующим влиянием НПВС на синтез сосудорасширяющих Пг, так и их нефротоксическим действием (прямым или иммунным). Факторы риска развития почечных осложнений — сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (особенно симптоматические формы, связанные с нарушением функций почек), ХПН, избыточная масса тела. В первые недели приёма НПВС может усугубиться ХПН, что связано с замедлением клубочковой фильтрации. Степень нарушения функций почек варьирует от незначительного повышения уровня креатинина в крови до анурии. Фенилбутазон, метамизол натрия, индометацин, ибупрофен и напроксен могут вызвать интерстициальную нефропатию с нефротическим синдромом или без него. В отличие от функциональной почечной недостаточности, органическое поражение почек развивается при длительном приёме НПВС (3–6 мес). После отмены препаратов симптоматика регрессирует с благоприятным исходом. Задержку жидкости и ионов натрия в организме могут вызвать все НПВС, но чаще всего фенилбутазон, индометацин, ацетилсалициловая кислота.

Поражение печени при приёме НПВС может быть обусловлено как иммунными процессами, так и токсическим действием НПВС. Иммуноаллергический гепатит наиболее часто развивается в начале курса лечения НПВС; зависимость между дозой препарата и тяжестью клинического проявления отсутствует. Токсический гепатит возникает при длительном приёме препарата и, как правило, сопровождается желтухой. Поражения печени наиболее часто наблюдают при применении диклофенака.

Поражения кожи и слизистых оболочек составляют 12–15% всех случаев осложнений при применении НПВС. Обычно кожные проявления возникают на 1–3-й неделе лечения, чаще имеют доброкачественное течение и проявляются сыпями (скарлатино- или кореподобными), фотосенсибилизацией (сыпь появляется только на открытых участках тела) либо крапивницей (обычно одновременно с отёком). Могут возникнуть и более тяжёлые кожные поражения, например полиморфная эритема (при приёме любого НПВС) или пиг-

ментная фиксированная эритема (специфична для производных пиразолона), токсикодермия, пемфигус и усугубление псориаза (при приёме производных энолиновой кислоты). Ибупрофен может вызвать алопецию. При парентеральном применении НПВС могут возникнуть гематомы, при накожном — индурация либо эритемоподобные реакции.

Чрезвычайно редко развиваются анафилактический шок и отёк Квинке (0,01–0,05% всех случаев осложнений). Факторы риска аллергических осложнений — атопический фенотип, аллергические реакции на препараты данной группы в анамнезе.

Нарушения функций ЦНС отмечают у 1–6% пациентов, принимающих НПВС (в 10% случаев при приёме индометацина). В основном они проявляются головокружением, головными болями, повышенной утомляемостью и нарушениями сна. Индометацин может вызвать ретинопатию и кератопатию (отложение препарата в сетчатке и роговице). Длительный приём ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва.

Нарушения психики при приёме НПВС могут проявляться галлюцинациями, спутанностью сознания. Чаще они возникают при приёме индометацина (у 1,5–4% пациентов), что связано с высокой степенью проникновения препарата в ЦНС. Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приёме ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена и производных пиразолона.

НПВС обладают тератогенным действием, например приём ацетилсалициловой кислоты в I триместре беременности может привести к расщеплению верхнего нёба у плода (8–14 случаев на 1000 наблюдений). Приём НПВС в последние недели беременности вследствие угнетения синтеза $ПгF_{2\alpha}$ может вызвать слабость родовой деятельности, а также преждевременное закрытие артериального протока у плода и гиперплазию сосудов малого круга кровообращения.

Реже возникают анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, нарушения чувствительности, шум в ушах, судороги, выпадение волос, нарушение функций почек и печени.

НПВС противопоказаны при индивидуальной непереносимости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, лейкопении, тяжёлом поражении почек, в I триместре беременности, при лактации. Ацетилсалициловая кислота противопоказана детям до 12 лет (до 15 лет с гипертермией на фоне вирусных заболеваний).

Лекарственное взаимодействие

При проведении фармакотерапии НПВС необходимо учитывать возможность их взаимодействия с другими ЛС, особенно с непрямыми антикоагулянтами, мочегонными, антигипертензивными и другими противовоспалительными препаратами (см. Приложение, табл. 2). НПВС могут значительно снижать эффективность практически всех антигипертензивных ЛС. У больных хронической сердечной недостаточностью НПВС могут увеличить частоту декомпенсаций вследствие ослабления терапевтического действия ингибиторов АПФ и диуретиков.

Тактика выбора

Эффективность НПВС при воспалительном синдроме оценивают в течение 1–2 нед. Если лечение привело к ожидаемым результатам, его продолжают вплоть до полного исчезновения воспалительных явлений. Чувствительность к НПВС, относящимся даже к одной группе, варьирует в широких пределах. Например, при неэффективности ибупрофена при воспалении и болях в суставах, другое производное пропионовой кислоты — напроксен — может обусловить улучшение. При сопутствующем сахарном диабете (противопоказано назначение глюкокортикоидов) рационально применение ацетилсалициловой кислоты, вызывающей небольшое снижение уровня глюкозы в крови. Производные пиразолона, в частности фенилбутазон, особенно эффективны при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева), ревматоидном артрите, узловатой эритеме. В более тяжёлых случаях (особенно при ревматических заболеваниях) применяют индометацин, относящийся к наиболее эффективным противовоспалительным препаратам. Однако при приёме индометацина часто возникают побочные эффекты (у 35–50% больных), у 20% обусловливающие необходимость его отмены. Для уменьшения побочных эффектов индометацин назначают на ночь, а днём применяют другие НПВС. Затруднения при выборе НПВС для лечения аутоиммунных заболеваний обусловлены также и тем, что препараты оказывают симптоматическое действие, не влияют на течение ревматоидного артрита и не предотвращают развития деформации суставов.

Многие НПВС оказывают выраженное терапевтическое действие, но одновременно вызывают много нежелательных эффектов, поэтому выбор препарата следует производить с учётом развития прогнозируемых побочных эффектов (табл. 25-5).

Таблица 25-5. Относительный риск возникновения осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВС

НПВС	Относительный риск*
Ибупрофен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрофен	3,2
Напроксен	4,3
Теноксикам	4,3
Нимесулид	4,4
Индометацин	5,5
Пироксикам	9,7
Кеторолак	4,7

*За 1 принят риск развития осложнений со стороны ЖКТ при применении плацебо.

Затруднения при выборе НПВС для лечения аутоиммунных заболеваний обусловлены также и тем, что препараты оказывают симптоматическое действие, не влияют на течение ревматоидного артрита и не предотвращают развития деформации суставов.

Как анальгетики НПВС должны обладать высокой и стабильной биодоступностью, быстрым достижением пика концентрации в крови, коротким $T_{1/2}$. По убыванию анальгетического действия НПВС располагаются в следующем порядке: кеторолак > диклофенак > индометацин > флурбипрофен > метамизол натрия > пироксикам > напроксен > ибупрофен > фенилбутазон > ацетилсалициловая кислота > кетопрофен.

По жаропонижающей активности НПВС можно расположить в следующем порядке: диклофенак > пироксикам > метамизол натрия > индометацин > напроксен > ибупрофен > фенилбутазон > ацетилсалициловая кислота. Жаропонижающее действие НПВС достаточно хорошо выражено у препаратов как с высокой, так и низкой противовоспалительной активностью. Выбор их зависит от индивидуальной переносимости, возможного взаимодействия с другими ЛС и прогнозируемыми побочными реакциями.

У детей в качестве жаропонижающего средства препарат выбора — парацетамол (не относится к НПВС). При непереносимости или неэффективности парацетамола можно назначить ибупрофен. Следует ещё раз подчеркнуть, что ацетилсалициловую кислоту и мета-

мизол натрия не назначают детям до 12 лет из-за опасности развития синдрома Рея и агранулоцитоза соответственно.

При высоком риске развития кровотечения или перфорации вследствие язв, индуцированных НПВС, следует рассмотреть вопрос о совместном назначении вместе с НПВС ингибиторов протонного насоса или синтетического аналога Пг мизопростола. Антагонисты гистаминовых H_2-рецепторов предупреждают развитие язвы лишь двенадцатиперстной кишки, поэтому не могут быть рекомендованы в профилактических целях. Альтернативой служит также назначение селективных ингибиторов ЦОГ 2.

Оценка эффективности

Критерии эффективности НПВС определяет заболевание, при котором их применяют. Для оценки эффективности НПВС необходимо получение следующих сведений.

1. Оценка больным общей выраженности болей в суставах по четырёхбалльной системе:

0 — отсутствие болей;

1 — слабая боль, прерывистая или постоянная, но не нарушающая сна;

2 — умеренная боль, доставляющая беспокойство, нарушающая сон (больной хотя бы 1 раз за ночь просыпается от боли);

3 — сильная, почти постоянная боль, часто нарушающая сон.

2. Длительность утренней скованности в суставах (в часах с момента пробуждения).

3. Суставной индекс — суммарная выраженность боли, возникающей в ответ на стандартное по силе надавливание на исследуемый сустав в области суставной щели. Болезненность в недоступных для пальпации суставах (тазобедренных, межпозвонковых) определяют по объёму активных и пассивных движений или при сжатии (суставы стопы). Болезненность оценивают по четырёхбалльной системе:

0 — отсутствие болей;

1 — больной отмечает болезненность в месте надавливания;

2 — больной отмечает болезненность в месте надавливания и морщится от боли;

3 — больной старается прекратить воздействие на сустав.

4. Суставной счёт — количество суставов, в которых выявлена болезненность при пальпации.

5. Функциональный индекс — определяют с помощью опросника, содержащего 17 вопросов, выясняющих возможность выполнения ряда элементарных бытовых действий с участием различных групп суставов.

6. Индекс отёчности области сустава — суммарное количественное выражение отёчности суставов, оцениваемой визуально по следующей градации:

0 — отсутствие отёчности области сустава;

1 — нечёткая или слабо выраженная отёчность области сустава;

2 — явная отёчность области сустава;

3 — выраженная отёчность области сустава.

Обычно оценивают отёчность следующих суставов: локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, коленных и голеностопных. Окружность проксимальных межфаланговых суставов вычисляют суммарно для левой и правой кистей.

7. Силу сжатия кисти оценивают либо с помощью специального прибора, либо по сжатию манжетки тонометра, наполненной воздухом до давления 50 мм рт.ст. (пациент производит каждой рукой по 3 сжатия, при этом учитывают среднее значение).

8. Время, за которое пациент проходит определённое расстояние. Тест следует применять при поражении суставов ног.

9. Тест Кейтеля — функциональный тест, оценивающий объём движений в суставах.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Механизм анальгетического и жаропонижающего действий парацетамола несколько отличается от механизма действия НПВС. Парацетамол предположительно угнетает синтез Пг путём селективной блокады ЦОГ 3 (специфическая для ЦНС изоформа ЦОГ) непосредственно в гипоталамических центрах терморегуляции и боли в ЦНС. Кроме того, парацетамол блокирует проведение болевых

импульсов в ЦНС. В связи с отсутствием периферического действия парацетамол практически не оказывает ульцерогенного и антиагрегантного действий, не вызывает бронхоспазма, не влияет на сократимость матки. Парацетамол не обладает противовоспалительной активностью.

Фармакокинетика

Парацетамол хорошо всасывается в ЖКТ, связывается с белками плазмы крови на 15%. 3% дозы выводится почками в неизменённом виде. 80–90% дозы подвергается конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами с образованием нетоксичных и легко выводимых почками метаболитов. 10–17% дозы препарата подвергается окислению с участием CYP2E1 и CYP1A2 с образованием N-ацетилбензохинонимина (см. рис. 1-8), который затем связывается с глутатионом с образованием неактивного соединения, экскретируемого почками. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме крови достигается при его назначении в дозе 10–15 мг/кг. С грудным молоком выделяется менее 1% дозы.

Показания и режим дозирования

Парацетамол показан для симптоматического лечения болевого синдрома (слабой и умеренной выраженности) различного генеза и повышенной температуры тела. Это препарат выбора для обезболивающией и жаропонижающей терапии у детей.

Взрослым и детям старше 12 лет парацетамол назначают по 500 мг (высшая разовая доза 1 г) 4 раза в сутки (высшая суточная доза 4 г). При нарушении функций печени и почек интервал между приёмами препарата следует увеличить. Максимальные суточные дозы парацетамола для детей до 6 мес составляют 350 мг, 6–12 мес — 500 мг, до 3 лет — 750 мг, до 6 лет — 1000 мг, до 9 лет — 1500 мг, до 12 лет — 2000 мг (препарат назначают 4 раза в сутки).

Побочные эффекты и противопоказания

В целом, парацетамол хорошо переносится, в настоящее время его считают одним из самых безопасных анальгетических и жаропонижающих ЛС.

Наиболее серьёзный побочный эффект парацетамола — гепатотоксичность, возникающая при его передозировке. Механизм гепатотоксичного действия парацетамола связан с особенностями его метаболизма. При увеличении дозы парацетамола возрастает количество гепатотоксичного метаболита N-ацетилбензохинонимина, при этом возникает дефицит глутатиона, и N-ацетилбензохинонимин связывается с нуклеофильными группами белков гепатоцитов, что приводит к некрозу тканей печени (табл. 25-6).

Таблица 25-6. Симптомы интоксикации парацетамолом

Стадия интоксикации	Время, прошедшее после отравления	Клинические проявления
I	Первые 12–24 ч	Лёгкие симптомы раздражения слизистой оболочки ЖКТ
II	2–3-й день	Симптомы со стороны ЖКТ, особенно тошнота и рвота, увеличение активности АСТ, АЛТ, концентрации билирубина и протромбинового времени
III	3–5-й день	Неукротимая рвота, высокие значения АСТ, АЛТ, билирубина, протромбинового времени, признаки печёночной недостаточности
IV	После 5 дней	Восстановление функций печени или смерть от печёночной недостаточности

Эффективный метод лечения интоксикации парацетамолом — назначение ацетилцистеина, восполняющего запасы глутатиона в печени. Особенно эффективно применение препарата в первые 10–12 ч после отравления. Риск гепатотоксичности парацетамола повышается на фоне хронического злоупотребления алкоголем, так как этанол истощает запасы глутатиона в печени, а также вызывает индукцию изофермента цитохрома P450 2E1 (см. главу «Клиническая фармакокинетика»).

Противопоказания к назначению парацетамола — гиперчувствительность к препарату, печёночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдигидрогеназы.

Лекарственное взаимодействие

Клинически значимые взаимодействия парацетамола с другими ЛС представлены в Приложении, табл. 2.

БАЗИСНЫЕ, МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

К группе базисных препаратов относят гетерогенные по химической структуре и механизму действия лекарственные препараты, применяемые для длительной терапии ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний, связанных с поражением соединительной ткани.

Условно они могут быть разделены на две подгруппы.

1. Противовоспалительные ЛС медленного действия с неспецифическими иммуномодулирующими эффектами:

– препараты золота — ауротиопрол, ауранофин;

– пеницилламин;

– производные хинолина — хлорохин, гидроксихлорохин.

2. Иммунотропные ЛС, опосредовано купирующие воспалительные изменения соединительной ткани:

– иммунодепрессанты — циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин;

– сульфаниламидные препараты — сульфасалазин, месалазин.

Общими фармакологическими эффектами, объединяющими эти препараты, считают следующие:

• способность тормозить развитие костных эрозий и деструкцию хрящей суставов при развитии неспецифических воспалительных реакций;

• преимущественное непрямое влияние большинства препаратов на местный воспалительный процесс, опосредованное через патогенетические факторы иммунного звена воспаления;

• медленное развитие терапевтического эффекта с латентным периодом для многих препаратов не менее 10–12 нед;

• сохранение признаков улучшения и даже ремиссии в течение нескольких месяцев после отмены.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

ЛС первой подгруппы

• Препараты золота, снижая фагоцитарную активность моноцитов, нарушают захват ими Аг и высвобождение из них ИЛ 1, что приводит к угнетению пролиферации Т-лимфоцитов и снижению ак-

тивности Т-хелперов, подавлению продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов, в том числе ревматоидного фактора, и образованию иммунных комплексов.

- Пеницилламин, образуя комплексное соединение с ионами меди, способен подавлять активность Т-хелперов, стимулировать продукцию В-лимфоцитами иммуноглобулинов, включая ревматоидный фактор, и снижать образование иммунных комплексов. Препарат влияет на синтез и состав коллагена — увеличивая содержание в нём альдегидных групп, связывающих C_1-компонент комплемента, снижает вовлечение всей системы комплемента в патологический процесс; увеличивает содержание водорастворимой фракции и тормозит синтез фибриллярного коллагена, богатого гидроксипролином и дисульфидными связями.
- Основной механизм лечебного действия производных хинолина — мягкий иммунодепрессивный эффект, связанный с нарушением нуклеинового обмена, что обусловливает гибель клетки. Предполагают, что препараты нарушают процесс макрофагального расщепления и презентации CD^+ Т-лимфоцитами аутоантигенов. Ингибируя высвобождение ИЛ 1 из моноцитов, они ограничивают выделение $ПгE_2$ и коллагеназы из синовиальных клеток. Снижение высвобождения лимфокинов препятствует возникновению клона сенсибилизированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров. Считают, что хинолиновые препараты стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, снижают высвобождение лизосомальных ферментов, что приводит к ограничению очага повреждения ткани. В терапевтических дозах они обладают клинически значимыми противовоспалительным, иммуномодулирующим, антимикробным, гиполипидемическим и гипогликемическим действиями.

ЛС второй подгруппы

- Циклофосфамид, азатиоприн и метотрексат нарушают синтез нуклеиновых кислот и белка во всех тканях, их действие наиболее выражено в тканях с быстрым обновлением клеток, например ткани злокачественной опухоли, кроветворной ткани, слизистой оболочке ЖКТ, половых железах. Они угнетают деление Т-лимфоцитов, их трансформацию в хелперы, супрессоры и цитостатические клетки, что приводит к блокированию кооперации Т- и В-лимфоцитов, торможению синтеза иммуноглобулинов (в том числе ревматоидного фактора), цитотоксинов и образования иммунных комплексов. Циклофосфамид и азатиоприн интенсивнее, чем метотрексат, подавляют бласттрансформацию лимфоцитов, синтез АТ, а также

тормозят реакции гиперчувствительности замедленного типа, снижают содержание γ-глобулинов. Метотрексат в малых дозах активно влияет на показатели гуморального иммунитета, некоторые ферменты, имеющие большое значение в развитии воспаления, подавляет освобождение ИЛ 1 мононуклеарными клетками. Необходимо отметить, что лечебный эффект иммунодепрессантов в применяемых дозах при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных заболеваниях не соответствует степени вызываемой ими иммунодепрессии. Вероятно, это зависит от ингибирующего влияния на клеточную фазу местного воспалительного процесса. Циклофосфамиду приписывают и собственно противовоспалительный эффект.

- В отличие от цитостатиков, иммунодепрессивный эффект циклоспорина связан с избирательным и обратимым подавлением продукции ИЛ 2 и фактора роста Т-лимфоцитов, что тормозит их пролиферацию и дифференцировку. Основные клетки-мишени для циклоспорина — $CD4^+$ Т-лимфоциты (Т-хелперы). По влиянию на лабораторные показатели циклоспорин сопоставим с другими базисными препаратами и особенно эффективен у больных с кожной анергией, низким иммунорегуляторным индексом (соотношением содержания $CD4^+/CD8^+$ Т-лимфоцитов), увеличением уровня естественных киллеров и снижением количества клеток, экспрессирующих рецептор к ИЛ (табл. 25-7).

Таблица 25-7. Наиболее вероятные точки приложения действия базисных противовоспалительных препаратов

Название групп и препаратов	Наиболее вероятные точки приложения
Препараты золота	Макрофаги (моноциты) Система комплемента
Пеницилламин	Т-хелперы Фибробласты
Производные хинолина	Лимфоциты Нейтрофилы Фибробласты
Цитостатики	Лимфоциты Макрофаги (моноциты) Нейтрофилы Фибробласты Тучные клетки
Сульфаниламидные препараты	Лимфоциты Нейтрофилы

Фармакокинетика

Ауротиопрол (масляный раствор соли золота, содержит 33,6% металлического золота) применяют в/м; всасывается он довольно медленно. C_{max} в плазме крови достигается обычно через 4 ч. Экскретируется с мочой (70%) и калом (30%). $T_{1/2}$ в плазме крови составляет 2 дня, а период полувыведения — 7 дней. После однократного введения уровень золота в сыворотке крови в течение первых 2 дней снижается быстро (до 50%) и сохраняется на постоянном уровне в течение 7–10 дней, а затем снижается постепенно. После повторных инъекций (1 раз в неделю) концентрация золота в сыворотке крови возрастает, достигая C_{ss} (2,5–3 мкг/мл) через 6–8 нед. Тем не менее, корреляция между концентрацией золота в плазме крови и его лечебным и побочным эффектами отсутствует, а токсическое действие находится в прямой зависимости от содержания его свободной фракции. Биодоступность перорального препарата золота — ауранофина (содержит 25% металлического золота) — составляет 25%. При его ежедневном приёме в дозе 6 мг/сут C_{ss} достигается через 3 мес. Из принятой дозы 95% выводится с калом и лишь 5% с мочой. В плазме крови соли золота на 90% связываются с белками. Распределяется в организме золото неравномерно: наиболее активно оно накапливается в почках, надпочечниках и органах ретикулоэндотелиальной системы. У больных ревматоидным артритом наиболее высокие концентрации золота обнаруживают в костном мозге (26% введённой дозы), печени (24%), коже (19%), костях (18%); в синовиальной жидкости его уровень составляет около 50% сывороточного. В суставах золото преимущественно локализуется в синовиальной оболочке, а благодаря тропности к моноцитам оно более активно накапливается в воспалённых участках. Через плаценту золото проникает слабо.

Пеницилламин, принятый натощак, всасывается из ЖКТ на 40–60%. Пищевые белки способствуют его превращению в плохо всасывающийся из кишечника сульфид, поэтому приём пищи существенно снижает биодоступность. C_{max} в плазме крови после однократного приёма отмечают через 4 ч. В плазме крови препарат интенсивно связывается с белками. В печени превращается в два неактивных водорастворимых метаболита, выводимых почками (сульфид-пеницилламин и цистеин-пеницилламин-дисульфид). $T_{1/2}$ у лиц с нормально функционирующими почками составляет 2,1 ч, а у больных ревматоидным артритом увеличивается в среднем в 3,5 раза.

Хинолиновые препараты хорошо всасываются из ЖКТ. C_{max} в крови отмечают в среднем через 2 ч. При постоянной суточной дозе их уровень в крови постепенно повышается. Время достижения C_{ss} в плазме крови колеблется от 7–10 дней до 2–5 нед. Хлорохин в плазме крови на 55% связывается с альбуминами. За счёт связи с нуклеиновыми кислотами его концентрация в тканях значительно выше, чем в плазме крови. Так, содержание его в печени, почках, лёгких, лейкоцитах в 400–700 раз, а в мозговой ткани и глазах в 30 раз превышает таковое в плазме крови. Большая часть препарата экскретируется с мочой в неизменённом виде, меньшая (примерно 1/3) биотрансформируется в печени. $T_{1/2}$ хлорохина колеблется от 3,5 до 12 дней. При закислении мочи скорость выведения возрастает, при защелачивании — снижается. После прекращения приёма хлорохин медленно выводится из организма, сохраняясь в местах депонирования 1–2 мес; после длительного применения его обнаруживают в моче в течение нескольких лет. Препарат легко проникает через плаценту, интенсивно накапливаясь в пигментном эпителии сетчатки плода, а также связывается с ДНК и угнетает синтез белка в тканях плода.

Циклофосфамид хорошо всасывается из ЖКТ; C_{max} в крови отмечают через 1 ч; связывание с белками минимально. При нормальных функциях печени и почек до 88% препарата биотрансформируется в активные метаболиты, из которых наиболее активным считают альдофосфамид, способный накапливаться в почках, печени, селезёнке. Циклофосфамид в неизменённом виде (20% введённой дозы) и в виде активных и неактивных метаболитов выводится из организма с мочой. $T_{1/2}$ составляет 7 ч. При нарушении функций почек возможно нарастание выраженности всех эффектов, в том числе и токсических.

Азатиоприн хорошо всасывается из ЖКТ, превращаясь в организме (в лимфоидной ткани активнее, чем в других) в активный метаболит — 6-меркаптопурин, $T_{1/2}$ которого из крови составляет 90 мин. Быстрое исчезновение азатиоприна из плазмы крови обусловлено активным захватом его тканями и дальнейшей биотрансформацией. $T_{1/2}$ составляет 24 ч; через ГЭБ он не проникает. Азатиоприн выводится с мочой как в неизменённом виде, так и в виде метаболитов — S-метилированных продуктов и 6-тиомочевой кислоты, образующейся под действием ксантин оксидазы и обусловливающей развитие гиперурикемии и гиперурикурии. Блокада аллопуринолом ксантин оксидазы замедляет расщепление 6-меркаптопурина, снижая образование мочевой кислоты и повышая эффективность и токсичность препарата.

Метотрексат на 25–100% всасывается из ЖКТ (в среднем 60–70%, с увеличением дозы не меняется). Частично метотрексат метаболизируется кишечной микрофлорой. Биодоступность колеблется в широких пределах (28–94%); C_{max} отмечают через 2–4 ч. Приём пищи увеличивает время всасывания более чем на 30 мин, не влияя на уровень абсорбции и биодоступность. Метотрексат связывается с белками плазмы на 50–90%, практически не проникает через ГЭБ, его биотрансформация в печени составляет 35% при пероральном приёме и не превышает 6% при внутривенном введении. Препарат выводится путём клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; около 10% поступившего в организм метотрексата экскретируется с жёлчью. $T_{1/2}$ составляет 2–6 ч, однако после однократного приёма полиглутамированные метаболиты обнаруживают внутри клеток в течение 7 дней и более, а 10% (при нормальных функциях почек) задерживается в организме, сохраняясь преимущественно в печени (несколько месяцев) и почках (несколько недель).

У циклоспорина биодоступность колеблется в широких пределах, составляя 10–57%. C_{max} в крови отмечают через 2–4 ч; более 90% препарата находится в связи с белком. Циклоспорин распределяется неравномерно между отдельными клеточными элементами и плазмой: в лимфоцитах — 4–9%, в гранулоцитах — 5–12%, в эритроцитах — 41–58% и в плазме крови — 33–47%. Около 99% циклоспорина биотрансформируется в печени. Он выводится в виде метаболитов, причём основной путь элиминации — ЖКТ. С мочой выводится не более 6% (в неизменённом виде — 0,1%). $T_{1/2}$ составляет 10–27 ч (в среднем 19 ч). Минимальная концентрация циклоспорина в крови, обусловливающая терапевтический эффект, — 100 нг/л, оптимальная — 200 нг/л, нефротоксическая — 250 нг/л.

Показания и режим дозирования

Препараты этой группы применяют при иммунопатологических воспалительных заболеваниях. Заболевания и синдромы, при которых можно добиться клинического улучшения с помощью базисных препаратов, представлены в табл. 25-8.

Дозы препаратов и режим дозирования представлены в табл. 25-9 и 25-10.

Лечение препаратами золота называют хризо- или ауротерапией. Первые признаки улучшения наблюдают через большой промежуток времени — иногда через 3–4 мес непрерывной хризотерапии. Ауротиопрол назначают, начиная с одного или нескольких пробных введений небольших доз (0,5–1,0 мл 5% раствора) с интервалом 7 дней,

Таблица 25-8. Показания к дифференцированному назначению базисных противовоспалительных ЛС

ЛС	Заболевания и синдромы
1	2
Препараты золота	Агрессивный прогрессирующий ревматоидный артрит, включая синдромы Фелти и Шёгрена. Ювенильный ревматоидный артрит (полиартикулярный). Псориатический артрит. Дискоидная красная волчанка (ауранофин)
Пеницилламин*	Активный серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит, в том числе с системными проявлениями (синдром Фелти, амилоидоз, ревматоидное поражение лёгких). Палиндромный ревматизм. Некоторые формы ювенильного ревматоидного артрита. Некоторые формы системной склеродермии. Хронический активный гепатит, билиарный цирроз печени (?)
Производные хинолина	Дискоидная красная волчанка. СКВ. Ревматоидный артрит. Серонегативные спондилоартропатии. Палиндромный ревматизм. Эозинофильный фасциит. Ювенильный дерматомиозит
Иммунодепрессанты: а) циклофосфамид	СКВ: гломерулонефриты, тромбоцитопения, пневмонит, цереброваскулит, миозит. Системные васкулиты: гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит, болезнь Такаясу, синдром Черджа–Стросс, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, болезнь Бехчета, геморрагический васкулит, ревматоидный васкулит. Ревматоидный артрит. Полимиозит/дерматомиозит. Синдром Гудпасчера. Системная склеродермия
б) азатиоприн	Ревматоидный артрит. СКВ. Полимиозит/дерматомиозит
в) метотрексат	Ревматические заболевания: ревматоидный артрит, синдром Фелти, псориатический артрит, синдром Райтера, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Стилла у взрослых, полимиозит/дерматомиозит, системная склеродермия,

Окончание табл. 25-8

1	2
	системные васкулиты (гранулематоз Вегенера, болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит, гангренозная пиодермия, синдром Когана). Другие иммунопатологические и пролиферативные заболевания: склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, саркоидоз, бронхиальная астма
г) циклоспорин	Ревматоидный артрит. Полимиозит/дерматомиозит. Некоторые проявления системной склеродермии. СКВ
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит. Анкилозирующий спондилоартрит, ассоциированные реактивные артриты, синдром Райтера, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией. Псориатический артрит

*Пеницилламин неэффективен при центральной форме анкилозирующего спондилоартрита и других HLA-B27-негативных спондилоартропатиях.

и затем переходят на еженедельное введение 2 мл 5% раствора в течение 7–8 мес. Оценивают результат лечения чаще всего через 6 мес. Начальные признаки улучшения могут появляться через 6–7 нед, а иногда только через 3–4 мес. При достижении выраженного эффекта и хорошей переносимости интервалы между введениями увеличивают до 2 нед, а через 3–4 мес при сохранении признаков ремиссии — до 3 нед (поддерживающая терапия, проводимая практически пожизненно). При появлении первых признаков обострения необходимо вернуться к более частым инъекциям. Столь же длительно применяют ауранофин в дозе 6 мг в сутки, разделённой на 2 приёма; некоторым больным необходимо увеличение дозы до 9 мг/сут (при неэффективности в течение 4 мес), другим — только до 3 мг/сут; дозу лимитируют побочные эффекты. Полные анамнестические данные о лекарственной аллергии, заболеваниях кожи и почек, развёрнутый анализ крови, биохимический профиль и анализ мочи, оцененные до начала хризотерапии, снижают риск развития побочных эффектов. В дальнейшем через каждые 1–3 нед необходимо повторно проводить клинические анализы крови (с определением содержания тромбоцитов) и общие анализы мочи. При протеинурии, превышающей 0,1 г/л,

Таблица 25-9. Дозы базисных противовоспалительных лекарственных средств и режим их дозирования

МНН, путь введения	Форма выпуска	Суточные дозы		Кратность приёма	Изменение дозы
		начальная	лечебная		
Ауротиопрол, в/м	Ампулы по 2 мл 5% масляного раствора	0,5–1 мл (1–3 инъекции)	2 мл	1 раз в 7 дней	При хорошем эффекте через 3–4 мес — 1 раз в 2 нед, а ещё через 3–4 мес — в 3 нед
Ауранофин, внутрь	Таблетки по 3 мг	6 мг	6 мг	В 2 приёма во время еды	При отсутствии эффекта в течение 6 мес дозу повышают до 9 мг
Пеницилламин, внутрь	Капсулы по 150 мг	150–300 мг (16 нед)	От 150–300 до 450–600 мг	В 2 приёма за 2–3 ч до завтрака и ужина	После начальной дозы при отсутствии эффекта возможно увеличение на 150 мг/мес
Гидроксихлорохин, внутрь	Таблетки по 200 мг	200–400 мг	200–400 мг	В 1–2 приёма	При достижении эффекта или плохой переносимости необходимо снижение дозы в 2 раза
Циклофосфамид, в/в	Ампулы по 100 и 200 мг	500–1000 мг/м^2	500–1000 мг/м^2	Начальная доза — 1 раз в мес; лечебная — в 3 мес	
внутрь	Таблетки по 50 мг	100–150 мг	50–25 мг	В 2–3 приёма после еды	
Азатиоприн, внутрь	Таблетки по 50 мг	25–50 мг (1 нед)	1–3 мг/кг	В 2–3 приёма после еды	Увеличение начальной дозы по 0,5 мг/кг каждые 4–8 нед
Метотрексат, в/в, в/м	Ампулы по 5 мг	5–7,5 мг	От 5–7,5 до 15 мг	1 раз в неделю	Увеличение начальной дозы по 2,5 мг/мес
внутрь	Таблетки по 2,5 мг	5–7,5 мг	От 5–7,5 до 25 мг	1 раз в неделю в 3 приёма через 12 ч	
Циклоспорин, внутрь	Капсулы по 5,25 и 100 мг и раствор по 100 мг/мл для приёма внутрь	1,5–3 мг/кг	До 5 мг/кг	В 2 приёма	Увеличение начальной дозы по 0,5–1 мг/кг
Сульфасалазин и месалазин внутрь	Таблетки по 0,5 г	0,5 г (1 нед)	1,5–2 г	В 3–4 приёма	Увеличение начальной дозы на 0,5 г в неделю

Таблица 25-10. Дозы и эффекты ЛС, применяемых для иммуносупрессивной терапии

Группы ЛС, МНН		Дозы, мг/кг/сут	Подавление	
			гуморальный иммунитет	клеточный иммунитет
Цитотоксические препараты	Циклофосфамид	2	+–	+
		3,5	+	+++
		10–12*	+++	+++
	Азатиоприн	1,5–2,5	–(+?)	+
		3	+	+
	Метотрексат	0,1	+++	+
Тормозящие активацию	Преднизолон	0,3	–	+
		1	+	+++
	Циклоспорин	4–8	–	+++

Примечания. (+) — слабое; (+++) — выраженное; (+–) — непостоянное; (–) — не влияет.
*Только как внутривенная «ударная» терапия.

препараты золота временно отменяют, хотя иногда даже выраженная протеинурия исчезает и на фоне проводимой терапии.

Пеницилламин для лечения ревматоидного артрита назначают в начальной дозе 300 мг/сут. При отсутствии эффекта в течение 16 нед её ежемесячно повышают на 150 мг/сут вплоть до 450–600 мг/сут. Препарат назначают натощак за 1 ч до или через 2 ч после приёма пищи и не ранее чем через 1 ч после приёма любых других ЛС. Возможна интермиттирующая схема (3 раза в неделю), позволяющая снизить частоту побочных реакций при сохранении клинической эффективности. Клиническое и лабораторное улучшение наступает через 1,5–3 мес, реже на более ранних сроках терапии. Отчётливый терапевтический эффект реализуется через 5–6 мес, а рентгенологическое улучшение — не ранее чем через 2 года. При отсутствии эффекта в течение 4–5 мес препарат следует отменить. Нередко в процессе лечения наблюдают обострение, иногда заканчивающееся спонтанной ремиссией, а иногда требующее увеличения дозы или 2-кратного приёма суточной дозы. При приёме пеницилламина может развиться «вторичная неэффективность»: полученный сначала клинический эффект сменяется стойким обострением ревматоидного процесса, несмотря на продолжающуюся терапию. В процессе лечения, кроме тщательного клинического наблюдения, необходимо проводить об-

щие анализы крови (включая содержание тромбоцитов) каждые 2 нед в течение первых 6 мес, в дальнейшем — 1 раз в месяц. 1 раз в 6 мес необходимо оценивать функциональные пробы печени.

Лечебный эффект хинолиновых производных развивается медленно: первые его признаки появляются не ранее чем через 6–8 нед от начала терапии (при ревматизме обычно на более ранних сроках — через 10–30 дней, а при ревматоидном артрите, подостром и хроническом течении СКВ и других обычно на более поздних — через 10–12 нед). Максимальное действие иногда развивается только через 6–10 мес непрерывной терапии. Обычная суточная доза составляет 250 мг (4 мг/кг) хлорохина и 400 мг (6,5 мг/кг) гидроксихлорохина. При плохой переносимости или достижении клинического эффекта дозы уменьшают в 2 раза. Рекомендуемые низкие дозы (не более 150 мг хлорохина и 250 мг гидроксихлорохина), не уступая по эффективности высоким, позволяют избежать развития тяжёлых осложнений. В процессе лечения необходимо регулярное проведение общих анализов крови. До начала терапии и затем каждые 3 мес следует проводить офтальмологический контроль с исследованием глазного дна и полей зрения, целенаправленным выявлением жалоб на нарушение зрения.

Циклофосфамид внутрь назначают после еды в суточной дозе от 1–2 до 2,5–3 мг/кг в 2 приёма, а в/в вводят большие дозы болюсно по интермиттирующей схеме — по 500–1000 мг/м^2. Иногда начинают лечение с половинной дозы. При проведении лечения по обеим схемам содержание лейкоцитов не должно быть ниже 4×10^9/л. В начале лечения общий анализ крови, определение содержания тромбоцитов и анализ мочевого осадка следует проводить каждые 7–14 дней, а при достижении клинического эффекта и стабилизации дозы — каждые 2–3 мес.

Лечение азатиоприном начинают с пробной суточной дозы 25–50 мг в течение первой недели, увеличивая её затем на 0,5 мг/кг каждые 4–8 нед, доводя до оптимальной — 1–3 мг/кг в 2–3 приёма. Препарат назначают внутрь после еды. Его клинический эффект развивается не ранее чем через 5–12 мес от начала терапии. В начале лечения лабораторный контроль (клинический анализ крови с подсчётом количества тромбоцитов) выполняют каждые 2 нед, а при постоянной дозе — 1 раз в 6–8 нед.

Метотрексат можно применять внутрь, в/м и в/в. В качестве базисного средства чаще всего используют дозу 5–7,5 мг/нед; при применении внутрь эту дозу разделяют на 3 приёма и назначают через 12 ч (для улучшения переносимости). Действие метотрексата разви-

вается довольно быстро — начальный эффект проявляется через 4–8 нед, а максимальный — через 6 мес. В случае отсутствия клинического эффекта через 4–8 нед при хорошей переносимости препарата его дозу увеличивают на 2,5 мг/нед вплоть до 25 мг (предупреждение развития токсических реакций и ухудшения всасывания). В поддерживающей дозе, составляющей 30–50% терапевтической, метотрексат можно назначать в сочетании с хинолиновыми препаратами и индометацином. Парентерально метотрексат вводят при развитии токсических реакций со стороны ЖКТ или его неэффективности (недостаточная доза или низкая абсорбция из ЖКТ). Растворы для парентерального введения готовят непосредственно перед введением. После отмены метотрексата, как правило, между 3-й и 4-й неделями развивается обострение заболевания. В процессе лечения каждые 3–4 нед контролируют состав периферической крови, каждые 6–8 нед проводят функциональные печёночные пробы.

Применяемые дозы циклоспорина колеблются в довольно широких пределах: от 1,5 до 7,5 мг/кг/сут, однако превышение дозы 5 мг/кг/сут нецелесообразно, поскольку начиная с 5,5 мг/кг/сут частота осложнений увеличивается. Перед началом лечения проводят детальное клиническое и лабораторное обследования (уровень билирубина и активность печёночных ферментов, содержание калия, магния, мочевой кислоты в сыворотке крови, липидный профиль, общий анализ мочи). В процессе лечения контролируют АД и концентрацию сывороточного креатинина. При его увеличении на 30% принимаемую дозу необходимо уменьшить на 0,5–1,0 мг/кг/сут; через 1 мес при нормализации уровня креатинина лечение можно продолжать, а при его отсутствии необходимо прекратить.

Побочные эффекты и противопоказания

Базисные препараты обладают множеством побочных эффектов, в том числе и тяжёлых. При их назначении необходимо оценить ожидаемую пользу по сравнению с возможными нежелательными реакциями. Больного необходимо информировать о клинических симптомах, на которые необходимо обращать внимание и о которых следует сообщать врачу.

- Побочные эффекты и осложнения при назначении препаратов золота наблюдают у 11–50% пациентов. Наиболее частые — кожный зуд, дерматит, крапивница, иногда в сочетании со стоматитом и конъюнктивитом, — требуют отмены препаратов золота и назначе-

ния антигистаминных ЛС. При тяжёлом дерматите и лихорадке к лечению добавляют унитиол и глюкокортикоиды. Нередко появляется протеинурия; при потере белка более 1 г/сут препарат отменяют из-за опасности развития нефротического синдрома, гематурии, ХПН. Гематологические осложнения отмечаются относительно редко, но требуют особой настороженности. К ним относят тромбоцитопению (потенциально смертельное осложнение), требующую отмены препарата, назначения глюкокортикоидов, хелатирующих соединений. Отмечают также панцитопению и апластическую анемию; последняя также может привести к летальному исходу и требует отмены препаратов золота. Редко наблюдаемый побочный эффект — энтероколит в сочетании с диареей, тошнотой, лихорадкой, рвотой, болями в животе. В этом случае необходимы отмена препаратов золота, назначение глюкокортикоидов и хелатирующих соединений. Также к редким побочным эффектам относят холестатическую желтуху, панкреатит, полиневропатию, энцефалопатию, ирит, стоматит, инфильтрацию лёгких («золотое» лёгкое), для купирования которых достаточно отмены препарата. Возможны извращения вкуса, тошнота, диарея, миалгия, эозинофилия, отложения золота в роговице и хрусталике. При этих проявлениях рекомендовано врачебное наблюдение.

Побочные эффекты при применении пеницилламина наблюдают в 20–25% случаев. Чаще всего возникают нарушения кроветворения, наиболее тяжёлые из которых — лейкопения (менее 3×10^9 л), тромбоцитопения (менее 100×10^9 л), апластическая анемия — требуют отмены пеницилламина. Возможно развитие аутоиммунных синдромов: миастении, пузырчатки, СКВ-подобного синдрома, синдрома Гудпасчера, полимиозита, тиреоидита. В этих случаях следует отменить пеницилламин, при необходимости назначить глюкокортикоиды, иммунодепрессанты. К редким осложнениям относят фиброзирующий альвеолит, поражение почек с протеинурией более 2 г/сут и нефротическим синдромом, диктующие необходимость отмены препарата. Требуют внимания такие осложнения, как снижение вкусовой чувствительности, дерматит, стоматит, тошнота, потеря аппетита. Частота и тяжесть побочных реакций при приёме пеницилламина зависят как от влияния самого препарата, так и от основного заболевания.

При назначении хинолиновых препаратов побочные эффекты развиваются редко, поэтому необходимости отмены препарата, как правило, не возникает. Наиболее частые побочные эффекты связа-

ны со снижением желудочной секреции (тошнота, потеря аппетита, диарея, метеоризм), развитием головокружения, бессонницы, головных болей, тугоухости. Очень редко возникают миопатия, кардиомиопатия (уменьшение амплитуды зубца *T*, депрессия сегмента *S–T* на ЭКГ, нарушения проводимости и аритмии), токсический психоз, судороги, исчезающие после отмены препаратов и/или симптоматической терапии. К редким осложнениям можно отнести лейкопению, тромбоцитопению, гемолитическую анемию и поражения кожи в виде крапивницы, пятнисто-папулёзных высыпаний, крайне редко синдрома Лайелла. Чаще всего необходима отмена препарата. Наиболее опасным осложнением считают токсическую ретинопатию, проявляющуюся сужением полей зрения, центральной скотомой, позднее ухудшением остроты зрения. Отмена препарата, как правило, приводит к регрессии симптоматики. К редким побочным эффектам относят фотосенсибилизацию, нарушение пигментации кожи, волос, инфильтрацию роговицы. Эти проявления обратимы и требуют врачебного наблюдения.

Иммунодепрессанты имеют общие побочные эффекты, свойственные любому препарату этой группы, в то же время существуют нежелательные эффекты, характерные для каждого отдельного иммунодепрессанта. Частота побочных эффектов при приёме циклофосфамида зависит от длительности применения и индивидуальных особенностей организма. Наиболее грозным осложнением при его назначении считают геморрагический цистит с исходом в фиброз, а иногда рак мочевого пузыря. Возникает в 10% случаев. Необходима отмена препарата даже при явлениях дизурии. Алопецию, дистрофические изменения волос и ногтей отмечают в основном при приёме циклофосфамида, они носят обратимый характер. При назначении любого иммундепрессанта возможны тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения, обычно развивающиеся медленно и регрессирующие после отмены препарата. Возможны токсические осложнения в виде интерстициального лёгочного фиброза в ответ на приём циклофосфамида и метотрексата. Последний обусловливает такое редкое осложнение, как цирроз печени. Они крайне редки для азатиоприна; при их развитии необходимы отмена препарата и симптоматическая терапия. Самые частые осложнения для этой группы — нарушения функций ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, диарея, боли в животе. Выраженность этих эффектов зависит от дозы. Чаще всего они возникают при приёме азатиоприна. Также при назначении последнего возможна гиперурикемия, тре-

бующая коррекции дозы и назначения аллопуринола. Метотрексат пациенты переносят лучше, чем другие базисные препараты, хотя частота побочных эффектов достигает 50%. Кроме вышеперечисленных нежелательных эффектов, возможны ослабление памяти, стоматит, дерматит, повышенная утомляемость, диктующие необходимость коррекции дозы или отмены препарата. Циклоспорин по сравнению с другими иммунодепрессантами даёт меньше побочных эффектов, как отдалённых, так и возникающих непосредственно во время приёма препарата. Возможно развитие артериальной гипертензии, преходящей азотемии с дозозависимым эффектом; иногда возникают гипертрихоз, парестезии, тремор, умеренное повышение содержания в крови билирубина и активности печёночных трансаминаз. Они чаще всего появляются в начале лечения и самостоятельно исчезают, однако при стойких осложнениях необходима отмена препарата. В целом появление нежелательных эффектов может существенно опережать медленно развивающееся терапевтическое действие иммунодепрессантов, что необходимо учитывать при выборе базисного препарата. Общие побочные эффекты при приёме иммунодепрессантов представлены в табл. 25-11.

Все базисные препараты противопоказаны при острых инфекционных заболеваниях (кроме хинолиновых производных) и беременности (кроме сульфаниламидов). Препараты золота, пеницилламин

Таблица 25-11. Побочные эффекты эффекты иммунодепрессантов

Побочные эффекты	Циклофосфамид	Азатиоприн	Метотрексат	Циклоспорин
Нарушения менструального цикла	+	0	0	+
Азооспермия	+	0	0	?
Поражения печени	0	+	++	(+)
Угнетение функций костного мозга	+	+	+	+
Развитие инфекций	+	+	+	+
Хромосомные аберрации	++	+	+	
Тератогенность	+	o	++	+
Канцерогенность	+	+	0	+

Примечание. 0 — не описано; + — возникает; ++ — возникает сравнительно часто; ? — данные отсутствуют; (+) — клиническая трактовка неизвестна.

и цитостатики противопоказаны при различных нарушениях кроветворения, хинолиновые производные — при выраженных цитопениях, не связанных с основным заболеванием, подлежащим лечению этими препаратами. Диффузные поражения почек и ХПН считают противопоказанием к назначению препаратов золота, хинолиновых производных, пеницилламина, метотрексата, циклоспорина; при ХПН дозу циклофосфамида снижают. При поражениях паренхимы печени не назначают препараты золота, хинолиновые производные, цитостатики; с осторожностью применяют циклоспорин. Противопоказаниями к назначению препаратов золота также считают сахарный диабет, декомпенсированные пороки сердца, милиарный туберкулёз, фиброзно-кавернозные процессы в лёгких, кахексию; относительные противопоказания — выраженные аллергические реакции в анамнезе (препараты следует назначать с осторожностью), серонегативность по ревматоидному фактору (в этом случае почти всегда отмечают плохую переносимость). Пеницилламин не назначают при бронхиальной астме, с осторожностью используют при непереносимости пенициллина, в пожилом и старческом возрастах. Противопоказаниями к назначению сульфаниламидных препаратов служат гиперчувствительность не только к сульфаниламидам, но и к салицилатам. Сульфаниламиды и хинолиновые производные не назначают при порфирии, дефиците глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Производные хинолина противопоказаны при тяжёлых поражениях мышцы сердца, особенно сочетающихся с нарушениями проводимости, при заболеваниях сетчатки глаз, психозах. Циклофосфамид не назначают при тяжёлых заболеваниях сердца, кахексии. Относительным противопоказанием к назначению метотрексата считают язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Циклоспорин противопоказан при неконтролируемой артериальной гипертензии, злокачественных новообразованиях (при псориазе его может применять при злокачественных заболеваниях кожи). Токсико-аллергические реакции на любые сульфаниламиды в анамнезе служат противопоказанием к назначению препаратов этой группы.

Выбор лекарственных средств

По терапевтической эффективности на первом месте стоят препараты золота и иммунодепрессанты, однако потенциальная онкогенность и цитотоксичность последних заставляют в ряде случаев относиться к ним как к средствам резерва. На втором месте стоят суль-

фаниламиды и пеницилламин, обычно хуже переносимый. Базисную терапию лучше переносят пациенты с серопозитивным по ревматоидному фактору ревматоидным артритом.

Основным показанием к назначению солей золота считают быстропрогрессирующий ревматоидный артрит с ранним развитием костных эрозий, суставной формой заболевания с признаками активного синовита, а также суставно-висцеральную форму с ревматоидными узелками, синдромами Фелти и Шёгрена. Об эффективности солей золота можно судить по регрессии синовита и висцеральных проявлений, в том числе ревматоидных узелков.

Имеются данные об эффективности солей золота при ювенильном ревматоидном и псориатическом артритах. Отдельные наблюдения свидетельствуют о его эффективности при дискоидной форме красной волчанки (ауранофин). У больных, хорошо переносящих ауранофин, частота полной или частичной ремиссии достигает 70%.

Пеницилламин применяют в основном при активном ревматоидном артрите, в том числе у больных, резистентных к лечению препаратами золота; дополнительными показаниями считают наличие высокого титра ревматоидного фактора, ревматоидных узелков, синдрома Фелти, ревматоидного поражения лёгких. По частоте развития и длительности ремиссии пеницилламин уступает препаратам золота, неэффективен препарат у 25–30% больных, в частности при гаплотипе HLA-B27. Пеницилламин считают основным компонентом в комплексной терапии системной склеродермии; доказана его эффективность при лечении хронического активного гепатита, билиарного цирроза печени, палиндромном ревматизме и ювенильном ревматоидном артрите.

Показанием к назначению хинолиновых препаратов служит наличие хронического иммуновоспалительного процесса при ревматических заболеваниях, особенно в период ремиссии с целью профилактики рецидивов. Эффективность доказана при дискоидной красной волчанке, эозинофильном фасциите, ювенильном дерматомиозите, палиндромном ревматизме, некоторых формах серонегативных спондилоартропатий. При ревматоидном артрите в качестве монотерапии его используют при лёгком течении, а также в период ранней ремиссии. Успешно применяют хинолиновые препараты в комплексной терапии с другими базисными препаратами (цитостатиками и препаратами золота).

Иммунодепрессанты (циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат) показаны при тяжёлых и быстропрогрессирующих формах ревмати-

ческих заболеваний с высокой активностью, а также при недостаточной эффективности предшествующей стероидной терапии: при ревматоидном артрите, синдромах Фелти и Стилла, системных поражениях соединительной ткани (СКВ, дерматополимиозите, системной склеродермии, системных васкулитах — гранулематозе Вегенера, узелковом периартериите, болезни Такаясу, синдроме Черджа–Стросс, болезни Хартона, геморрагическом васкулите с поражением почек, болезни Бехчета, синдроме Гудпасчера).

Иммунодепрессанты обладают стероидосберегающим действием, что позволяет уменьшить дозу глюкокортикоидов и выраженность их побочных эффектов. Существуют некоторые особенности назначения препаратов этой группы: так, циклофосфамид считают препаратом выбора при системных васкулитах, ревматоидном васкулите, волчаночном поражении ЦНС и почек; метотрексат — при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартритах, псориатической артропатии, анкилозирующем спондилоартрите; азатиоприн наиболее эффективен при кожных проявлениях СКВ и волчаночном гломерулонефрите. Возможно последовательное назначение цитостатиков, например циклофосфамид с последующим переходом на азатиоприн при снижении активности и достижении стабилизации процесса, а также для уменьшения выраженности побочных эффектов циклофосфамида.

Специфическим иммуносупрессором считают циклоспорин, оказывающий селективное воздействие на Т-хелперы. Основное показание к его назначению — псориатическая артропатия. Перспективным считают применение препарата при СКВ, дерматополимиозите, ревматоидном артрите.

Лекарственное взаимодействие

Основные клинически значимые взаимодействия представлены в Приложении, табл. 2.

ГЛАВА 26

АНТИМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общие свойства антимикробных препаратов

Антимикробные препараты избирательно угнетают жизнедеятельность микроорганизмов. Это самый многочисленный класс ЛС. В зависимости от преимущественной активности в отношении основных возбудителей инфекционных заболеваний, препараты подразделяют на антибактериальные, противогрибковые, противопротозойные и противовирусные.

Антимикробные препараты, несмотря на различия химической структуры и механизма действия, объединяют следующие свойства.

- В отличие от большинства других ЛС, мишени действия антимикробных препаратов расположены не в тканях человека, а в микроорганизме.
- При выделении возбудителя инфекции можно *in vitro* определить его чувствительность к препаратам и подобрать наиболее активный из них.
- Активность препарата со временем снижается, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности микроорганизмов). Это неизбежное биологическим явление, которое практически невозможно предотвратить.
- Резистентные микроорганизмы представляют собой опасность не только для больного, из организма которого они выделены, но и для других людей. Поэтому борьба с лекарственной устойчивостью в настоящее время приобрела глобальные масштабы.

Классификация

Традиционно антимикробные препараты подразделяют на природные (собственно антибиотики, например бензилпенициллин), полусинтетические (продукты модификации природных антибиотиков, например амоксициллин) и синтетические (сульфаниламиды, нитрофураны, фторхинолоны и др.). Однако в настоящее время такая

систематизация утратила актуальность, так как ряд природных антимикробных препаратов получают путём химического синтеза (например, хлорамфеникол), а некоторые, называемые антибиотиками (фторхинолоны), — синтетические вещества.

Антимикробные препараты подразделяют на отдельные группы и классы, что важно для понимания общности механизмов действия, спектра противомикробной активности, фармакокинетических параметров, характера побочных эффектов и т.д. Однако не следует рассматривать все препараты, относимые к одной группе (классу, поколению), как взаимозаменяемые. Так, среди цефалоспоринов III поколения клинически значимой активностью в отношении синегнойной палочки обладают лишь цефтазидим и цефоперазон.

На протяжении многих лет антимикробные препараты традиционно подразделяли в зависимости от широты антимикробной активности на препараты узкого и широкого спектров действия. Однако в настоящее время подобное деление представляется условным. Спорно суждение о том, что препараты широкого спектра более надёжны и сильнее, а применение антибиотиков с узким спектром в меньшей степени способствует развитию резистентности.

При оценке спектра активности антимикробных препаратов необходимо учитывать приобретённую резистентность. Так, к тетрациклинам, в первые годы применения активным в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов, развилась приобретённая резистентность у пневмококков, стафилококков, гонококков, энтеробактерий. Цефалоспорины III поколения, традиционно относимые к препаратам широкого спектра, не активны в отношении MRSA, энтерококков, листерий, многих анаэробов, хламидий, микоплазм.

Целесообразнее рассматривать антимикробные препараты с позиции их клинической эффективности при инфекции определённой органной локализации, так как клинические доказательства эффективности, полученные в контролируемых (сравнительных, рандомизированных, проспективных) клинических испытаниях, имеют несомненно более важное значение, чем условный ярлык типа «антибиотик широкого или узкого спектра активности».

Особенности фармакодинамики

Фармакодинамика антимикробного препарата — спектр и степень его активности в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественное выражение этой активности — мини-

мальная подавляющая концентрация (МПК): чем она меньше, тем более активен препарат.

В последние годы понятие фармакодинамики антимикробного препарата включает также взаимоотношение между концентрациями препарата в организме и его антимикробной активностью, а также между длительностью поддержания концентрации в организме и активностью. По этому признаку выделяют две группы антимикробных препаратов — с концентрационнозависимой активностью и времязависимой антимикробной активностью.

- У препаратов первой группы (например, аминогликозидов, фторхинолонов) бактерицидная активность коррелирует с концентрацией антибиотика в сыворотке крови. Поэтому цель выбора режима дозирования — достижение максимально переносимой концентрации препарата в крови.
- Для препаратов второй группы (например, пенициллинов, цефалоспоринов) наиболее важное значение имеет длительное поддержание относительно небольшой концентрации в крови и очаге инфекции (в 3–4 раза выше МПК). При повышении концентрации препарата в крови эффективность терапии не возрастает. При этом не обязательно, чтобы концентрация препарата превышала МПК в течение всего интервала времени между дозами, достаточно, чтобы она поддерживалась в течение 40–60% этого промежутка.

По типу действия выделяют препараты, вызывающие гибель микроорганизма (бактерицидное, фунгицидное, вирицидное действие), и тормозящие его рост и размножение (бактериостатическое, фунгистатическое, виристатическое действие). Одни и те же препараты в зависимости от вида микроорганизма, концентрации в крови и длительности воздействия могут оказывать и то, и другое действие. Так, ванкомицин на стрептококки и энтерококки оказывает бактериостатическое действие, а на стафилококки — бактерицидное. Макролиды обычно действуют бактериостатически, однако в высоких концентрациях (в 2–4 раза выше МПК) действуют бактерицидно на *Streptococcus pyogenes* и *S. pneumoniae*. Выделение бактерицидных и бактериостатических препаратов имеет практическое значение при выборе ЛС в зависимости от тяжести течения заболевания и состояния иммунной системы больного. Бактерицидные препараты — препараты выбора при тяжёлых инфекциях или при сниженном иммунитете (например, при сепсисе, бактериальном эндокардите, менингите).

Особенности фармакокинетики

Из фармакокинетических характеристик антимикробных препаратов наиболее важной считают способность проникать в очаг инфекции и создавать в нём эффективные концентрации. Поэтому антимикробная активность препарата *in vitro* служит лишь первой предпосылкой для обеспечения клинической и микробиологической эффективности. Нередко в аннотациях к препарату указан большой спектр микроорганизмов, в отношении которых выявлена активность *in vitro*, однако реальное значение имеют лишь возбудители инфекций, эффективность терапии которых доказана клинически и микробиологически.

Для препаратов, назначаемых внутрь, важнейшее значение имеет биодоступность. Этот показатель повышают созданием новых лекарственных форм. Например, биодоступность амоксициллина в таблетках или капсулах равна 75–80%, а в специальной растворимой форме достигает 95%.

$T_{1/2}$ определяет кратность введения препарата. Этот показатель зависит от состояния органов элиминации. В связи с тем, что большинство антимикробных ЛС выводится почками, необходимо у всех госпитализированных больных, принимающих эти препараты (особенно в отделениях интенсивной терапии), определять содержание креатинина в сыворотке крови и рассчитывать его клиренс по формуле Кокрофта–Гаулта.

Особенности побочных эффектов

Основная особенность побочных эффектов антибиотиков (и, в гораздо меньшей степени, других антимикробных препаратов) — влияние на нормальную микрофлору человека, особенно полости рта и кишечника. Обычно антибиотики не вызывают клинически значимых изменений количественного и качественного состава микрофлоры. Однако иногда могут развиться связанные с приёмом антибиотиков диарея, кандидоз полости рта и влагалища. В этих случаях необходимо проведение соответствующего лечения, основанного в первую очередь на клинической картине. Из лабораторных показателей при антибиотико-ассоциированной диарее оправданы лишь тесты на выявление *Clostridium difficile* или её токсинов.

Характеризуя безопасность и переносимость антимикробных препаратов, следует подчеркнуть, что широко распространённое мнение об их способности угнетать иммунитет — серьёзное заблуждение. Антимикробные препараты, оказывающие подобное действие, «от-

сеивают» на стадии доклинических исследований. Более того, некоторые антибиотики (макролиды, линкозамиды, фторхинолоны) способны стимулировать определённые звенья иммунной реакции.

Таким образом, при назначении антимикробных препаратов следует учитывать особенности каждого из них, а также результаты, полученные в контролируемых клинических испытаниях.

Общие принципы применения антимикробных препаратов

Антимикробная химиотерапия может быть двух видов — этиотропная и эмпирическая. Этиотропная терапия — целенаправленное применение антимикробного препарата против установленного возбудителя заболевания. Это более совершенный и предпочтительный вид терапии. Однако в повседневной практике уточнение бактериологического диагноза не всегда возможно, а во многих случаях, например при большинстве внебольничных инфекций, необязательно. Поэтому чаще проводят эмпирическую терапию, т.е. назначают препарат с учётом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и их наиболее вероятной чувствительности к нему.

При планировании и проведении антимикробной терапии, независимо от её вида, необходимо руководствоваться следующими принципами.

- Точная постановка диагноза, что включает установление локализации, степени тяжести инфекции, определение вида возбудителя (бактерии, грибки, вирусы и т.д.), анализ сведений о предполагаемом или установленном возбудителе и его прогнозируемой или известной чувствительности к антимикробным препаратам. При проведении эмпирической терапии необходимо учитывать также сведения о вторичной (приобретённой) резистентности.
- Обоснованность назначения антимикробного препарата (некоторые бактериальные и большинство вирусных инфекций не требуют специального лечения).
- Выбор оптимального препарата. При этом учитывают следующие условия:

  – специфичность действия в отношении предполагаемого или установленного возбудителя (предпочтительны препараты с узким спектром активности);

  – если инфекция вызвана несколькими возбудителями (предположительно или достоверно), следует назначить либо монотерапию

активным в их отношении препаратом, либо адекватную комбинацию препаратов;

– комбинированную терапию проводят также в тех случаях, когда необходим синергидный эффект в отношении микроорганизмов, обладающих природной устойчивостью ко многим антимикробным препаратам (синегнойная палочка, энтерококки);

– выбор оптимального типа антимикробного действия — при тяжёлых инфекциях предпочтительны препараты, вызывающие гибель возбудителя;

– особенности фармакокинетики препарата, т.е. способность проникать в очаг инфекции и создавать в нём терапевтическую концентрацию, а при инфекциях, вызываемых внутриклеточными патогенами, — проникать в клетки макроорганизма;

– прогнозирование возможных побочных эффектов;

– особенности пациента — возраст, масса тела, аллергологический и фармакологический анамнез, функциональное состояние почек и печени, беременность, кормление грудью, приём других ЛС.

- Выбор рационального режима дозирования, т.е. оптимальной разовой дозы, кратности и пути введения препарата. При инфекциях лёгкой и средней степеней тяжести препарат назначают обычно в средних терапевтических дозах и предпочтительно перорально (необходимое условие — хорошая биодоступность). При тяжёлых инфекциях антимикробный препарат следует назначать парентерально (лучше в/в). При угрожающих жизни инфекциях (например, сепсисе, менингите) препарат следует вводить только в/в в максимальных дозах.
- Планирование сроков и методов оценки эффективности терапии. Как правило, эффективность терапии сначала оценивают на 2–3-й день лечения.
  – Если выбранный препарат эффективен, назначают полный курс лечения в соответствии с особенностями конкретной инфекции. Часто после парентеральных введений после улучшения состояния пациентов препарат можно назначить внутрь (ступенчатая терапия). Основным критерием для завершения антимикробной терапии в большинстве случаев служит клиническое выздоровление или улучшение состояния больного. В некоторых случаях используют результаты бактериологического исследования (например, при стрептококковом тонзиллофарингите, инфекциях мочевыводящих путей).
  – Если при проводимой антимикробной терапии желаемый эффект не достигнут, следует исключить следующие причины:

- ♦ ошибка в диагнозе;
- ♦ ошибка в выборе препарата (или комбинации препаратов);
- ♦ наличие лекарственных взаимодействий;
- ♦ присоединение суперинфекции;
- ♦ формирование абсцесса;
- ♦ наличие инородного тела;
- ♦ лекарственная лихорадка.

– Показания к замене одного антимикробного препарата другим следующие:

- ♦ неэффективность препарата (при исключении других возможных причин неэффективности терапии);
- ♦ развитие побочных эффектов, угрожающих здоровью или жизни пациента;
- ♦ применение препаратов с кумулятивной токсичностью, для которых установлена определённая длительность применения (например, аминогликозидов).

Применение антимикробных препаратов у больных с почечной недостаточностью

Большинство антимикробных препаратов частично либо полностью выводится из организма почками. Поэтому при нарушении функций почек необходима коррекция режимов дозирования в связи с возможностью кумуляции препарата в организме с повышением риска токсических эффектов. Препараты, преимущественно экскретируемые с жёлчью и далее кишечником, можно назначать в обычных дозах (табл. 26-1).

Коррекцию режимов дозирования препарата, выделяемого преимущественно почками, осуществляют в зависимости от уменьшения клиренса креатинина. Показатель клиренса креатинина у взрослых рассчитывают по формуле Кокрофта–Гаулта (см. главу «Инотропные лекарственные средства»). В норме этот показатель равен 80–120 мл/мин. В повседневной клинической практике можно использовать метод ориентировочной оценки клиренса креатинина, исходя из его содержания в сыворотке крови (табл. 26-2).

Следует обращать особое внимание на дозирование антимикробных препаратов, обладающих потенциальной нефротоксичностью (например, аминогликозидов). Подробно особенности коррекции режимов дозирования антимикробных препаратов приведены в специальных руководствах и справочниках. Некоторые антимикробные

Таблица 26-1. Антимикробные прпепараты, назначаемые при почечной недостаточности в обычных дозах

Группа препаратов	Название препарата
Пенициллины	Бензатин бензилпенициллин, прокаин-бензилпенициллин, оксациллин, феноксиметилпенициллин
Цефалоспорины	Цефаклор, цефоперазон, цефтриаксон
Фторхинолоны	Пефлоксацин
Тетрациклины	Доксициклин
Макролиды	Все, кроме кларитромицина
Линкозамиды	Линкомицин
Нитроимидазолы	Метронидазол, тинидазол, орнидазол
Нитрофураны	Фуразолидон
Противогрибковые	Гризеофульвин, итраконазол, кетоконазол, леворин, нистатин
Прочие	Линезолид, фузидовая кислота, хлорамфеникол

Таблица 26-2. Ориентировочное определение клиренса креатинина

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Клиренс креатинина, мл/мин
< 177	> 40
177–354	20–40
354–707	10–20

препараты, выводимые почками в активном состоянии (например, нитрофурантоин, нитроксолин, тетрациклин), обладают особенно выраженной кумуляцией при нарушении функций почек, поэтому противопоказаны при почечной недостаточности. Сульфаниламиды и ко-тримоксазол противопоказаны при тяжёлой степени почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Бета-лактамные антибиотики

К β-лактамным антибиотикам относят пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Наличие β-лактамного кольца обусловливает их сильное бактерицидное действие, связанное с на-

рушением синтеза компонентов клеточной стенки бактерий, и возможность развития перекрёстной аллергии. Пенициллины и цефалоспорины могут инактивироваться микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазу (пенициллиназу). Карбапенемы значительно более устойчивы к этому ферменту. В связи с высокой клинической эффективностью и низкой токсичностью, β-лактамные антибиотики занимают ведущее место при лечении большинства инфекций.

Пенициллины

Классификация пенициллинов представлена в табл. 26-3.

Таблица 26-3. Классификация пенициллинов

Группы пенициллинов	МНН
Природные	Бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин Бензатин бензилпенициллин
Антистафилококковые	Оксациллин
Расширенного спектра (аминопенициллины)	Ампициллин Амоксициллин
Антисинегнойные	
• Карбоксипенициллины	Карбенициллин Тикарциллин + клавулановая кислота
• Уреидопенициллины	Азлоциллин Пиперациллин
Ингибиторзащищённые	Амоксициллин + клавулановая кислота Ампициллин + сульбактам Тикарциллин + клавулановая кислота Пиперациллин + тазобактам
Комбинированные	Ампициллин + оксациллин

Общие свойства пенициллинов — бактерицидное действие, низкая токсичность, широкий диапазон доз, перекрёстная аллергия (иногда с остальными β-лактамами).

Природные пенициллины

Первый препарат группы пенициллинов (и первый антибиотик) — бензилпенициллин. Несмотря на более чем полувековую историю своего применения, он сохранил своё важное значение в лечении

инфекций благодаря высокой активности в отношении ряда клинически значимых микроорганизмов (стрептококков, менингококков и др.), низкой токсичности и низкой стоимости. Недостатки бензилпенициллина — приобретённая резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков и бактероидов, а также частое развитие к нему аллергии.

Спектр противомикробного действия. Из грамположительных кокков наиболее чувствительны стрептококки (особенно β-гемолитический стрептококк группы А). Среди пневмококков появились умеренно резистентные и резистентные штаммы, причём последние часто устойчивы ко многим другим антимикробным препаратам. Энтерококки к бензилпенициллину малочувствительны. Большинство стафилококков (некоторые штаммы *Staphylococcus aureus, S. epidermidis*) резистентны к препарату, так как вырабатывают β-лактамазу.

Из грамотрицательных кокков высокочувствительны *Neisseria meningitidis*. Большинство гонококков (*N. gonorrhoeae*) синтезируют β-лактамазу, поэтому устойчивы к природным пенициллинам. Пенициллины активны в отношении листерий, возбудителей дифтерии, сибирской язвы, спирохет. Антианаэробная активность распространяется на многие спорообразующие (клостридии — *Clostridium tetani, C. perfringens*) и споронеобразующие (пептококки, пептострептококки и другие, содержащиеся в ротовой полости) анаэробы, актиномицеты. Основной кишечный анаэроб *Bacteroides fragilis* (частый возбудитель инфекций органов брюшной полости и малого таза) устойчив к действию этих препаратов.

Фармакокинетика

Все соли бензилпенициллина применяют парентерально, так как в желудке они разрушаются соляной кислотой, создают высокие концентрации во многих органах и тканях, плохо проникают через ГЭБ, в ткани предстательной железы, выводятся почками. $T_{1/2}$ натриевой и калиевой солей бензилпенициллина равен 30 мин.

Феноксиметилпенициллин более стабилен при приёме внутрь, 60% дозы всасывается в ЖКТ. Пища существенно не влияет на биодоступность. Препарат не создаёт высоких концентраций в крови, поэтому его не применяют для лечения тяжёлых инфекций. $T_{1/2}$ равен 1 ч.

Пролонгированные препараты пенициллина (бензилпенициллин прокаин, действующий в течение 24 ч; бензатин бензилпенициллин, действующий в течение 3–4 нед; бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаин; бензатин бензилпенициллин + бен-

зилпенициллин прокаин + бензилпенициллин) вводят только в/м. Они медленно всасываются из места введения и не создают высоких концентраций в крови, не проникают через ГЭБ.

Показания

Натриевую и калиевую соли бензилпенициллина применяют при стрептококковых инфекциях (тонзиллофарингите, роже, скарлатине, острой ревматической лихорадке, некротизирующем фасциите), внебольничной пневмококковой пневмонии, менингите у детей старше 2 лет и взрослых, бактериальном эндокардите (в сочетании с гентамицином или стрептомицином), сифилисе, лептоспирозе, клещевом боррелиозе (болезни Лайма), сибирской язве, инфекциях, вызванных клостридиями (газовой гангрене, столбняке), актиномикозе.

Феноксиметилпенициллин показан при стрептококковых инфекциях лёгкой и средней степеней тяжести, для профилактики ревматической лихорадки, а также пневмококковой инфекции после спленэктомии.

Пролонгированные препараты пенициллина назначают при стрептококковом тонзиллофарингите, сифилисе (кроме нейросифилиса!), для профилактики ревматической лихорадки. Бензилпенициллин прокаин применяют также при внебольничной пневмококковой пневмонии и для профилактики сибирской язвы.

Побочные эффекты. Природные пенициллины относят к наименее токсичным антимикробным препаратам. Наиболее частый побочный эффект — аллергические реакции (как немедленного, так и замедленного типов), в том числе анафилактический шок. Поэтому при назначении препаратов необходим тщательный сбор аллергологического анамнеза и наблюдение за пациентом в течение 30 мин после первого введения препарата. В ряде случаев проводят кожные пробы. При применении больших доз возможно развитие нейротоксических осложнений (тремор, судороги), особенно при почечной недостаточности и эндолюмбальном введении. Феноксиметилпенициллин может вызвать нетяжёлые побочные эффекты со стороны ЖКТ (например, тошноту).

Лекарственное взаимодействие. Отмечен синергизм природных пенициллинов и аминогликозидов в отношении грамположительных кокков (кроме пневмококков!), однако вследствие физико-химической несовместимости их нельзя вводить в одном шприце или в одной инфузионной системе. Препараты проявляют антагонизм с сульфаниламидами.

При применении пролонгированных пенициллинов возможно возникновение болезненных инфильтратов в месте введения. Специфичны сосудистые осложнения при нарушении техники введения — синдром Онэ (ишемия и гангрена конечностей при введении препарата в артерию), синдром Николау (эмболия сосудов лёгких и головного мозга при введении в вену).

Антистафилококковые пенициллины

Основное клиническое значение имеет оксациллин.

Спектр противомикробного действия. Препарат устойчив к действию пенициллиназ, поэтому активен в отношении пенициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (PRSA). В отношении других микроорганизмов спектр его активности аналогичен таковому природных пенициллинов, но степень активности значительно меньше. Одна из серьёзных проблем — распространение нозокомиальных штаммов *S. aureus*, устойчивых к оксациллину (и метициллину — первому антистафилококковому пенициллину, в настоящее время снятому с производства ввиду отсутствия преимуществ перед оксациллином), получивших название метициллинрезистентных (MRSA).

Фамакокинетика. Биодоступность оксациллина при пероральном приёме низкая (20–30%, ещё ниже при приёме после еды). Распределяется в тканях аналогично другим пенициллинам. Около 45% дозы подвергается биотрансформации. Препарат выводится почками и с жёлчью. $T_{1/2}$ равен 30 мин и не меняется при почечной недостаточности.

Показания — стафилококковые инфекции (кроме вызванных MRSA).

Побочные эффекты см. соли бензилпенициллина. Возможны диспепсия, рвота, снижение содержания гемоглобина, нейтропения, повышение активности печёночных трансаминаз (при приёме в дозах более 6 г/сут и у детей).

Пенициллины с расширенным спектром активности

Эта группа включает полусинтетические аминопенициллины — ампициллин и амоксициллин.

Спектр противомикробного действия

Ампициллин, в отличие от природных и антистафилококковых пенициллинов, действует на некоторые аэробные грамотрицательные энтеробактерии (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы и др.) и

Haemophilus influenzae, однако в последнее время появилось много резистентных штаммов. По сравнению с бензилпенициллинами препарат более активен в отношении энтерококков и листерий и не отличается по активности в отношении стрептококков, менингококков, спирохет, анаэробов. К препарату устойчивы PRSA и большинство грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций.

Амоксициллин по спектру активности близок к ампициллину, но активнее в отношении пневмококка и *Helicobacter pylori.*

Фармакокинетика

Биодоступность ампициллина при приёме натощак равна 30–40%, при приёме после еды вдвое ниже. Препарат распределяется во многие ткани и жидкости организма, но плохо проникает через ГЭБ, выводится с мочой и жёлчью, создавая в них высокие концентрации. $T_{1/2}$ равен 1 ч.

Наиболее существенное отличие амоксициллина — всасывается из ЖКТ в 2–2,5 раза лучше, чем ампициллин. Биодоступность равна 75% и более (95% у специальных растворимых таблеток) и не зависит от приёма пищи. Амоксициллин создаёт более высокие и стабильные концентрации в крови и бронхолёгочном секрете, активно секретируется с желудочным соком и создаёт в нём высокую концентрацию. В нижних отделах ЖКТ концентрация препарата низкая, поэтому его не применяют при лечении шигеллёза и сальмонеллёза, даже если эти возбудители чувствительны к препарату. Выводится почками, в моче создаются высокие концентрации препарата. $T_{1/2}$ равен 1–1,3 ч.

Показания

Ампициллин применяют при среднем отите, синусите, внебольничной пневмонии, менингите, бактериальном эндокардите (в сочетании с гентамицином или стрептомицином), сальмонеллёзе, шигеллёзе, инфекциях желчевыводящих путей, лептоспирозе.

Амоксициллин назначают при среднем отите, синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии, клещевом боррелиозе, для профилактики бактериального эндокардита и сибирской язвы, эрадикации *H. pylori* (в сочетании с другими антимикробными и антисекреторными препаратами).

Побочные эффекты

Побочные эффекты ампициллина и амоксициллина см. природные пенициллины. Возможно развитие диареи (чаще при приёме ампициллина). У 5–10% пациентов ампициллин может вызвать появ-

ление кожной сыпи (факторы риска: инфекционный мононуклеоз, цитомегалия, хронический лимфолейкоз, лечение аллопуринолом). Сыпь имеет неаллергическую природу, пятнисто-папулёзная, не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата.

Антисинегнойные пенициллины

К этой группе относят карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин).

Основной особенностью этих препаратов длительное время считали активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa.* Однако в настоящее время в связи с развитием вторичной резистентности возбудителя их применяют лишь при отсутствии других антисинегнойных препаратов в случае подтверждённой чувствительности возбудителя.

Спектр противомикробного действия

Карбоксипенициллины активны также в отношении многих штаммов протея, энтеробактерий. Они слабее аминопенициллинов действуют на грамположительные кокки, кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы.

Уреидопенициллины сильнее карбоксипенициллинов действуют на синегнойную палочку. Кроме того, они активны в отношении многих энтеробактерий (клебсиел, серраций, ацинетобактеров и др.).

Фармакокинетика. Препараты применяют только парентерально. Они распределяются аналогично другим пенициллинам, плохо проникают через ГЭБ, выводятся преимущественно почками. $T_{1/2}$ равен приблизительно 1 ч и возрастает при почечной недостаточности.

Побочные эффекты см. бензилпенициллины. Могут также вызывать снижение агрегации тромбоцитов и электролитные нарушения (гипернатриемию, гипокалиемию). Карбенициллин обладает более высокой нейротоксичностью.

Ингибиторзащищённые пенициллины

Основной механизм резистентности бактерий к β-лактамным антибиотикам — синтез β-лактамаз, разрушающих β-лактамное кольцо препаратов. Комбинированные препараты, содержащие ингибиторы β-лактамаз (клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам), называют ингибиторзащищёнными пенициллинами. Сульбактам обладает также умеренной собственной антимикробной активностью в отношении нейссерий, моракселл и акинетобактеров.

К этой группе препаратов относят амоксициллин + клавулановую кислоту, ампициллин + сульбактам, тикарциллин + клавулановую кислоту, пиперациллин + тазобактам.

Спектр противомикробного действия

Амоксициллин + клавулановая кислота действует на все микроорганизмы, чувствительные к амоксициллину. Препарат обладает более высокой антистафилококковой активностью (включая пенициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и некоторые штаммы *S. epidermidis*), активен в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих β-лактамазы (например, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, кишечной палочки, протея, клебсиелл), и анаэробов (включая *Bacteroides fragilis*).

Ампициллин + сульбактам практически не отличается по антимикробному спектру от амоксициллина + клавулановой кислоты.

Отличительные особенности тикарциллина + клавулановой кислоты от других препаратов этой группы — активность в отношении синегнойной палочки, более сильное действие на многие нозокомиальные штаммы энтеробактерий.

Пиперациллин + тазобактам рассматривают как наиболее мощный ингибиторзащищённый пенициллин. По активности он несколько превосходит тикарциллин + клавулановую кислоту в отношении грамположительных кокков и энтеробактерий.

Фармакокинетика

Оба компонента амоксициллина + клавулановой кислоты хорошо всасываются при приёме внутрь (биодоступность на зависит от приёма пищи), хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в тканях и жидкости (включая лёгкие, плевральную и перитонеальную жидкости, среднее ухо, синусы), плохо проникают через ГЭБ и в ткани предстательной железы, выводятся преимущественно почками. $T_{1/2}$ равен 0,8–1,2 ч.

Тикарциллин + клавулановую кислоту применяют только в/в.

Показания

Амоксициллин + клавулановая кислота показан при среднем отите, синусите, эпиглоттите, обострении хронического бронхита, внебольничной и нозокомиальной пневмониях, инфекциях органов брюшной полости и таза, кожи, мягких тканей, костей, суставов, желчевыводящих и мочевыводящих путей, сепсисе, для пред- и послеоперационной антибиотикопрофилактики.

Показания к применению ампициллина + сульбактама см. амоксициллин + клавулановая кислота.

Тикарциллин + клавулановую кислоту применяют при нозокомиальной пневмонии, тяжёлых внебольничных и нозокомиальных инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, внутрибрюшных и тазовых инфекциях, сепсисе.

Показания к применению и побочные эффекты пиперациллина + тазобактама те же, что остальных препаратов этой группы.

Побочные эффекты

Побочные эффекты амоксициллина + клавулановой кислоты см. амоксициллин. Вследствие наличия клавулановой кислоты возможны (редко) повышение активности трансаминаз, лихорадка, тошнота, рвота.

Тикарциллин + клавулановая кислота может вызвать электролитные нарушения и тормозить агрегацию тромбоцитов.

Комбинированные пенициллины

Ампициллин + оксациллин считают устаревшим препаратом. Эффективность пероральной формы препарата ограничена низкой биодоступностью его компонентов. При парентеральном введении ввиду фиксированного соотношения компонентов доза оксациллина, как правило, оказывается заниженной. Попытка повышения её до эффективных величин (8 г/сут) приводит к превышению допустимых суточных доз ампициллина (12 г). Препарат иногда назначают при инфекциях неясной и смешанной этиологии (внебольничной пневмонии, инфекциях кожи и мягких тканей), не следует применять для лечения нозокомиальных инфекций.

Цефалоспорины

Цефалоспорины широко применяют в клинической практике, так как они обладают сильным бактерицидным действием, синергизмом с аминогликозидами, широким терапевтическим диапазоном, низкой токсичностью. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов (табл. 26-4).

Побочные эффекты. В целом цефалоспорины хорошо переносятся больными. Препараты могут вызвать аллергические реакции, вероятность развития которых (особенно на препараты I поколения)

Таблица 26-4. Классификация цефалоспоринов

Путь введения	Поколения			
	I	II	III	IV
Парентеральный	Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон Цефоперазон + сульбактам	Цефепим
Пероральный	Цефалексин	Цефаклор	Цефиксим Цефтибутен	

выше при наличии аллергии к пенициллинам. Перекрёстную аллергию отмечают у 5–10% получающих препарат. При необходимости проводят кожные пробы или препарат пробно назначают однократно внутрь. Возможны также положительная проба Кумбса, лейкопения (редко), повышение активности трансаминаз, боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея.

Цефалоспорины I поколения

Цефазолин и цефалексин — препараты широкого спектра противомикробного действия. Наибольшее клиническое значение имеет активность в отношении грамположительных кокков (кроме MRSA и энтерококков).

Спектр противомикробного действия — стрептококки, стафилококки (включая PRSA). Менингококки и гонококки чувствительны *in vitro*, но это не имеет клинического значения. Активность в отношении некоторых грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, индолотрицательного протея) значительно ниже, чем у цефалоспоринов II–IV поколений. К препаратам резистентны MRSA, энтерококки, листерии, большинство штаммов *Haemophilus influenzae* и энтеробактерий.

Фармакокинетика

При парентеральном введении цефазолин распределяется во многие органы и ткани, плохо проникает через ГЭБ, в предстательную железу, создаёт стабильные концентрации в крови и моче при введении 2–3 раза в сутки ($T_{1/2}$ около 2 ч), выводится в неизменённом виде преимущественно с почками (80%), а также частично с жёлчью.

Цефалексин хорошо всасывается в ЖКТ (биодоступность 95%). Наиболее высокие концентрации препарата создаются в костной ткани, плевральной жидкости, жёлчи, моче. $T_{1/2}$ равен 1 ч.

Показания — стрептококковые и стафилококковые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, антибиотикопрофилактика в пред- и послеоперационный периоды.

Цефалоспорины II поколения

По действию на грамположительные кокки препараты этой группы не отличаются от цефалоспоринов I поколения. Основное отличие — более высокая активность в отношении грамотрицательной микрофлоры: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, некоторых штаммов клебсиелл, протея и др.

Цефуроксим применяют парентерально. Препарат хорошо проникает в ткани и среды организма, в том числе и через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, выводится преимущественно почками. $T_{1/2}$ равен 1,5 ч. Применяют при среднем отите, синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов, мочевыводящих путей, сепсисе, антибиотикопрофилактике в пред- и послеоперационный периоды.

Препараты, содержащие цефуроксима аксетил (эфир цефуроксима), предназначены для приёма внутрь и представляют собой пролекарство. Биодоступность увеличивается при приёме во время или сразу после еды (50–70%). В процессе всасывания препарат подвергается гидролизу с высвобождением цефуроксима. Выводится почками, $T_{1/2}$ равен 1,5 ч. Применяют по тем же показаниям, что цефуроксим (кроме антибиотикопрофилактики). Эффективно ступенчатое применение препаратов цефуроксима: сначала парентерально, затем внутрь.

Цефаклор — препарат для приёма внутрь. По сравнению с цефуроксимом менее активен в отношении пневмококка и *H. influenzae,* имеет более высокую биодоступность (90–95%), но более короткий $T_{1/2}$ (0,5–1 ч). Применяется по тем же показаниям, что и цефуроксим для перорального приёма, однако не создаёт терапевтических концентраций в жидкости среднего уха, поэтому неэффективен при среднем отите.

Цефалоспорины III поколения

Препараты этой группы высокоактивны в отношении грамотрицательных энтеробактерий, включая многие нозокомиальные поли-

резистентные штаммы. Некоторые препараты (цефтазидим, цефоперазон) действуют на синегнойную палочку. Цефалоспорины III поколения для парентерального введения первоначально применяли лишь в стационаре при лечении тяжёлых инфекций; в настоящее время в связи с увеличением антибиотикорезистентности их назначают и амбулаторно. При тяжёлых и смешанных инфекциях эти препараты следует комбинировать с аминогликозидами II–III поколений, метронидазолом, ванкомицином. Препараты для приёма внутрь показаны при среднетяжёлых внебольничных инфекциях, вызванных грамотрицательной микрофлорой, а также как второй этап ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов.

Цефотаксим — первый, «базовый» цефалоспорин III поколения. В настоящее время вместо него чаще применяют цефтриаксон, так как последний фармакоэкономически более выгоден.

Спектр активности

Цефотаксим наиболее эффективен в отношении стрептококков, пенициллинрезистентных пневмококков. На стафилококки он действует слабее, чем цефалоспорины I–II поколений. Препарат обладает высокой активностью в отношении гонококков, менингококков, *Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae,* многих грамотрицательных энтеробактерий (кишечной палочки, *Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae*, цитробактеров, серраций и др.). Активность по отношению к анаэробной микрофлоре аналогична таковой у пенициллина.

Цефтриаксон по спектру активности сходен с цефотаксимом.

Цефтазидим в отличие от цефотаксима действует на синегнойную палочку (превосходит по активности пиперациллин, аминогликозиды и ципрофлоксацин), менее активен в отношении грамположительных кокков.

Цефоперазон также действует на синегнойную палочку, но слабее, чем цефтазидим.

Фармакокинетика

Цефотаксим хорошо проникает в различные ткани и органы, в том числе через ГЭБ. Большая часть дозы метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, выводится почками. $T_{1/2}$ цефотаксима равен 1 ч, метаболитов — 1,5 ч.

Цефтриаксон отличается от цефотаксима более длительным $T_{1/2}$ (5–7 ч, самый большой среди всех цефалоспоринов), поэтому его можно назначать 1 раз в сутки (при менингите 2 раза в сутки), высокой степенью связывания с белками плазмы (не применяют у ново-

рождённых в связи с опасностью вытеснения билирубина из связи с белками), выведением из организма как почками, так и с жёлчью (нет необходимости в коррекции дозы при почечной недостаточности). В жёлчи препарат может образовывать кальциевую соль, вызывающую сгущение жёлчи (псевдолитиаз), поэтому не рекомендовано его применение при инфекциях желчевыводящих путей.

Цефтазидим имеет более длительный, чем у цефотаксима, $T_{1/2}$ (2 ч).

Цефоперазон также имеет два пути выведения из организма — с жёлчью (преимущественно) и почками, поэтому при почечной недостаточности дозу препарата не снижают. Он хуже, чем цефтриаксон, проникает через ГЭБ, $T_{1/2}$ равен 2 ч, может вызывать гипопротромбинемию и связанные с ней кровотечения, оказывает дисульфирамоподобное действие, сохраняющееся в течение 48 ч после отмены препарата.

Показания к применению

Показания к применению цефотаксима — тяжёлые формы синусита, внебольничная и нозокомиальная пневмонии, тяжёлые инфекции мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, кишечные инфекции (шигеллёз, сальмонеллёз), внутрибрюшные инфекции, инфекции малого таза (в сочетании с препаратами, действующими на анаэробную микрофлору), менингит, сепсис, гонорея.

Цефтриаксон применяют по тем же показаниям, что цефотаксим, а а также при остром среднем отите, бактериальном эндокардите и клещевом боррелиозе.

Цефтазидим назначают при инфекции, вызванной синегнойной палочкой (в том числе менингите), нозокомиальной пневмонии, тяжёлых инфекциях мочевыводящих путей, внутрибрюшных инфекциях и инфекциях органов малого таза (в сочетании с препаратами, действующими на анаэробную микрофлору).

Показания к применению цефоперазона см. цефотаксим (кроме менингита и гонореи).

Цефоперазон + сульбактам представляет собой комбинацию цефоперазона с ингибитором β-лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1, поэтому значительно более активнее цефоперазона в отношении микроорганизмов, вырабатывающих β-лактамазы (например, многих грамотрицательных энтеробактерий, акинетобактера). В отличие от всех других цефалоспоринов препарат действует на неспорообразующие анаэробы (включая *Bacteroides fragilis)*, поэтому при инфекци-

ях брюшной полости и малого таза его можно применять в виде монотерапии. По другим характеристикам и показаниям к применению практически не отличается от цефоперазона.

Цефиксим — препарат для приёма внутрь. Активнее, чем пероральные цефалоспорины II поколения, в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, гонококков, энтеробактерий). Хорошо действует на стрептококки, по активности в отношении пневмококков и стафилококков уступает цефуроксиму. Биодоступность равна 50%, выводится преимущественно почками, частично с жёлчью; $T_{1/2}$ 3–4 ч. Препарат применяют при обострении хронического бронхита, вызванного *H.influenzae* или *M. catarrhalis*, инфекциях мочевыводящих путей, шигеллёзе, гонорее, а также при ступенчатой терапии после парентеральных цефалоспоринов III–IV поколений.

Цефтибутен по свойствам и показаниям к применению аналогичен цефиксиму, но имеет более высокую биодоступность.

Цефалоспорины IV поколения

Препараты этой группы более резистентны, чем препараты предыдущих поколений, к действию β-лактамаз, вырабатываемых нозокомиальными штаммами энтеробактерий. По сравнению с цефалоспоринами III поколения они более активны в отношении грамположительных кокков. Обладают антисинегнойной активностью. Основной цефалоспорин IV поколения — цефепим.

Цефепим действует на стрептококки, стафилококки (кроме MRSA), менингококки, *H. influenzae*, синегнойную палочку (в том числе некоторые штаммы, устойчивые к цефтазидиму). К препарату высокочувствительны энтеробактерии (кишечная палочка, протеи, клебсиеллы, серрации и др.), включая ряд штаммов, устойчивых к цефалоспоринам III поколения. По антианаэробной активности не отличается от пенициллинов (не действует на *Bacteroides fragilis*). Цефепим проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ приблизительно равен 2 ч. Препарат назначают при тяжёлых, преимущественно нозокомиальных, инфекциях, в том числе вызванных *Pseudomonas aeruginosa*: пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, внутрибрюшных инфекциях и инфекциях малого таза (в сочетании с метронидазолом), кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсисе.

Сравнительная характеристика цефалоспоринов III и IV поколений представлена в табл. 26-5.

Таблица 26-5. Сравнительная характеристика цефалоспоринов III–IV поколения

Показатели	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефоперазон	Цефепим
Особенности спектра противомикробной активности					
S. aureus	++	++	+	++	+++
S. pneumoniae	+++	+++	+	++	+++
P. aeruginosa	—	—	+++	++	+++
Кратность введения (раз в сутки)	3–4	1–2	2–3	2–3	2–3
Проникновение через ГЭБ	++	++	++	+	++
Применение при лечении менингита	Да	Да	Да	Нет	Да
Дисульфирамоподобный эффект	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Гипопротромбинемия	Нет	Нет	Нет	Да	Нет

Примечание. (+) — низкая, незначительно; (++) — умеренная, ; (+++) — высокая; (–) — не действует.

Карбапенемы

Карбапенемы (имипенем + циластатин, меропенем) по сравнению с остальными β-лактамными антибиотиками более устойчивы к действию β-лактамаз и имеют более широкий спектр антимикробной активности, включающий в том числе штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивые к цефалоспоринам III–IV поколений, синегнойную палочку и анаэробы.

Имипенем + циластатин представляет собой комбинацию имипенема с циластатином в сотношении 1:1. Имипенем быстро гидролизуется в почках дегидропептидазой, а циластатин — специфический ингибитор этого фермента. Препарат действует на стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, большинство пенициллинрезистентных пневмококков, энтерококки (кроме *Enterococcus faecium*), менингококки, гонококки. Активен в отношении многих грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, клебсиелл, серраций, энтеробактеров, цитробактеров, синегнойной палочки и др.). Синегнойная палочка способна быстро вырабатывать резистентность к имипенему, поэто-

му при применении препарата необходимо повторное определение к нему чувствительности. Препарат обладает высокой активностью в отношении анаэробов, спорообразующих (кроме *Clostrudium difficile*) и споронеобразующих (в том числе *Bacteroides fragilis*).

При парентеральном введении препарат хорошо распределяется в органах и тканях, создаёт терапевтические концентрации в бронхолёгочном секрете, плевральной жидкости, жёлчи, костях, суставах; через ГЭБ проникает при воспалении оболочек мозга, в печени не метаболизируется, выводится почками. $T_{1/2}$ равен 1 ч. Показания к применению: тяжёлые внебольничные и нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными микроорганизмами и смешанной микрофлорой (инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, внутрибрюшные и тазовые инфекции, сепсис), бактериальный эндокардит. Имипенем + циластатин может вызвать аллергические реакции (в том числе перекрёстную аллергию к пенициллинам), тошноту, рвоту, редко диарею. В некоторых случаях, особенно у больных пожилого возраста, при применении в высоких дозах или быстром введении, черепно-мозговых травмах, инсульте, эпилепсии, почечной недостаточности может оказать нейротоксическое действие, проявляющееся тремором, судорогами.

Меропенем отличается от имипенема + циластатина большей активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов и меньшей — в отношении стафилококков и стрептококков; не действует на энтерококки. Меропенем не разрушается почечной дегидропептидазой. Препарат не провоцирует возникновения судорог, поэтому его можно применять при менингите. Путь введения — внутривенный (капельно или струйно). Показания: см. имипенем + циластатин (кроме эндокардита), а также менингит.

Принципы дозирования β-лактамных антибиотиков представлены в табл. 26-6.

Аминогликозиды

Аминогликозиды оказывают более быстрое, чем β-лактамные антибиотики, бактерицидное действие, обусловленное нарушением синтеза белка на рибосомах. Сила антимикробного действия зависит от концентрации препаратов в крови. Аминогликозиды значительно токсичнее β-лактамов, но редко вызывают аллергические реакции.

Таблица 26-6. Дозирование β-лактамных антибиотиков

МНН	Доза	Пути, режимы введения	Длительность терапии
1	2	3	4
Бензилпенициллин, натриевая соль	4–12 млн ЕД/сут	В/м или в/в, каждые 4–6 ч	—
	При тонзиллофарингите по 500 000 ЕД	В/м, каждые 8–12 ч	10 дней
	При менингите, эндокардите 18–24 млн ЕД/сут	В/в и/или в/м, каждые 4 ч	При эндокардите до 1–1,5 мес
Феноксиметилпенициллин	По 0,25–0,5 г	Внутрь, каждые 6 ч	—
	При стрептококковом тонзиллофарингите по 0,25–0,5 г	Внутрь, каждые 8–12 ч	—
	Для профилактики ревматической лихорадки по 0,25 г	Внутрь, каждые 12 ч	10 дней
Бензилпенициллин прокаин	600 тыс – 1,2 млн ЕД/сут	В/м, в 1–2 введения	—
	Для профилактики сибирской язвы по 1,2 млн ЕД	В/м, каждые 12 ч	2 мес
Бензатин бензилпенициллин	По 1,2–2,4 млн ЕД	В/м, однократно	—
	При сифилисе по 2,4 млн ЕД	В/м, каждые 5–7 дней (2–3 инъекции)	—
	Для профилактика ревматической лихорадки и рецидивирующей рожи по 1,2–2,4 млн ЕД	В/м, 1 раз в месяц	—
Оксациллин	По 0,5 г	Внутрь, каждые 4–6 ч за 1–1,5 ч до еды	—
	4–12 г/сут	Парентерально, в 4–6 введений	—

Продолжение табл. 26-6

1	2	3	4
Ампициллин	0,5 г	Внутрь, каждые 6 ч за 1 ч до еды	—
	2–6 г/сут	В/м, в/в, в 4 введения	—
	При менингите, эндокардите 8–12 г/сут	В/в капельно	—
Амоксициллин	По 0,5–1 г	Внутрь, каждые 8 ч	—
	Для профилактики эндокардита 3 г/сут	Внутрь, однократно	—
	Для профилактики сибирской язвы по 0,5 г	Внутрь, каждые 8 ч	2 мес
Карбенициллин	400–600 мг/кг/сут (20–40 г/сут)	В/в капельно, в 6–8 введений	—
Ампициллин + сульбактам	1,5–12 г/сут	Парентерально, в 3–4 введения	—
Амоксициллин + клавулановая кислота	По 0,375–0,625 г	Внутрь во время еды, каждые 8 ч	—
Пиперациллин + тазобактам	По 2,25–4,4 г	В/в капельно, каждые 6–8 ч	—
Цефазолин	2–6 г/сут	В/м и в/в в 2–3 введения	—
	Для профилактики 1–2 г	За 0,5–1 ч до операции (при длительности операции более 3 ч ввести повторно через 4 ч)	—
Цефалексин	По 0,5–1 г	Внутрь, 4 раза в сутки	—
	При стрептококковом тонзиллофарингите по 0,5 г	Внутрь, 2 раза/сут	—
Цефуроксим	2,25–4,5 г/сут	В/м и в/в, в 2–3 введения	—

Окончание табл. 26-6

1	2	3	4
	Для профилактики 1,5 г	За 0,5–1 ч до операции (при длительности операции более 3 ч ввести повторно через 4 ч)	—
Цефаклор	По 0,25–0,5 г	Внутрь, каждые 8 ч	—
Цефотаксим	3–8 г/сут	В/м, в/в, в 3–4 введения	—
	При менингите 12–16 г/сут	В 4–6 введений	—
Цефтриаксон	1–2 г/сут	В/м, в/в, в 1–2 введения	—
	При менингите 2–4 г/сут	В/м, однократно	—
	При острой гонорее 0,25 г	—	—
Цефтазидим	3–6 г/сут	В/в, в 2–3 введения (при синегнойной инфекции 3 раза в сутки)	—
Цефоперазон	4–12 г/сут	В/в, в/м в 2–3 введения (при синегнойной инфекции каждые 6 ч)	—
Цефоперазон + сульбактам	2–4–8 г/сут	В/в, в/м в 2–3 введения	—
Цефиксим	0,4 г/сут	Внутрь, в 1–2 приёма	—
Цефтибутен	0,4 г/сут	Внутрь, в 1 приём	—
Цефепим	2–4 г/сут	В/в, в 2–3 введения	—
Имипенем + циластатин	2 г/сут	В/в капельно, каждые 6 ч	—
Меропенем	1,5 г/сут	В/м , каждые 6 ч	—
	При менингите по 2 г	В/в в течение 5 мин, в/в капельно в течение 15–30 мин	—

Главное клиническое значение аминогликозидов — их активность в отношении аэробных грамотрицательных бактерий. Выделяют три поколения аминогликозидов:

- I поколение — стрептомицин, неомицин, канамицин.
- II поколение — гентамицин, тобрамицин, сизомицин.
- III поколение — амикацин, нетилмицин.

Общие свойства

Спектр активности. Из грамположительных кокков наиболее чувствительны стафилококки (включая PRSA и некоторые MRSA). Стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину (применяют лишь в комбинации с пенициллином или ампициллином). Пневмококки устойчивы к аминогликозидам (поэтому применение их при внебольничной пневмонии ошибочно!). Грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки) умеренно чувствительны к этим препаратам. К аминогликозидам II–III поколений высокочувствительны грамотрицательные энтеробактерии (кишечная палочка, протеи, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации и др.), чувствительны синегнойная палочка и некоторые другие неферментирующие бактерии (ацинетобактеры, *Stenotrophomonas maltophilia*). Стрептомицин, канамицин и амикацин активны в отношении микобактерии туберкулёза. Анаэробы устойчивы к аминогликозидам, что следует учитывать при лечении внутрибрюшных инфекций и инфекций малого таза.

Фармакокинетика. Аминогликозиды практически не всасываются из ЖКТ. Препараты этой группы быстро всасываются при внутримышечном введении, а также с ожоговой и раневой поверхностей, поэтому местно их следует применять лишь на ограниченных участках и в малых количествах. Кроме того, аминогликозиды всасываются из брюшной и плевральной полостей, что может привести к развитию токсического действия. Являясь гидрофильными соединениями, они распределяются преимущественно в сосудистом русле и внеклеточной жидкости, объём распределения возрастает при отёках, асците, обширных ожогах и некоторых тяжёлых инфекциях, а при ожирении этот показатель уменьшается. Аминогликозиды хуже β-лактамов проникают через тканевые барьеры (в том числе ГЭБ). Они не создают высоких концентраций в бронхиальном секрете, жёлчи, ликворе, а также в предстательной железе, костях, умеренно про-

никают в брюшную полость, синовиальную жидкость, бронхи, плевральную полость. Наибольшие концентрации аминогликозидов отмечают в тканях почек, моче, внутреннем ухе.

Препараты этой группы не метаболизируются в печени, выводятся почками в неизменённом виде. $T_{1/2}$ при нормальных функциях почек составляет 2–3,5 ч, при почечной недостаточности может возрастать в 30–40 раз.

Побочные действия. Аминогликозиды могут оказывать нефротоксическое и ототоксическое действия (избирательное поражение VIII пары черепных нервов), а также вызывать нарушение нервно-мышечной передачи (вплоть до паралича дыхательных мышц — редкого, но смертельного осложнения). Наиболее опасны ототоксические осложнения аминогликозидов (вплоть до необратимой глухоты) и вестибулярные расстройства. По степени риска развития нервно-мышечной блокады аминогликозиды можно расположить в следующем порядке: неомицин > канамицин > амикацин > гентамицин > тобрамицин.

Профилактика побочных эффектов заключается в следующем:

- назначение препаратов этой группы строго по показаниям;
- соблюдение дозировок (недопустимо превышение максимальных суточных доз при отсутствии возможности определения концентрации препарата в крови) и установленной длительности лечения — не более 7–10 дней, за исключением бактериального эндокардита (до 14 дней), туберкулёза (до 2 мес);
- недопустимость комбинации двух аминогликозидов или замены одного препарата другим, если больной принимал первый в течение 7–10 дней (повторный курс можно проводить не ранее, чем через 4–6 нед);
- не назначать аминогликозиды при сопутствующих миастении, ботулизме;
- контроль функций почек (определение креатинина сыворотки крови с расчётом клубочковой фильтрации) до назначения аминогликозида, затем каждые 2–3 дня;
- контроль слуха и функций вестибулярного аппарата (опрос больных, при необходимости проведение аудиометрии, вестибулярных проб).

Меры помощи при развитии побочного действия — отмена препарата, при развитии нервно-мышечной блокады — внутривенное введение кальция хлорида и/или антихолинэстеразного препарата.

Лекарственное взаимодействие

Синергизм отмечен при сочетании аминогликозидов с пенициллинами или цефалоспоринами (но не при введении в одном шприце!).

Антагонизм (физико-химическая несовместимость) — с β-лактамными антибиотиками и гепарином при смешивании в одном шприце.

Усиление токсических эффектов отмечено при сочетании аминогликозидов с другими нефротоксичными и ототоксичными ЛС (например, полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой). НПВС, нарушая почечный кровоток, могут замедлять экскрецию аминогликозидов и вызывать их кумуляцию. При применении аминогликозидов на фоне или после введения миорелаксантов или магния сульфата значительно возрастает риск угнетения дыхания в связи с развитием нервно-мышечной блокады.

Показания

Парентерально препараты применяют при инфекциях различной локализации, вызванных грамотрицательными энтеробактериями и синегнойной палочкой (аминогликозиды II–III поколений), энтерококковых инфекциях (гентамицин или стрептомицин в сочетании с пенициллином или ампициллином), туберкулёзе (стрептомицин, амикацин, канамицин, обязательно в сочетании с другими противотуберкулёзными ЛС), чуме, туляремии, бруцеллёзе (стрептомицин, гентамицин).

Внутрь — см. неомицин, канамицин.

Местно: аминогликозиды (чаще неомицин и гентамицин) входят в состав мазей, глазных и ушных капель. При их применении следует учитывать возможность токсического резорбтивного действия и не превышать установленную длительность лечения.

Принципы дозирования

В связи с зависимостью эффективности аминогликозидов от концентрации в крови, выведением их почками и высокой токсичностью следует уделять особое внимание расчёту дозы препаратов. При этом необходимо учитывать два принципиальных положения: дозу следует рассчитывать, исходя из массы тела (и у детей, и у взрослых); доза должна корригироваться, исходя из индивидуальных особенностей пациента: возраста, функций почек, локализации инфекции.

Факторы, определяющие дозу аминогликозида.

- Вид препарата и масса тела больного. Дозы у взрослых и детей старше 1 мес: стрептомицин, канамицин, амикацин — 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения, гентамицин, тобрамицин — 3–5 мг/кг/сут в 1–

2 введения, нетилмицин — 4–6,5 мг/кг/сут. Современный режим дозирования аминогликозидов предполагает однократное введение всей суточной дозы (лучше в/в капельно). Этот режим введения, не уступая многократному по эффективности, не сопровождается повышением токсичности. Его можно использовать при большинстве показаний, кроме эндокардита и менингита.

- Наличие у больного ожирения или истощения. Аминогликозиды не распределяются в жировой ткани, поэтому при повышенной массе тела их дозы следует снизить. При превышении идеальной массы тела на 25% и более дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, снижают на 25%, а у истощённых больных, наоборот, увеличивают на 25%.
- Возраст. Больным пожилого возраста в связи с замедлением клубочковой фильтрации необходимо снизить дозу препарата. Новорождённым, наоборот, назначают относительно более высокую (на кг массы тела) дозу.
- Функциональное состояние почек. При нарушении функций почек необходимо уменьшать суточную дозу препарата в зависимости от снижения клиренса эндогенного креатинина. Для правильного выбора дозы определение креатинина сыворотки крови и расчёт его клиренса необходимо проводить перед назначением препарата и повторять каждые 2–3 дня. Снижение клиренса более чем на 25% исходного уровня может свидетельствовать о нефротоксическом действии, а более чем на 50% — абсолютное показание к отмене аминогликозида. При почечной недостаточности необходимо проводить коррекцию суточных доз препаратов, снижая разовую дозу либо увеличивая интервалы между введениями. Например, первая разовая доза гентамицина, тобрамицина и нетилмицина равна 1,5–2 мг/кг, амикацина — 7,5 мг/кг, последующие разовые дозы определяют по формуле:

$$\frac{\textit{Первая доза (мг/кг)} \times \textit{КК}}{100},$$

где КК — клиренс креатинина в мл/мин/1,73 м^2.

- Тяжесть и локализация инфекции. При менингите, сепсисе, пневмонии назначают максимальные дозы аминогликозидов, при пиелонефрите, эндокардите — средние. Особенно высокие дозы (например, 7–10 мг/кг/сут гентамицина) применяют у больных с ожогами или муковисцидозом, так как у них значительно увеличено распределение аминогликозидов, укорочен $T_{1/2}$ и снижена их концентрация в крови.

Терапевтический лекарственный мониторинг. Для аминогликозидов доказана зависимость между их концентрацией в сыворотке крови, терапевтическим эффектом и вероятностью развития побочных эффектов. Фармакокинетика препаратов имеет большие индивидуальные колебания. Поэтому при введении средних доз аминогликозидов примерно у 50% больных отмечают субтерапевтические концентрации. При мониторинге определяют два клинически важных параметра: пиковую концентрацию препарата в сыворотке через 60 мин после внутримышечного или через 15 мин после окончания внутривенного введения и остаточную концентрацию перед введением очередной дозы. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга особенно необходимо пациентам с повышенным риском токсичности аминогликозидов или при подозрении на их токсическое действие.

Показания к проведению терапевтического лекарственного мониторинга аминогликозидов следующие:

- нахождение пациентов в палатах интенсивной терапии;
- нарушения функций почек;
- состояния, изменяющие фармакокинетику аминогликозидов (лихорадка, ожирение, ожоги, муковисцидоз);
- гемодиализ и/или перитонеальный диализ;
- появление симптомов нефро- и/или ототоксического действия;
- недостаточная эффективность аминогликозидов;
- возраст пациентов до 3 лет и старше 60 лет.

Установление пиковой концентрации не ниже порогового значения (табл. 26-7) свидетельствует о достаточности используемой дозы, при этом её высокие значения не представляют опасности для пациента.

Величина остаточной концентрации, превышающая терапевтический уровень, свидетельствует о кумуляции препарата и опасности

Таблица 26-7. Терапевтические концентрации аминогликозидов в крови

МНН	Концентрация, мкг/мл	
	пиковая, не менее	остаточная, не более
Гентамицин	6–10	2
Тобрамицин	6–10	2
Нетилмицин	6–10	2
Амикацин	20–30	10

развития токсических эффектов. В этом случае снижают суточную дозу или увеличивают интервал между введениями. При использовании режима с однократным введением всей суточной дозы достаточно определения лишь остаточной концентрации препарата.

Характеристика отдельных препаратов

Стрептомицин в настоящее время имеет ограниченное применение ввиду токсичности и резистентности к нему многих микроорганизмов. Показания — туберкулёз, бактериальный эндокардит (в сочетании с пенициллином или ампициллином), зоонозные инфекции.

Неомицин — наиболее токсичный из аминогликозидов, поэтому его не применяют парентерально. Препарат назначают внутрь для предоперационной «стерилизации» кишечника, а также местно.

Канамицин — устаревший препарат, обладающий высокой ото- и нефротоксичностью. Сохраняет свое значение при туберкулёзе как препарат резерва. Внутрь можно применять по тем же показаниям, что и неомицин.

Гентамицин — основной аминогликозид II поколения. Препарат применяют при нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, внутрибрюшных и тазовых инфекциях (в сочетании с антианаэробными препаратами), бактериальном эндокардите (в сочетании с пенициллином или ампициллином), сепсисе. В связи с широким (часто неоправданным) использованием гентамицина многие нозокомиальные штаммы грамотрицательных бактерий (клебсиеллы, синегнойная палочка и др.) приобрели к нему устойчивость. Грубая ошибка — применение гентамицина при внебольничной пневмонии, так как он (подобно другим аминогликозидам) не активен в отношении пневмококков.

Тобрамицин в 2–4 раза сильнее гентамицина действует на синегнойную палочку, но, как правило, штаммы, резистентные к гентамицину, устойчивы и к тобрамицину. Препарат менее нефротоксичен, чем гентамицин. Применяют по тем же показаниям, что и гентамицин (кроме эндокардита). Применение тобрамицина предпочтительнее при синегнойной инфекции, а также у больных пожилого возраста.

Нетилмицин действует на некоторые нозокомиальные штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивые к гентамицину, не активен в отношении энтерококков, обладает несколько меньшей ото- и нефротоксичностью, чем другие аминогликозиды. Препарат приме-

няют по тем же показаниям, что и гентамицин (при эндокардите в сочетании с цефтриаксоном).

Амикацин активен в отношении многих штаммов грамотрицательных бактерий (включая синегнойную палочку), устойчивых к аминогликозидам II поколения, а также туберкулёзных микобактерий (включён в группу резервных противотуберкулёзных препаратов). Он не действует на энтерококки, менее нефротоксичен, чем гентамицин. Амикацин назначают для лечения тяжёлых инфекций, вызванных грамотрицательной полирезистентной микрофлорой. Среди аминогликозидов наиболее предпочтителен для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций.

Хинолоны и фторхинолоны

Хинолоны представляют собой группу синтетических антимикробных препаратов, оказывающих бактерицидное действие. Механизм действия хинолонов заключается в ингибировании бактериальных ферментов ДНК-гиразы, топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению репликации ДНК.

Хинолоны подразделяют на четыре группы (табл. 26-8). Нефторированные хинолоны имеют наиболее узкий спектр активности, включающий ограниченное число грамотрицательных бактерий. Грамотрицательные фторхинолоны действуют на значительно большее количество грамотрицательных микроорганизмов и стафилококки.

Таблица 26-8. Классификация хинолонов

Нефторированные хинолоны	Грамотрицательные фторхинолоны	Респираторные фторхинолоны	Респираторно-антианаэробные фторхинолоны
Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	Ципрофлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Спарфлоксацин Левофлоксацин	Моксифлоксацин

Респираторные фторхинолоны, сохраняя высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий, действуют также на пневмококки и внутриклеточные возбудители, а респираторно-антианаэроб-

ные фторхинолоны — и на анаэробы. Наиболее часто в клинической практике применяют грамотрицательные фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин и др.).

Нефторированные хинолоны

В связи с узким спектром активности и фармакокинетических ограничений нефторированные хинолоны применяют в основном при инфекциях мочевыводящих путей. К препаратам этой группы (и к фторхинолонам) быстро развивается перекрёстная резистентность. Кроме того, они хуже, чем фторхинолоны, переносятся больными.

Клиническое значение сохраняет лишь налидиксовая кислота, активная в отношении грамотрицательных бактерий (например, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, протея). Она хорошо всасывается из ЖКТ (особенно при приёме до еды), но высокие концентрации отмечают лишь в моче (при её щелочной реакции антимикробный эффект усиливается). $T_{1/2}$ равен 1–1,5 ч. Налидиксовая кислота часто вызывает побочные эффекты — боли в эпигастральной области, тошноту, рвоту, диарею. Возможно развитие аллергических реакций, нейротоксического (возбуждение, снижение судорожного порога, периферические полиневропатии), гематотоксического действия и других побочных эффектов. Нитрофураны снижают эффективность налидиксовой кислоты. Налидиксовая кисилота замедляет метаболизм в печени непрямых антикоагулянтов, что может привести к усилению их действия. Препарат применяют при инфекциях мочевыводящих путей (например при цистите, порфилактике рецидивов хронического пиелонефрита), а также при шигеллёзе у детей. Назначение при остром пиелонефрите не показано в связи с низкими концентрациями препарата в тканях почек. Противопоказания — почечная недостаточность, паркинсонизм, эпилепсия.

Фторхинолоны

Преимущества фторхинолонов перед нефторированными хинолонами:

- Более широкий спектр активности. Они действуют на стафилококки (в том числе PRSA и некоторые MRSA), гонококки, менингококки, возбудители сибирской язвы, грамотрицательные энтеробактерии (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, протеи, энтеро-

бактеры, серрации и другие, в том числе многие нозокомиальные штаммы, устойчивые к цефалоспоринам и аминогликозидам), синегнойную палочку, внутриклеточные микроорганизмы (легионеллы, хламидии, микоплазмы). Ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин активны в отношении микобактерий туберкулёза.

- Обладают высокой биодоступностью при приёме внутрь (пища не влияет на полноту всасывания), хорошо проникают в различные органы и ткани организма (лёгкие, почки, кости, предстательную железу), создавая высокие внутриклеточные концентрации, имеют большой $T_{1/2}$ (поэтому их можно назначать 1–2 раза в сутки).
- Реже вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ и ЦНС, препараты можно назначать при сопутствующей почечной недостаточности (при уменьшении клиренса креатинина ниже 10 мл/мин дозу обычно снижают).
- Многие препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) выпускают как в растворе для внутривенных инфузий, так и в таблетках. Поэтому их можно применять для ступенчатой терапии тяжёлых инфекций в стационаре: лечение начинают с внутривенного введения, а после улучшения состояния больного (обычно через 2–3 дня) назначают внутрь. Такая схема применения существенно снижает затраты на препараты, уменьшает количество осложнений и укорочивает сроки госпитализации.
- Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин) выпускают также в виде глазных и ушных капель.

Побочные эффекты. В некоторых случаях препараты вызывают удлинение интервала Q–T на ЭКГ, что может провоцировать желудочковые аритмии (чаще при применении спарфлоксацина). Возможно развитие фотосенсибилизации, сохраняющейся в течение нескольких недель после отмены препараты (чаще при назначении ломефлоксацина и спарфлоксацина). Иногда (чаще у мужчин старше 60 лет и при сопутствующем приёме глюкокортикоидов) развиваются тендиниты. Препараты могут оказать влияние на рост хрящевой ткани суставов, в связи с чем противопоказаны беременным и кормящим грудью, а применение у детей допустимо лишь по жизненным показаниям.

Лекарственные взаимодействия. Одновременное назначение с антацидами, содержащими кальций, магний или алюминий, сукральфатом, ЛС, содержащими железо и цинк, сопровождается задержкой

и снижением полноты всасывания фторхинолонов. Фторхинолоны как ингибиторы микросомального окисления в печени (особенно ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин) при сочетании с теофиллином, кофеином, непрямыми антикоагулянтами снижают их печёночный клиренс и увеличивают их токсичность. При сочетании фторхинолонов (особенно ломефлоксацина и норфлоксацина) с НПВС повышается риск развития судорог.

Грамотрицательные фторхинолоны

К препаратам этой группы имеют низкую чувствительность большинство стрептококков, энтерококков, хламидий, микоплазм, к ним устойчивы спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Ципрофлоксацин хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность равна 80%), частично метаболизируется в печени, выделяется преимущественно почками. $T_{1/2}$ препарата равен 4–6 ч. Применяют при обострении хронического бронхита, нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, предстательной железы, внутрибрюшных и тазовых инфекциях (в сочетании с препаратами, действующими на анаэробы), кишечных инфекциях (шигеллёзе, сальмонеллёзе, холере), сепсисе, гонорее, туберкулёзе (в качестве препарата II ряда), сибирской язве.

Офлоксацин активнее ципрофлоксацина в отношении пневмококков, хламидий, но слабее действует на синегнойную палочку. Биодоступность при приёме внутрь составляет 95–100%, $T_{1/2}$ — 5–7 ч. Препарат применяют по тем же показаниям, что и ципрофлоксацин.

Пефлоксацин по активности несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину. Биодоступность при приёме внутрь составляет приблизительно 100%, $T_{1/2}$ — 9–13 ч. Препарат лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ, применяют по тем же показаниям, что ципрофлоксацин (кроме туберкулёза), а также при вторичном бактериальном менингите.

Норфлоксацин применяют только внутрь, биодоступность равна 70%. Препарат не создаёт высокую концентрацию в большинстве тканей и органов, высокие уровни отмечают лишь в ЖКТ, предстательной железе и моче. Показания — кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, предстательной железы, гонорея.

Ломефлоксацин обладает меньшей, чем у других фторхинолонов, активностью, хуже переносится (в частности, чаще вызывает фотосенсибилизацию), не действует на синегнойную палочку. $T_{1/2}$ равен

7–8 ч. Применяют при инфекциях мочевыводящих путей, обострении хронического бронхита, туберкулёзе (как препарат II ряда).

Респираторные фторхинолоны

Антимикробная активность респираторных фторхинолонов выше, чем у грамотрицательных. Препараты этой группы активны в отношении пневмококков (включая пенициллинрезистентные штаммы) и внутриклеточных микроорганизмов (хламидий, микоплазм). В связи с тем, что перечисленные микроорганизмы — наиболее частые возбудители инфекций дыхательных путей, эти препараты получили название «респираторные».

Левофлоксацин — основной препарат этой группы, представляет собой левовращающий изомер офлоксацина. Биодоступность левофлоксацина при приёме внутрь приближается к 100%, $T_{1/2}$ — 6–8 ч. Препарат применяют при остром синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Спарфлоксацин имеет меньшую биодоступность (60%), но более длительный $T_{1/2}$ (18–20 ч). Он хуже переносится больными, чаще вызывает фотосенсибилизацию и удлинение $Q–T$ на ЭКГ.

Респираторно-антианаэробные фторхинолоны

Основной представитель препаратов этой группы — моксифлоксацин. По действию на пневмококки и внутриклеточные возбудители он превосходит хинолоны предыдущих групп. Его главная отличительная особенность — высокая активность против споронеобразующих анаэробов, включая *Bacteroides fragilis*. Биодоступность моксифлоксацина при приёме внутрь равна 90%, $T_{1/2}$ — 12–13 ч. Применяют при остром синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии, инфекциях кожи и мягких тканей.

Дозирование фторхинолонов представлено в табл. 26-9.

Таблица 26-9. Дозирование фторхинолонов

МНН	Доза	Пути, режимы введения	Длительность терапии
1	2	3	4
Ципрофлоксацин	0,5–1,5 г/сут	Внутрь, в 2 приёма	3 дня
	При остром цистите у женщин по 0,1 г	2 раза в сутки	10 дней

Продолжение табл. 26-9

1	2	3	4
	При острой гонорее 0,5 г		Однократно
Норфлоксацин	0,4—0,8 г/сут	Внутрь, в 2 приёма	—
	При остром цистите у женщин 0,8 г/сут	Внутрь, в 2 приёма	3 дня
	При острой гонорее 0,8 г		Однократно
Офлоксацин	0,4 г	—	—
	При инфекциях мочевыводящих путей 0,2 г	—	2 мес
	При острой гонорее 0,4 г	Однократно.	—
	Для лечения сибирской язвы по 0,4 г	—	—
	Для профилактики сибирской язвы по 0,4 г	1—2 мес	—
Пефлоксацин	Первая доза 0,8 г, далее по 0,4 г	В/в медленно, каждые 12 ч Внутрь, каждые 12 ч	—
	При инфекциях мочевыводящих путей 0,4 г	Каждые 24 ч	—
	При острой гонорее 0,8 г	Однократно	—
Ломефлоксацин	0,4 г	Внутрь, 1 раз в сутки	—
Левофлоксацин	0,5 г	В/в медленно, внутрь, 1 раз в день	—
	При остром цистите 0,25 г	В/в, внутрь каждые 12 ч	3 дня
	Для лечения сибирской язвы по 0,5 г	—	1—2 мес
	Для профилактики сибирской язвы по 0,5 г	—	—

Окончание табл. 26-9

1	2	3	4
Спарфлоксацин	Первая доза 0,4 г, затем по 0,2 г	Внутрь, 1 раз в день	2 мес
Моксифлоксацин	0,4 г	Внутрь, 1 раз в день	

Тетрациклины

Тетрациклины оказывают бактериостатическое действие, обусловленное нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки, имеют широкий спектр противомикробного действия (однако отмечена большая частота вторичной резистентности многих бактерий). К природному антибиотику тетрациклину и полусинтетическому препарату доксициклину развивается перекрёстная устойчивость. Тетрациклины часто вызывают побочные эффекты.

Спектр активности. Тетрациклины изначально имели очень широкий спектр активности, включающий многих представителей грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В настоящее время клиническое значение имеет их активность в отношении хламидий, микоплазм, *Helicobacter pylori*, иерсиний, *Propionibacterium acnes*, спирохет, риккетсий, холерного вибриона, возбудителей сибирской язвы, бруцеллёза, чумы, туляремии, тропической малярии. Многие штаммы пневмококков и *Haemophilus influenzae* устойчивы к тетрациклинам.

Фармакокинетика. Биодоступность тетрациклина при приёме до еды составляет 75%, пища значительно снижает всасывание препарата. Биодоступность доксициклина равна 90–100% и не зависит от приёма пищи. Тетрациклины распределяются во многие органы и ткани (лёгкие, печень, почки, мокроту, синовиальную жидкость, предстательную железу), доксициклин создаёт более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин. Препараты плохо проникают через ГЭБ, хорошо — через плаценту и в грудное молоко. Экскреция тетрациклина осуществляется преимущественно почками, доксициклина — ЖКТ. $T_{1/2}$ тетрациклина равен 8 ч, доксициклина — 15–24 ч.

Побочные эффекты чаще развиваются при применении тетрациклина, чем доксициклина. Возможно развитие глоссита, эзофагита, болей в животе, тошноты, рвоты, диареи. Специфический побочный

эффект — нарушение образования костной и зубной тканей (замедление линейного роста костей, дисколорация зубов, дефекты эмали). Часто развиваются аллергические реакции, возможны катаболическое действие, угнетение сапрофитной микрофлоры, развитие суперинфекции (например, кандидоза полости рта). Препараты могут также оказать гепато- и нефротоксическое действия, вызвать фотосенсибилизацию (чаще доксициклин), синдром псевдоопухоли мозга.

Лекарственные взаимодействия. Тетрациклин (но не доксициклин) взаимодействует с катионами Ca^{2+}, Al^{3+}, Mg^{2+}, содержащимися в пище (особенно молоке и молочных продуктах) и антацидных препаратах, с образованием нерастворимых комплексов, что значительно снижает биодоступность препарата. Препараты железа снижают биодоступность тетрациклинов, особенно доксициклина (на 80–90%), всасывание препаратов железа при этом также уменьшается. Карбамазепин, фенитоин, барбитураты вследствие индукции микросомальных ферментов печени уменьшают $T_{1/2}$ доксициклина (но не тетрациклина) почти вдвое. Тетрациклины могут ослаблять эффект пероральных контрацептивов вследствие торможения гидролиза конъюгатов эстрогенов в кишечнике, происходящего при участии бактериальной микрофлоры.

Показания — хламидийные инфекции (пситтакоз, трахома, уретрит, цервицит), обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, одонтогенные инфекции, необходимость эрадикации *Helicobacter pylori* (в сочетании с другими антимикробными и антисекреторными препаратами), инфекции органов малого таза, угревая сыпь, сифилис (при аллергии к пенициллину), риккетсиозы, чума, холера, бруцеллёз, лептоспироз, туляремия, сибирская язва, профилактика тропической малярии.

Противопоказания — возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжёлые заболевания печени, почечная недостаточность (кроме доксициклина).

Макролиды

Основа химической структуры макролидов — макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от количества атомов углерода в кольце выделяют 14-, 15- и 16-членные макролиды (табл. 26-10). Азитромицин относят к подклассу азалидов в связи с наличием в его структуре видоизменённого азотсодержащего кольца.

Таблица 26-10. Классификация макролидов

Группы макролидов	Природные	Полусинтетические
14-членные	Эритромицин Олеандомицин	Рокситромицин Кларитромицин
15-членные (азалиды)		Азитромицин
16-членные	Спирамицин Мидекамицин Джозамицин	

Общие свойства макролидов — преимущественно бактериостатическое действие, обусловленное ингибированием биосинтеза белка на рибосомах микробной клетки, активность в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей, высокие концентрации в тканях (в десятки раз выше, чем в крови), низкая токсичность, отсутствие перекрёстной аллергии с β-лактамными антибиотиками, наличие противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств (в частности, активация фагоцитоза).

Побочные эффекты. Макролиды считают одним из наиболее безопасных классов антимикробных препаратов. Наиболее часто побочные эффекты со стороны ЖКТ (например, боли, тошноту, рвоту) вызывают 14-членные макролиды, являющиеся агонистами рецепторов, чувствительных к мотилину (эндогенному прокинетику). Эритромицин может вызвать пилоростеноз у новорождённых (поэтому им предпочтительнее назначение 16-членных макролидов). Аллергические реакции при применении макролидов развиваются очень редко. При внутривенном введении препаратов возможно развитие тромбофлебитов (поэтому следует вводить в максимально возможных разведениях и в виде медленной инфузии).

Лекарственное взаимодействие. 14-членные макролиды снижают активность изофермента цитохрома P450 3A4, поэтому замедляют печёночный метаболизм многих ЛС (табл. 26-11). 15- и 16-членные макролиды слабо или практически не влияют на активность микросомальных ферментов. По степени ингибирования изофермента макролиды можно расположить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > мидекамицин > джозамицин > спирамицин.

Показания — стрептококковые инфекции (тонзиллофарингит, рожа, скарлатина), профилактика ревматической лихорадки при аллергии на пенициллины, внебольничная пневмония, обострение хро-

Таблица 26-11. Лекарственное взаимодействие макролидов

ЛС, вступающее во взаимодействие	Макролид	Результат взаимодействия
Алкалоиды спорыньи	Эритромицин	Повышение концентрации алкалоидов спорыньи в крови, спазм периферических сосудов с возможной ишемией и гангреной конечностей
Бромокриптин	Эритромицин	Повышение концентрации бромокриптина в крови
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Повышение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Варфарин	Эритромицин Кларитромицин	Повышение риска кровотечений
Дигоксин	Эритромицин и др.	Повышение концентрации дигоксина в крови и риска его токсического действия
Карбамазепин	Эритромицин Кларитромицин Джозамицин	Повышение концентрации карбамазепина в крови в 2–4 раза и риска его токсического действия
Метилпреднизолон	Эритромицин	Пролонгирование эффектов метилпреднизолона
Теофиллин	Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Повышение концентрации теофиллина в крови на 10–25% и риска его токсического действия
Мидазолам и другие бензодиазепины	Эритромицин Рокситромицин	Повышение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного действия
Циклоспорин	Эритромицин Рокситромицин Джозамицин	Повышение концентрации циклоспорина в крови и его нефротоксичности

нического бронхита (кларитромицин, азитромицин), инфекции кожи и мягких тканей, урогенитальный хламидиоз, дифтерия, коклюш, одонтогенные инфекции (периодонтит и др.), кампилобактериоз, легионеллёз. Эритромицин можно применять при кампилобактериозе, для плановой «стерилизации» кишечника перед оперативными вмешательствами (в сочетании с неомицином или канамицином). Специальные показания к применению кларитромицина — необ-

ходимость эрадикации *Helicobacter pylori* (в сочетании с другими антимикробными и антисекреторными ЛС), муковисцидоз, а также лечение и профилактика атипичных микобактериозов при СПИДе. Спирамицин можно назначать при токсоплазмозе и криптоспоридиозе.

Эритромицин — первый природный макролид, действует на β-гемолитические стрептококки группы А, пневмококки (кроме пенициллинрезистентных), стафилококки (включая PRSA), внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, легионеллы, кампилобактеры), возбудителей коклюша, дифтерии. Малоактивен в отношении *Haemophilus influenzae*. При приёме внутрь препарат частично инактивируется в кислой среде желудка, поэтому биодоступность может варьировать от 30 до 60% и значительно снижается в присутствии пищи. Плохо проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, выводится преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ — 1,5–2,5 ч. Важная особенность эритромицина — способность создавать эффективные внутриклеточные концентрации, однако они нестабильны и после отмены препарата быстро снижаются. Эритромицин часто вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ (у 30–40% пациентов). Его относят к одним из наиболее сильных ингибиторов цитохрома Р450. При сочетании эритромицина с ловастатином возможно развитие тяжёлой миопатии и рабдомиолиза.

Антимикробная активность олеандомицина меньше, чем эритромицина, к тому же он хуже переносится больными, поэтому препарат назначают очень редко.

Рокситромицин по спектру антимикробной активности близок к эритромицину, но отличается стабильной биодоступностью (50%), не зависящей от приёма пищи, более высокими концентрациями в крови и тканях, большим $T_{1/2}$ (10–12 ч), лучшей переносимостью и меньшей вероятностью лекарственных взаимодействий.

Кларитромицин образует активный метаболит (14-гидроксикларитромицин), поэтому лучше эритромицина действует на *H. influenzae*. Кроме того, кларитромицин — самый активный макролид в отношении *H.pylori,* действует на атипичные микобактерии (*Mycobacterium avium* и др.), вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе. Биодоступность (50–55%) не зависит от приёма пищи. Препарат создаёт более высокие концентрации в тканях, чем эритромицин, имеет более длительный $T_{1/2}$ и лучше переносится.

Азитромицин — представитель подкласса азалидов. Особенности — самый активный среди макролидов в отношении *Haemophilus influen-*

zae, биодоступность при приёме внутрь равна 40% и существенно не зависит от приёма пищи, высокие тканевые концентрации (в 10–100 раз превышают сывороточные), преимущественно внутриклеточное накопление, длительный $T_{1/2}$ — до 55 ч, поэтому препарат можно принимать 1 раз в день и короткими курсами (1–3–5 дней). Например, при урогенитальном хламидиозе азитромицин назначают в дозе 1 г однократно.

Спирамицин — один из первых природных 16-членных макролидов. Особенности — активен против некоторых пневмококков и *Streptococcus pyogenes*, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, действует на токсоплазмы и криптоспоридии, биодоступность (30–40%) не зависит от приёма пищи, создаёт более высокие и стабильные тканевые концентрации, чем эритромицин, $T_{1/2}$ равен 8–14 ч. Препарат не влияет на активность изоферментов цитохрома P450, поэтому не изменяет метаболизма других ЛС.

Мидекамицин — природный 16-членный макролид. По спектру активности и другим свойствам сходен со спирамицином (но не действует на простейшие).

Джозамицин по основным характеристикам близок к другим 16-членным макролидам, незначительно ингибирует цитохром P450. Клинически значимые взаимодействия зарегистрированы лишь при сочетании с карбамазепином и циклоспорином (замедление их элиминации).

Линкозамиды

К линкозамидам относят линкомицин и клиндамицин. Их основное клиническое значение — влияние на грамположительные кокки и споронеобразующие анаэробы. Клиндамицин имеет преимущества перед линкомицином как по антимикробной активности, так и по параметрам фармакокинетики. Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, связанное с нарушением синтеза белка, накапливаются в костной ткани и суставах. У микрофлоры вырабатывается перекрёстная устойчивость к обоим препаратам. Перекрёстная аллергия с β-лактамами отсутствует.

Спектр активности. К линкозамидам чувствительны стафилококки (включая PRSA), стрептококки (включая пневмококки, кроме пенициллинрезистентных) и анаэробы, спорообразующие (*Clos-*

tridium perfringens) и споронеобразующие (пептококки, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды). Клиндамицин обладает более высокой антимикробной активностью *in vitro*, но не влияет на линкомицинрезистентные штаммы. В высоких дозах он действует на токсоплазмы и возбудителей тропической малярии. К линкозамидам быстро развивается устойчивость микрофлоры, особенно стафилококков. Возможна перекрёстная резистентность с макролидами.

Фармакокинетика. Линкомицин плохо всасывается из ЖКТ, биодоступность при приёме до еды составляет 30%, после еды — 5%. Биодоступность клиндамицина значительно выше (90%) и не зависит от приёма пищи. Высокие концентрации линкозамидов отмечают в мокроте, жёлчи, плевральной жидкости, костях и суставах. Препараты плохо проникают через ГЭБ, метаболизируются в печени, выводятся преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ линкомицина равен 4–6 ч, клиндамицина — 2,5–3 ч и увеличивается при тяжёлых нарушениях функций печени.

Побочные эффекты. Линкозамиды могут вызвать аллергические реакции, боли в животе, тошноту, рвоту, диарею, повышение активности трансаминаз. Наиболее тяжёлое осложнение при применении линкозамидов — псевдомембранозный колит, развивающийся в результате подавления споронеобразующей анаэробной кишечной микрофлоры и размножения *Clostridium difficile*. При развитии этого осложнения назначают метронидазол или ванкомицин внутрь, проводят интенсивную терапию.

Показания. Линкозамиды применяют как альтернативные препараты (например, при аллергии на пенициллины) при инфекциях, вызванных грамположительными кокками или анаэробами (например, стрептококковом тонзиллофарингите, внебольничной пневмонии, абсцессе и гангрене лёгких, эмпиеме плевры, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов, внутрибрюшных и тазовых инфекциях. При тяжёлых инфекциях, предположительно вызванных смешанной микрофлорой, линкозамиды сочетают с аминогликозидами или фторхинолонами. Клиндамицин назначают также при некротизирующем фасциите (в сочетании с высокими дозами пенициллина и иммуноглобулина), тропической малярии (в сочетании с хинином), токсоплазмозе (в сочетании с пириметамином), местно — при угревой сыпи и бактериальном вагинозе.

Дозирование макролидов, тетрациклинов, линкозамидов представлено в табл. 26-12.

Таблица 26-12. Дозирование макролидов, тетрациклинов, линкозамидов

МНН	Доза	Пути, режимы введения	Длительность терапии
Доксициклин	0,2 г	Внутрь, в/в медленно в течение 1 ч, каждые 12 ч	—
Тетрациклин	0,3–0,5 г	Внутрь, за 1 ч до еды, каждые 6 ч	—
Эритромицин	0,25–0,5 г	4 раза в сутки, за 1 ч до еды	—
	При стрептококковом тонзиллофарингите 0,25 г	Внутрь, 2–3 раза в сутки	—
	Для профилактики ревматизма 0,25 г	Внутрь, 2 раза в сутки	—
	0,5–1 г 4 раза/сут	В/в медленно	
Рокситромицин	0,15 г	Внутрь, за 15 мин до еды каждые 12 ч	—
	0,3 г	Каждые 24 ч	—
Кларитромицин	0,5–1 г/сут	Внутрь, в 2 приёма	—
	Для профилактики эндокардита 0,5 г	За 1 ч до процедуры	—
	0,5 г	В/в медленно каждые 12 ч	—
Азитромицин	0,5 г/сут	Внутрь, 1 раз в день, за 1 ч до еды	3 дня
	В первый день 0,5 г, в последующие 4 дня по 0,25 г 1 раз в день	—	5 дней
	При остром хламидийном цервиците и уретрите 1 г	—	Однократно
Спирамицин	2–3 млн МЕ	Внутрь, каждые 8–12 ч	—
	4,5–9 млн МЕ/сут	В/в медленно, в 3 введения	—
Джозамицин	0,5 г	Внутрь, каждые 8 ч за 1 ч до еды	—

Гликопептиды

К гликопептидам относят ванкомицин и тейкопланин, обладающие преимущественно бактериостатическим действием, связанным с нарушением синтеза клеточной стенки микроорганизмов, и узким спектром активности.

Ванкомицин — препарат выбора для лечения инфекций, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к другим антимикробным препаратам.

Спектр активности. Ванкомицин активен в отношении стафилококков, включая MRSA и коагулазоотрицательные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus*), пневмококков (включая полирезистентные), а также *Clostridium difficile*. Энтерококки умеренно чувствительны к препарату (появились ванкомицинрезистентные *Enterococcus faecium)*. Препарат не влияет на грамотрицательные микроорганизмы.

Фармакокинетика. Ванкомицин не всасывается при приёме внутрь. При внутривенном введении хорошо распределяется в организме. Через ГЭБ проникает лишь при воспалении оболочек мозга, не метаболизируется, выводится почками. $T_{1/2}$ равен 6–8 ч, может увеличиваться у новорождённых, пожилых и при почечной недостаточности.

Побочные действия. Наиболее частые побочные эффекты ванкомицина — флебиты (для их предупреждения препарат следует вводить в максимальном разведении и медленно). Специфический побочный эффект — синдром «красной шеи» (или «красного человека»), проявляющийся гиперемией кожи груди и шеи, тошнотой, артериальной гипотензией. Развитие этого синдрома связано с анафилактоидной реакцией, вызванной высвобождением гистамина при быстром внутривенном введении препарата. Возможны ото- и нефротоксическое действия, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушении функций почек, длительном (более 3 нед) применении, сочетании с аминогликозидами или фуросемидом.

Показания — системные инфекции, вызванные MRSA, коагулазоотрицательными стафилококками, антибиотикорезистентными пневмококками, энтерококками. Ввиду высокой активности в отношении *C. difficile* препарат применяют обычно внутрь при псевдомембранозном колите в случае неэффективности метронидазола. Иногда ванкомицин назначают для антибиотикопрофилактики в пред- и послеоперационный периоды.

Полимиксины

Полимиксины — один из ранних классов природных антибиотиков. Они обладают бактерицидным действием, узким спектром активности и высокой токсичностью. Механизм антибактериального действия связан с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробных клеток.

Спектр активности. К полимиксинам чувствительны некоторые грамотрицательные энтеробактерии (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы и др.) и синегнойная палочка, устойчивы все виды протея (отличительный признак), серрации, грамположительные кокки, анаэробы.

Фармакокинетика. Полимиксины не всасываются из ЖКТ и при местном применении. При парентеральном введении они не проникают через ГЭБ, плохо проникают через тканевые барьеры, создают низкие концентрации в плевральной и синовиальной жидкостях, быстро инактивируются в гное, метаболизируются в печени, экскретируются почками.

Показания. Основное показание для назначения полимиксинов — инфекции, вызванные полирезистентными *Pseudomonas aeruginosa* и другими грамотрицательными бактериями.

Побочные эффекты. При парентеральном введении отмечают выраженную нефротоксичность, проявляющуюся повышением уровня креатинина и мочевины в крови, протеинурией и гематурией. Возможны нейротоксическое действие с симптомами поражения центральной и периферической нервной системы (парестезии, чувство онемения и покалывания кожи вокруг рта, головокружение, слабость и др.), развитие нервно-мышечной блокады (для оказания помощи необходимо введение кальция хлорида в/в, антихолинэстеразных препаратов), анафилактоидные реакции и др.

Противопоказания — почечная недостаточность, миастения, ботулизм, применение миорелаксантов и общих анестетиков.

Лекарственное взаимодействие. Повышение риска поражения почек при сочетании с другими нефротоксичными ЛС (аминогликозидами, амфотерицином В и др.).

Полимиксин В применяют парентерально. $T_{1/2}$ равен 3–4 ч, при тяжёлой почечной недостаточности может возрастать до 2–3 дней. Применяют как препарат резерва при синегнойной инфекции, устойчивой к β-лактамным антибиотикам, аминогликозидам, фторхинолонам, карбапенемам.

Полимиксин М ранее широко применяли внутрь при кишечных инфекциях (часто в сочетании с фуразолидоном), в современные схемы терапии он не входит. Препарат назначают для местного лечения синегнойной инфекции при ранах, ожогах, наружном отите, язве роговицы.

Хлорамфеникол

Один из ранних природных антибиотиков, обладающий преимущественно бактериостатическим действием, связанным с нарушением синтеза белка на рибосомах. В настоящее время препарат применяют ограниченно в связи с серьёзными побочными эффектами, в первую очередь токсическим влиянием на костный мозг, а также вторичной резистентностью многих микроорганизмов.

Спектр активности. В настоящее время многие возбудители приобрели устойчивость к хлорамфениколу. Клиническое значение сохраняет активность препарата в отношении пневмококков (кроме пенициллинрезистентных), менингококков, *Haemophilus influenzae* (в том числе ампициллинрезистентных штаммов), сальмонелл (многие штаммы резистентны), риккетсий. Обладает очень высокой антианаэробной активностью, распространяющейся на клостридии, анаэробные кокки и бактероиды (включая *Bacteroides fragilis)*.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность (70–80%) не зависит от приёма пищи. Хорошо распределяется в организме, проникает через ГЭБ. Создаёт высокие концентрации в ткани мозга, бронхиальном секрете, плевральной и синовиальной жидкостях, жёлчи, метаболизируется в печени, экскретируется почками, преимущественно в неактивном состоянии. $T_{1/2}$ равен 1,5–3,5 ч.

Показания — бактериальный менингит, абсцесс мозга, внутрибрюшные и тазовые инфекции, генерализованные формы сальмонеллёза, брюшной тиф, риккетсиозы, газовая гангрена. При всех перечисленных инфекциях хлорамфеникол рассматривают как препарат резерва.

Побочные эффекты. Препарат обладает выраженной гематотоксичностью, обратимой (ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, зависящие от суточной и курсовой доз) и редко необратимой (апластическая анемия с практически 100% летальным исходом). Поэтому при приёме хлорамфеникола следует каждые 3 дня проводить

клинический анализ крови с определением количества ретикулоцитов и тромбоцитов.

У новорождённых может развиться интоксикация неметаболизированным хлорамфениколом («серый» синдром). Клинические проявления «серого» синдрома — рвота, гипотермия, выраженная артериальная гипотензия, серая окраска кожи, рвота, ацидоз.

Описаны случаи нейротоксического действия хлорамфеникола (головные боли, болезненность глазных яблок, периферические полиневропатии, неврит зрительного нерва), а также симптомы со стороны ЖКТ (глоссит, стоматит, боли в животе, тошнота, рвота, диарея).

Лекарственные взаимодействия. В связи с угнетением микросомальных ферментов печени хлорамфеникол увеличивает $T_{1/2}$ производных сульфонилмочевины, непрямых антикоагулянтов. Индукторы микросомальных ферментов (например, рифампицин, фенобарбитал и фенитоин) снижают концентрацию хлорамфеникола в крови и увеличивают его клиренс.

Фузидовая кислота

Фузидовая кислота оказывает преимущественно бактериостатическое действие, обусловленное нарушением синтеза белка, и обладает узким спектром активности.

Главное клиническое значение имеет действие препарата на стафилококки, в том числе пенициллинрезистентнные и MRSA (не действует на *Streptococcus pneumoniae и S. pyogenes*). К нему также чувствительны клостридии, включая *Clostridium difficile*. К фузидовой кислоте быстро вырабатывается резистентность микрофлоры.

Фармакокинетика. Биодоступность фузидовой кислоты при приёме внутрь натощак равна 90%, $T_{1/2}$ — 9–14 ч. Препарат распределяется во многие ткани и среды, но не проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, выводится преимущественно через ЖКТ.

Показания — стафилококковые инфекции (при аллергии на β-лактамы или устойчивости к ним, лучше в сочетании с эритромицином, рифампицином, линкозамидами), *C. difficile*-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит (препарат резерва), местно — при поверхностных инфекциях кожи и глаз.

Побочные эффекты. Наиболее часто отмечают симптомы со стороны ЖКТ (боли, тошноту).

Линезолид

Это первый представитель оксазолидинонов — одного из новых классов антимикробных препаратов. Линезолид обладает узким спектром активности и преимущественно бактериостатическим действием, обусловленным нарушением синтеза белка в микробной клетке. Основное клиническое значение препарата— активность в отношении полирезистентных грамположительных кокков. Наличие лекарственных форм для парентерального и перорального введения позволяет использовать препарат ступенчатой схемой.

Спектр активности. Линезолид в основном действует на грамположительные кокки: стафилококки (включая MRSA), стрептококки (включая антибиотикорезистентные пневмококки), энтерококки.

Фармакокинетика. Биодоступность при приёме внутрь равна 100 % и не зависит от приёма пищи. Препарат метаболизируется в печени, экскретируется почками, преимущественно в неактивном состоянии. $T_{1/2}$ равен 4,5–5,5 ч и не зависит от функционального состояния почек и печени.

Побочные эффекты. Линезолид хорошо переносится. Возможно развитие обратимых анемии и тромбоцитопении.

Лекарственное взаимодействие. Линезолид — слабый ингибитор МАО, поэтому может усиливать прессорный эффект симпатомиметиков (например, эфедрина).

Показания — инфекции, вызванные полирезистентными штаммами стафилококков, этерококков, пневмококков.

Рифампицин

Рифампицин — полусинтетический бактерицидный антибиотик широкого спектра действия. Основное значение имеет активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Препарат также действует на стафилококки (включая многие MRSA), пенициллинрезистентные пневмококки, менингококки, *Haemophilus influenzae* и др. Однако стафилококки, как и многие другие бактерии, при монотерапии быстро приобретают резистентность.

Рифампицин хорошо всасывается при приёме внутрь, биодоступность при приёме до еды равна 95% (снижается в присутствии пищи), $T_{1/2}$ — 1–4 ч.

Препарат часто вызывает побочные эффекты — «малые» (диспептические явления, окрашивание мочи, слюны и слёзной жидкости в оранжево-красный цвет) и «большие» (гепато- и гематотоксичность, гриппоподобный синдром с лихорадкой, артралгией, миалгией).

Рифампицин — индуктор цитохрома P450, поэтому ускоряет печёночный метаболизм многих ЛС (сердечных гликозидов, теофиллина, глюкокортикоидов, пероральных контрацептивов и др.).

Основное показание — туберкулёз, но обязательно в сочетании с изониазидом и другими противотуберкулёзными препаратами. Рифампицин иногда применяют при инфекциях, вызванных MRSA, но в комбинации с другими антибиотиками.

Мупироцин

Это антибиотик природного происхождения, предназначенный для местного применения, обладает высокой активностью в отношении стафилококков, включая MRSA.

Препарат применяют для лечения инфекций кожи, а также профилактически при стафилококковых инфекциях полости носа.

Фосфомицин

Это бактерицидный антибиотик с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Escherichia coli*, протеев и некоторые других, включая полирезистентные штаммы). Биодоступность препарата при приёме внутрь до еды составляет 60%, $T_{1/2}$ — 4 ч. Терапевтические концентрации сохраняются в моче в течение 3 сут после приёма 3 г препарата. Препарат назначают однократно при цистите у взрослых и бактериурии у беременных.

Сульфаниламиды

Это один из старейших классов антимикробных препаратов. В настоящее время препараты этого класса имеют очень ограниченные показания к применению в связи со значительно более низкой активностью по сравнению с современными антибиотиками, приобретённой резистентностью большинства клинически значи-

мых возбудителей, высокой токсичностью, тяжёлыми побочными эффектами.

Спектр активности различных сульфаниламидов приблизительно один и тот же. Основные различия между ними определяются особенностями их фармакокинетики, в первую очередь $T_{1/2}$ (табл. 26-13).

Таблица 26-13. Классификация сульфаниламидов

По всасываемости из ЖКТ	По длительности действия	МНН (торговое название)
Абсорбируемые	Короткого действия ($T_{1/2}$ менее 10 ч)	Сульфаниламид (стрептоцид) Сульфадимидин (сульфадимезин) Сульфакарбамид (уросульфан)
	Средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ 10–24 ч)	Сульфадиазин натрий (сульфазин)
	Длительного действия ($T_{1/2}$ 24–48 ч)	Сульфамонометоксин Сульфадиметоксин Сульфаметоксипиридазин
	Сверхдлительного действия ($T_{1/2}$ более 48 ч)	Сульфален Сульфадоксин + пириметамин
Неабсорбируемые		Фталилсульфатиазол (фталазол) Сульфагуанидин (сульгин)
Для местного применения		Сульфадиазин серебра

Общие свойства

Механизм действия. Бактериостатическое действие сульфаниламидов определяется их структурным сходством с парааминобензойной кислотой (ПАБК), необходимой большинству микроорганизмов для синтеза фолиевой кислоты. Поэтому в средах с высоким содержанием ПАБК (гной, очаг тканевой деструкции) или в присутствии прокаина (при его гидролизе образуется ПАБК) активность препаратов значительно снижается.

Спектр активности. Первоначально к сульфаниламидам были чувствительны многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, но в настоящее время все они практически полностью приобрели устойчивость. Сульфаниламиды сохраняют активность в отношении нокардий, токсоплазм, пневмоцист, малярийных плазмо-

диев. Природной устойчивостью к ним обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Фармакокинетика. Сульфаниламиды (кроме неабсорбируемых) хорошо всасываются из ЖКТ, особенно при приёме натощак в измельчённом виде. Наибольшие концентрации в сыворотке крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия. Большинство сульфаниламидов, особенно длительного и сверхдлительного действия, в значительной степени связываются с белками плазмы крови. Все сульфаниламиды хорошо проникают в ткани, в том числе через ГЭБ (особенно сульфадиазин натрий), метаболизируются в печени, выводятся почками. Препараты длительного и сверхдлительного действия реабсорбируются в почечных канальцах, а затем активно секретируются. При ощелачивании мочи экскреция сульфаниламидов ускоряется, а при почечной недостаточности возможна их кумуляция.

Показания — токсоплазмоз (чаще сульфадиазин натрий в сочетании с пириметамином), хлорохинорезистентная тропическая малярия (в сочетании с пириметамином), нокардиоз.

Побочные эффекты

- Со стороны ЖКТ — боли, тошнота, рвота, диарея.
- Аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница и др). Особые проявления аллергии на сульфаниламиды, особенно на препараты длительного и сверхдлительного действия (отмечают в 10–20 раз чаще, чем на β-лактамные антибиотики), — синдром Стивенса–Джонсона (дерматоз с полиморфными эритематозными и буллёзными высыпаниями, сопровождающийся симптомами интоксикации) и синдром Лайелла (эпидермальный токсический дерматоз со злокачественным течением, характеризующийся некролизом поверхностных слоёв кожи и слизистых оболочек с образованием крупных пузырей, сопровождается общей интоксикацией; характерна высокая летальность, особенно у детей).
- Кристаллурия (кристаллизация ацетилированных метаболитов в почках и мочевыводящих путях при кислой реакции мочи). Для профилактики этого осложнения следует запивать сульфаниламиды щелочной минеральной водой или раствором натрия гидрокарбоната.
- Возможно развитие апластической анемии, агранулоцитоза, тромбоцитопении, лейкопении. При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах может развиться гемолитическая анемия.
- Иногда отмечают гепато- и нейротоксические реакции.

Лекарственное взаимодействие. Сульфаниламиды повышают концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, пероральных антидиабетических препаратов (производных сульфонилмочевины) и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками плазмы крови. Сульфаниламиды могут быть вытеснены из связи с белками плазмы крови НПВС.

Противопоказания — почечная недостаточность, тяжёлые нарушения функций печени; возраст менее 1 мес (кроме лечения врождённого токсоплазмоза), так как, вытесняя билирубин из связи с белками, могут способствовать реализации его токсического действия.

Характеристика отдельных препаратов

Из абсорбируемых сульфаниламидов наибольшее клиническое значение сохраняют препараты средней длительности действия. Сульфадиазин натрий в меньшей степени, чем другие сульфаниламиды, связывается с белками плазмы (на 10–20%), создаёт более высокие концентрации в крови, лучше проникает через ГЭБ; назначение препарата предпочтительно при токсоплазмозе.

Сульфадоксин + пириметамин применяют для лечения хлорохинрезистентной малярии.

Сульфадиазин серебра (сульфаниламид в препарате выполняет роль матрицы, из которой медленно высвобождаются ионы серебра, оказывающие антимикробный эффект) проникает в экссудаты и некротизированные ткани, активен в отношении стафилококков, синегнойной палочки, кишечной палочки, протеев, клебсиелл, грибов *Candida*. Препарат применяют местно при ожогах, трофических язвах, пролежнях. Он иногда вызывает жжение и зуд кожи, дисколорацию (окрашивание кожных покровов в серо-коричневый цвет). При длительном применении на обширных поверхностях кожи может вызвать преходящую лейкопению (следствие резорбтивного действия).

Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

Ко-тримоксазол оказывает бактерицидное действие и имеет широкий спектр активности. Препарат часто вызывает тяжёлые побочные эффекты (прежде всего синдромы Стивенса–Джонсона и Лай-

елла), к нему развилась устойчивость многих микроорганизмов. К котримоксазолу чувствительны стафилококки (включая PRSA и большинство MRSA), стрептококки (кроме *Streptococcus pyogenes*), менингококки, грамотрицательные энтеробактерии (кишечная палочка, сальмонеллы, клебсиеллы и др.), *Haemophilus influenzae*, неферментирующие бактерии, нокардии, пневмоцисты, токсоплазмы. Компоненты препарата (сульфаметоксазол и триметоприм) хорошо всасываются из ЖКТ, распределяются во многие ткани и среды организма, создают высокие концентрации в бронхиальном секрете, жёлчи, внутреннем ухе, моче, предстательной железе, проникают через ГЭБ (особенно при воспалении мозговых оболочек), частично метаболизируются (особенно сульфаметоксазол), экскретируются преимущественно почками. $T_{1/2}$ сульфаметоксазола равен 10–12 ч, триметоприма — 8–10 ч. Кроме побочных эффектов, характерных для всех сульфаниламидов, ко-тримоксазол может вызвать гиперкалиемию (особенно при парентеральном применении высоких доз) и асептический менингит (чаще у больных коллагенозами).

В настоящее время ко-тримоксазол применяют значительно реже, чем в предыдущие годы. Его используют при инфекциях мочевыводящих путей (при чувствительности возбудителей), шигеллёзе и сальмонеллёзе (в регионах с низким уровнем резистентности возбудителей), стафилококковых инфекциях (препарат резерва), нозокомиальных инфекциях, вызванных неферментирующими бактериями, пневмоцистной пневмонии при СПИДе и других иммунодефицитных состояниях, нокардиозе, токсоплазмозе, бруцеллёзе.

Нитроимидазолы

Нитроимидазолы активны в отношении микроорганизмов, ферментные системы которых способны трансформировать нитроимидазолы в восстановленные формы. Последние реагируют с ДНК, нарушают синтез белка и вызывают гибель микроорганизмов. Нитроимидазолы действуют на простейшие (трихомонады, лямблии, амёбы и др.), *Helicobacter pylori* (количество устойчивых штаммов возрастает) и анаэробы. Среди спороне образующих к препаратам наиболее чувствительны фузобактерии и бактероиды, включая *Bacteroides fragilis* (в том числе штаммы, резистентные к другим ЛС), несколько менее чувствительны анаэробные кокки (пептострептококки, пептококки).

Метронидазол — основной препарат этой группы, эффективный при лечении инфекций, вызванных спорообразующими анаэробами, резистентность которых к нему отмечают очень редко. Биодоступность метронидазола при приёме внутрь составляет 80% и практически не зависит от приёма пищи. При интравагинальном применении всасывание может достигать 20–30%. Препарат хорошо распределяется в организме, проникает через ГЭБ, создавая высокие концентрации в тканях головного мозга, активно секретируется с желудочным соком, метаболизируется в печени, выводится почками и кишечником. $T_{1/2}$ равен 6–8 ч и не меняется при почечной недостаточности. Показания — анаэробные инфекции (внутрибрюшные, тазовые, кожи, мягких тканей и костей, абсцессы мозга, сепсис), необходимость эрадикации *Helicobacter pylori* (в сочетании с другими антимикробными и антисекреторными препаратами), протозойные инфекции (трихомоноз, лямблиоз, амебиаз), псевдомембранозный колит, профилактика инфекции при операциях на органах брюшной полости и в гинекологии. Препарат часто вызывает глоссит, стоматит, металлический привкус во рту, боль в животе, тошноту, анорексию; может вызвать нарушение кроветворения (нейтропению, тромбоцитопению), поражение ЦНС, дисульфирамоподобный эффект. Метронидазол замедляет метаболизм в печени непрямых антикоагулянтов, что может привести к усилению их эффектов. Фенобарбитал, фенитоин или рифампицин снижают концентрацию метронидазола в крови и ослабляют его действие.

Тинидазол по спектру активности, побочным эффектам и показаниям к применению аналогичен метронидазолу, однако имеет более длительный $T_{1/2}$ (11–12 ч), поэтому его можно назначать 1–2 раза в сутки.

Орнидазол отличается от метронидазола более длительным $T_{1/2}$ (12–14 ч) и отсутствием дисульфирамоподобного действия. Применяют при лечении анаэробных и протозойных инфекций, включая трихомоноз, а также при псевдомембранозном колите.

Нитрофураны

Класс нитрофуранов включает ряд синтетических препаратов с широким спектром активности. Они нарушают синтез белка в микробной клетке и активируют процессы ПОЛ. К нитрофуранам редко развивается резистентность. Основные препараты — нитрофурантоин, фуразидин, фуразолидон и нитрофурал.

Спектр активности. К нитрофуранам чувствительны стрептококки, стафилококки (кроме MRSA), энтерококки (включая некоторые штаммы, резистентные к ванкомицину), многие грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и др.), устойчивы синегнойная палочка, протеи, серрации, анаэробы. Фуразолидон, кроме того, активен в отношении некоторых простейших.

Побочные эффекты. Нитрофураны очень часто вызывают побочные эффекты. Наиболее часто, особенно в первые дни лечения, развиваются диспептические расстройства (тошнота, рвота, боль в животе). Для профилактики диспептических расстройств нитрофураны назначают после еды, запивают молоком. Реже развиваются гепатотоксичность (холестаз, желтуха и др.), нейротоксичность (нистагм, внутричерепная гипертензия, периферические полиневропатии), аллергические реакции. При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах может развиться острая гемолитическая анемия. Нитрофурантоин может вызывать бронхолёгочные поражения: чаще острые (в первые дни приёма появляются одышка, кашель, лихорадка, миалгия, эозинофилия, бронхоспазм, лобарная инфильтрация, альвеолярная и плевральная экссудация), значительно реже хронические (развиваются при приёме препарата более 1 мес, чаще у женщин старше 60 лет, характеризуются кашлем, постепенно нарастающей одышкой, развитием пневмонита и фиброза лёгких). После отмены препарата структура и функциональное состояние лёгких обычно медленно восстанавливаются, однако возможно развитие необратимых лёгочных изменений. Фуразолидон вызывает дисульфирамподобный эффект.

Противопоказания — беременность, возраст менее 1 мес, тяжёлые нарушения функций печени, почечная недостаточность (кроме фуразолидона), тяжёлые заболевания нервной системы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Нитрофурантоин имеет высокую биодоступность при приёме внутрь (почти 100%), создаёт низкие концентрации в крови, так как быстро метаболизируется в печени и тканях. Терапевтические концентрации отмечают только в моче. Противомикробный эффект усиливается при щелочной реакции мочи, а при кислой ослабляется. $T_{1/2}$ равен 1 ч. При почечной недостаточности экскреция препарата уменьшается пропорционально снижению клубочковой фильтрации, терапевтические концентрации в моче не создаются. Показания — инфекции мочевыводящих путей (острый цистит, длительная терапия при хронических инфекциях). Не следует назначать препарат при

остром пиелонефрите (!), так как он не создаёт высоких концентраций в ткани почек.

Фуразидин, как и нитрофурантоин, применяют при лечении инфекций нижних отделов мочевыводящих путей.

Фуразолидон активен преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл и др.), действует на некоторые простейшие (лямблии, трихомонады). В отличие от нитрофурантоина он не создаёт терапевтических концентраций в моче, так как метаболизируется в печени. Высокие концентрации фуразолидона отмечают в просвете кишечника. Метаболит фуразолидона ингибирует МАО и может вызвать повышение АД и расстройства психики (поэтому не следует сочетать фуразолидон с адреномиметиками и трициклическими антидепрессантами). Ранее препарат широко применяли при кишечных инфекциях, однако в современные схемы терапии он не входит. Основное показание к применению фуразолидона — лямблиоз.

Нитрофурал в России известен под торговым названием фурацилин. Его применяют только местно в виде 0,02% раствора. Однако, к нитрофуралу резистентны многие возбудители нозокомиальных инфекций (клебсиеллы, серрации, синегнойная палочка и др.), поэтому как антисептик он малоэффективен. Необосновано применение нитрофурала при стрептококковом тонзиллофарингите, так как β-гемолитический стрептококк группы А устойчив к препарату. Нитрофурал может вызывать местные аллергические реакции, высокотоксичен. При приёме внутрь может вызвать тяжёлые периферические полиневропатии и острый гемолиз эритроцитов.

Производные 8-оксихинолина

Из производных 8-оксихинолина в России используют нитроксолин. Основное клиническое значение препарата — действие на грамотрицательные энтеробактерии (кишечную палочку, протеи и др.). Нитроксолин хорошо всасывается из ЖКТ, но создаёт высокие концентрации лишь в моче (при этом моча окрашивается в шафранно-жёлтый цвет). Применяют как препарат резерва при лечении острого неосложнённого цистита. Может вызывать нейротоксические реакции (головную боль, головокружение, парестезии и др.), боли в животе, тошноту, рвоту, диарею. При назначении препарата следует соблюдать суточные дозы и не принимать его более 10 дней. Проти-

вопоказан новорождённым, при беременности и кормлении грудью, патологии периферической нервной системы, поражениях зрительного нерва, тяжёлых заболеваниях печени, почечной недостаточности.

Дозирование антимикробных препаратов разных групп представлено в табл. 26-14.

Таблица 26-14. Дозирование антимикробных препаратов разных групп

МНН	Доза	Пути, режимы введения	Длительность терапии
1	2	3	4
Ванкомицин	2 г в сутки	В/в в течение не менее 1 ч!	—
	По 1 г	Каждые 12 ч	—
	По 0,5 г	Внутрь, каждые 6–8 ч	—
Хлорамфеникол	50–75 мг/кг/сут	Внутрь и парентерально, в 4 приёма (введения)	—
Фузидовая кислота	По 0,5–1 г	Внутрь каждые 8 ч, за 1 ч до еды	—
	0,5 г	В/в капельно, каждые 8 ч	—
Полимиксин В	1,5–2,5 мг/кг/сут (не более 0,2 г/сут)	В/в, в/м в 3–4 введения	—
Линезолид	По 0,4–0,6 г	Внутрь или в/в, каждые 12 ч	—
Метронидазол	0,25 г 3 раза в сутки или по 0,4–0,5 г 2 раза в сутки	Внутрь	—
	По 0,5 г каждые 8–12 ч	В/в	—
Тинидазол	В первый день 2 г/сут в один приём, далее по 1 г/сут в 1–2 приёма	Внутрь, в 1–2 приёма	—
	Для профилактики 2 г	Внутрь, за 12 ч до операции	—
Орнидазол	По 0,5 г	Внутрь, каждые 12 ч	—
Нитрофурантоин	По 0,05–0,1 г	Внутрь, каждые 6 ч во время или после еды	—

Окончание табл. 26-14

1	2	3	4
Фуразолидон	По 0,1 г	Внутрь, каждые 6 ч после еды	—
Ко-тримоксазол	При инфекциях лёгкой и средней степеней тяжести по 0,96 г	Внутрь, каждые 12 ч	—
	Для профилактики пневмоцистной пневмонии 0,96 г	Внутрь, 1 раз в день	—
	При тяжёлых инфекциях 10 мг/кг/сут	—	—
	При пневмоцистной пневмонии 20 мг/кг/сут	В/в капельно, в 2–3 введения	3 нед
Рифампицин	0,45–0,6 г/сут	Внутрь, в 1–2 приёма за 1 ч до еды	—
	При туберкулёзе 10–20 мг/кг/сут внутрь в 1 приём или 0,45–0,6 г/сут в/в капельно в течение 3 ч	Внутрь, в 1 приём	—
	При инфекции, вызванной MRSA, 0,45 г	Внутрь, в/в 2 раза в сутки	—
Фосфомицин	При цистите 3 г	Внутрь	Однократно или 2 дозы через 24 ч
Мупироцин	Кожная и назальная мази	2–3 раза в день на поражённые участки кожи или в оба носовых хода	5–7 дней

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковые средства включают природные антибиотики и синтетические препараты. В зависимости от химической структуры противогрибковые препараты (антимикотики) подразделяют на группы по спектру активности, особенностям фармакокинетики и клинического применения (табл. 26-15).

Таблица 26-15. Классификация противогрибковых препаратов

Химическая группа	Применение	
	системное	местное
Полиены	Амфотерицин В	Нистатин Натамицин
Азолы		
• Имидазолы	Кетоконазол	Клотримазол Миконазол Бифоназол Оксиконазол
• Триазолы	Флуконазол Итраконазол	
Аллиламины	Тербинафин	Нафтифин
Прочие	Гризеофульвин Калия йодид	Хлорнитрофенол

Полиены

Полиены — природные антибиотики, обладающие фунгицидным действием и самым широким среди противогрибковых ЛС спектром активности *in vitro*. Однако при местном применении они действуют лишь на грибы семейства *Candida*. Полиены связываются с эргостеролом мембраны гриба, что приводит к нарушению её целостности и гибели клетки. К полиенам относят амфотерицин В, применяемый для лечения системных микозов, а также нистатин и натамицин, используемые при местных грибковых поражениях.

Нистатин — первый природный противогрибковый антибиотик. По химической структуре он близок к амфотерицину В, но токсичнее. Препарат назначают местно и внутрь (действует лишь на грибы семейства *Candida*). Он практически не всасывается из ЖКТ, с поверхности кожи и при интравагинальном введении, хорошо переносится, иногда вызывает диспептические расстройства. Показания к применению — местное лечение кандидоза полости рта, пищевода, кишечника, кожи и слизистых оболочек. В связи с эффективностью лишь при непосредственном контакте с грибами, необходимо обеспечить достаточно длительное соприкосновение препарата с поражённой поверхностью (например, при кандидозе полости рта необ-

ходимо после еды разжёвывать таблетки). Профилактическое применение нистатина внутрь (одновременно с антибиотиками) необоснованно с медицинской и экономической точек зрения.

Натамицин также применяют местно и внутрь для местной терапии кандидоза. Он входит в состав комбинированных препаратов.

Амфотерицин В — полиеновый антибиотик для внутривенного введения, обладает широким спектром фунгицидной активности. Его считают препаратом выбора при большинстве системных микозов. Амфотерицин В имеет высокую токсичность. С целью её снижения разработан препарат амфотерицин В липосомальный, лучше переносимый больными. К амфотерицину В чувствительно большинство грибов, вызывающих системные микозы у людей (кандиды, аспергиллы, бластомицеты, гистоплазмы, криптококк, кокцидиоид, паракокцидиоид, споротрикс, мукор). Препарат проникает во многие ткани и среды организма, особенно хорошо в воспалительные экссудаты, депонируется в печени и других органах, плохо проходит через ГЭБ, выделяется почками в неизменённом виде. $T_{1/2}$ равен 24—48 ч, но при многократных введениях может возрастать до 2 нед вследствие кумуляции препарата в тканях. Показания к применению — системные микозы, а также (иногда) лейшманиоз. Применение амфотерицина В липосомального предпочтительно при сопутствующей почечной недостаточности и плохой переносимости амфотерицина В. В первые 30—45 мин введения возможны острые побочные реакции (озноб, лихорадка, одышка, головная боль, артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца). Для профилактики этих побочных эффектов применяют анальгетики, антигистаминные препараты, глюкокортикоиды. Нередко отмечают проявления нефро-, гематотоксичности, местнораздражающего действия (флебиты, тромбофлебиты). Нефротоксичность амфотерицина В возрастает при сочетании с аминогликозидами, полимиксином В, циклоспорином, диуретиками, цитостатиками.

Азолы

Азолы — синтетические соединения. В зависимости от количества атомов азота в пятичленном азольном кольце их подразделяют на имидазолы и триазолы. Азолы оказывают фунгистатическое действие и обладают широким спектром противогрибковой активности, варьирующей у отдельных препаратов. Азолы ингибируют цитохром

Р450-зависимую α-диметилазу, участвующую в превращении ланостерола в эргостерол (основной структурный компонент грибковой мембраны). Группа азолов включает препараты для лечения системных и поверхностных микозов.

Имидазолы

Препараты этой группы в основном применяют местно в виде мазей, кремов, спреев, суппозиториев. Клотримазол при наружном применении хорошо проникает в эпидермис и создаёт в нём высокие концентрации. При интравагинальном применении может всасываться 3–10% препарата. Клотримазол применяют при дерматомикозах и кандидозах кожи и слизистых оболочек. Другие имидазолы для местного применения принципиально не отличаются от клотримазола.

Для лечения системных микозов применяют кетоконазол, обладающий широким спектром активности (кандиды, бластомицеты, криптококк, кокцидиоид, паракоцидиоид, гистоплазмы, споротрикс) и высокой токсичностью. Он хорошо всасывается из ЖКТ (в желудке в кислой среде образуется растворимая форма), биодоступность равна 75%. Препарат плохо проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, выделяется преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ равен 6–10 ч и не зависит от функционального состояния почек. Кетоконазол применяют при системных микозах, лечении кандидоза различной локализации (препарат II ряда), дерматомикозов. В виде шампуня его используют при себорейном дерматите волосистой части головы, вызванном *Pitirosporum ovale*. Возможно развитие гепатотоксического действия (чаще в виде бессимптомного повышения активности трансаминаз, иногда сопровождающегося желтухой), эндокринопатий: у мужчин — антиандрогенное действие (гинекомастия, олигоспермия, импотенция) вследствие уменьшения секреции тестостерона, у женщин — нарушения менструального цикла. Антациды, ингибиторы протонного насоса, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов и холиноблокаторы уменьшают всасывание кетоконазола вследствие уменьшения кислотности содержимого желудка. Так как кетоконазол ингибирует изофермент цитохрома Р-450 3А4, он угнетает метаболизм циклоспорина, глюкокортикоидов, непрямых антикоагулянтов и повышает их концентрации в крови.

Триазолы

Флуконазол активен в отношении кандид (кроме *Candida glabrata* и *C. krusei*) и возбудителей криптококкоза. Препарат применяют внутрь и в/в. Флуконазол хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность (75%) не зависит от приёма пищи и кислотности желудочного содержимого. Высокие концентрации препарата отмечают в мокроте, синовиальной и перитонеальной жидкостях, вагинальном секрете. Проникает через ГЭБ (концентрация в ликворе составляет 70% сывороточной), не метаболизируется и выводится почками. $T_{1/2}$ равен 30 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 5 сут. Как правило, флуконазол назначают 1 раз в сутки. Показаниями к применению служат все виды кандидоза, включая висцеральные формы, кандидозный менингит, кандидозный вагинит (150 мг однократно внутрь), дерматофитозы. Флуконазол — препарат выбора для лечения криптококкового менингита у больных СПИДом. Побочные эффекты вызывает редко (в основном диспептические расстройства). Вследствие угнетения цитохрома P450 флуконазол замедляет метаболизм фенитоина, теофиллина и непрямых антикоагулянтов. Рифампицин снижает концентрацию флуконазола в крови.

Итраконазол по широте противогрибкового спектра несколько превосходит флуконазол. В отличие от последнего он также действует на аспергиллы. Итраконазол хорошо всасывается из ЖКТ, но лишь при нормальной секреции соляной кислоты в желудке. Биодоступность лучше при приёме во время еды (более 80%), чем натощак (55%). В отличие от флуконазола он не проникает через ГЭБ. Препарат метаболизируется в печени, выделяется кишечником. $T_{1/2}$ равен 30–45 ч и не меняется при почечной недостаточности. Итраконазол применяют при аспергиллёзе, кандидозе различной локализации, дерматомикозах (включая тяжёлые поражения кистей, стоп), онихомикозах и др. Иногда вызывает тошноту, головную боль, повышение активности трансаминаз, а в дозах 400–600 мг/сут возможны водно-электролитные нарушения, артериальная гипертензия, надпочечниковая недостаточность. Итраконазол тормозит печёночный метаболизм и усиливает действие непрямых антикоагулянтов, пероральных противодиабетических препаратов, повышает токсичность циклоспорина, дигоксина. Недопустимо сочетание итраконазола с мидазоламом и статинами (опасность развития рабдомиолиза). Снижают концентрацию итраконазола в плазме крови блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов, ингибиторы протонного насоса и антациды (ухуд-

шение всасывания вследствие повышения pH желудочного содержимого), а также рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и изониазид (ускорение метаболизма).

Аллиламины

Фунгицидное действие аллиламинов связано с ингибированием скваленэпоксидазы, катализирующей преобразование сквалена в ланостерол, что приводит к торможению синтеза эргостерола и нарушению функций грибковой мембраны.

Тербинафин — основной препарат этой группы, действует на дерматомицеты, возбудитель отрубевидного лишая и некоторые другие грибы. Его назначают при терапии дерматомикозов, онихомикоза, отрубевидного лишая (местно). Препарат применяют внутрь (биодоступность 7%) и местно, хорошо переносится больными. Тербинафин накапливается в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах. $T_{1/2}$ равен 11–17 ч, возрастает при почечной и печёночной недостаточности. Концентрация препарата в крови снижается при сочетании с индукторами микросомальных ферментов печени и повышается при сочетании с их ингибиторами.

Прочие противогрибковые препараты

Гризеофульвин — природный антибиотик, продуцируемый лучистым грибком рода *Penicillium*. Препарат угнетает митотическую активность грибов и нарушает синтез ДНК, применяют только при дерматомикозах (препарат II ряда). Клинический эффект развивается медленно. Назначают внутрь, жирная пища способствует всасыванию. Гризеофульвин накапливается в клетках эпидермиса, ногтях и волосах, метаболизируется в печени, выделяется почками. $T_{1/2}$ равен 10–20 ч. Препарат может вызвать головную боль, головокружение, снижение аппетита, тошноту, диарею, бессонницу, чувство утомления, фотосенсибилизацию, аллергические реакции (возможна перекрёстная аллергия с пенициллинами, так как гризеофульвин продуцируется лучистым грибом рода *Penicillium*), нарушение кроветворения, волчаночноподобный синдром. Гризеофульвин — индуктор микросомальных ферментов печени, поэтому он ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов и пероральных контрацептивов; потенци-

рует действие алкоголя. Барбитураты ослабляют эффект гризеофульвина, ухудшая его всасывание в кишечнике и усиливая метаболизм.

Калия йодид в виде насыщенного раствора применяют внутрь как препарат резерва при споротрихозе. Часто вызывает тошноту и рвоту, изменение функций щитовидной железы, лимфаденопатию, набухание подчелюстных слюнных желёз, проявления йодизма (кожная сыпь, ринит, конъюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит).

Хлорнитрофенол — производное фенола, оказывает фунгицидное действие на дерматомицеты и кандиды, вызывает окрашивание кожи в жёлтый цвет. Препарат назначают местно при дерматомикозах.

Дозирование противогрибковых препаратов представлено в табл. 26-16.

Таблица 26-16. Дозирование противогрибковых препаратов

МНН	Доза	Пути, режимы введения	Длительность терапии
1	2	3	4
Нистатин	0,5–1 млн ЕД	Внутрь, каждые 6 ч	
	При кандидозе полости рта и пищевода держать таблетки во рту до полного рассасывания	Внутрь, каждые 6–8 ч после еды	—
	При кандидозном вульвовагините по 1–2 вагинальных таблетки на ночь	Интравагинально	—
Амфотерицин В	0,7–1,5 мг/кг/сут	В/в капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/ч (при массе тела 70 кг 50–100 мг в течение 6 ч)	—
	При лейшманиозе 0,5–1 мг/кг через день	—	8 нед
Кетоконазол	0,4 г	Внутрь, 1 раз в сутки	6–12 мес
	При кандидозном вульвовагините 0,4 г/сут	—	5 дней

Окончание табл. 26-16

1	2	3	4
Клотримазол	Вагинальные таблетки по 0,1 г	Интравагинально	
	1% крем, раствор	Местно	
Флуконазол	0,2–0,4 г/сут	Внутрь или в/в капельно 1 раз в день	7–14 дней и более
	При кандидозном вульвовагините 0,15 г	Внутрь	Однократно
Итраконазол	При кандидозе слизистой оболочки ротовой полости и глотки 0,1–0,2 г/сут	Внутрь, в 1–2 приёма	15 дней
	При кандидозном вульвовагините 0,2 г	Внутрь, каждые 12 ч или внутрь, 1 раз в сутки	1 день 3 дня
	При дерматофитозах 0,1 г или 0,2 г.	Внутрь, 1 раз в сутки или каждые 12 ч	30 дней 7 дней
	При онихомикозах 0,2 г	Внутрь, 1 раз в сутки	3 мес
	При системных микозах 0,1–0,2 г	Внутрь, в/в, в/м, каждые 12 ч	6–12 мес (при сопутствующей ВИЧ-инфекции пожизненно)
	При угрожающих жизни состояниях доза насыщения по 0,2 г	В/в, в/м, каждые 8 ч	3 дня
Гризеофульвин	0,25–0,5 г	Внутрь, каждые 12 ч	
	При поражении кожи и волос		2–6 нед
	При поражении ногтей		6–12 мес

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

По сравнению с успехами, достигнутыми за последние десятилетия в химиотерапии заболеваний, вызванных бактериями, противовирусная терапия в целом остаётся ещё недостаточно успешной.

В первую очередь это связано со специфической структурой и тесным метаболическим взаимодействием вирусов с клетками макроорганизма. В настоящее время существует ограниченное количество противовирусных препаратов с клинически доказанной эффективностью.

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

- Противогерпетические — ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир.
- Противоцитомегаловирусные — ганцикловир, фоскарнет натрий.
- Противогриппозные.
  - Блокаторы M_2-каналов — амантадин, римантадин.
  - Ингибиторы нейроаминидазы — занамивир, озельтамивир.
- С расширенным спектром активности — рибавирин, ламивудин, интерфероны.

Противогерпетические препараты

Ацикловир — синтетический аналог нуклеозида 2'-дезоксигуанозина, родоначальник группы ингибиторов вирусной ДНК-полимеразы. Ацикловир представляет собой пролекарство. В клетках, инфицированных герпетическими вирусами и отчасти цитомегаловирусом, происходят фосфорилирование препарата и его превращение в активное соединение — ацикловир трифосфат, ингибирующий ДНК-полимеразу вирусов. Низкая токсичность препарата обусловена тем, что в неинфицированных клетках образуется лишь незначительное количество ацикловира трифосфата (концентрация в 40–100 раз ниже, чем в клетках, поражённых вирусами), а также высокой избирательностью в отношении вирусной ДНК. К ацикловиру наиболее чувствительны вирусы *Herpes symplex* типов 1 и 2, в 10 раз менее чувствителен вирус *Varicella zoster*, малочувствителен цитомегаловирус. Биодоступность при приёме внутрь низкая (15–20%), концентрации в крови нестабильные. Препарат хорошо проникает в ткани и органы, в том числе ЦНС, незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки, экскретируется преимущественно почками (60–90% дозы в неизменённом виде). $T_{1/2}$ равен 2–3 ч, при почечной недоста-

точности — до 20 ч. Побочные эффекты ацикловира проявляются весьма редко (чаще при внутривенном введении). Возможны тошнота, диарея, проявления нейротоксичности (сонливость, тремор, судороги, психические расстройства) и нефротоксичности (кристаллурия, обструктивная нефропатия). Вероятность развития побочных эффектов повышают быстрое введение препарата, высокие дозы, обезвоживание, почечная недостаточность, сочетание с другими нейро- или нефротоксичными ЛС, интерфероном, метотрексатом. Ацикловир назначают для лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (типы 1 и 2), в том числе генитального герпеса у женщин, поражений кожи и слизистых оболочек, головного мозга; инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster* (ветряной оспы, опоясывающего лишая, пневмонии, энцефалита). При местном применении ацикловир менее эффективен, его не следует применять при рецидивирующем течении инфекции.

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

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

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

Противоцитомегаловирусные препараты

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

Ганцикловир — аналог 2'-дезоксигуанозина, близкий по структуре к ацикловиру. В клетках, поражённых цитомегаловирусом или герпетическими вирусами, превращается в ганцикловир трифосфат, ингибирующий вирусную ДНК-полимеразу. При приёме внутрь имеет низкую (5–9%) биодоступность, проникает во многие органы, включая сетчатку глаза и ЦНС, выделяется почками. $T_{1/2}$ из крови равен 2–4 ч, из клеток — 12 ч, при почечной недостаточности — до 30–40 ч. Побочные эффекты развиваются очень часто и у 1/3 пациентов бывают причиной преждевременной отмены препарата. Возможны проявления гематотоксичности (у 20–40% пациентов), нефро- и нейротоксичности, нарушения функций ЖКТ и другие осложнения. Следует помнить о лекарственных взаимодействиях ганцикловира. Циклоспорин и амфотерицин В повышают концентрацию ганцикловира, а ганцикловир повышает концентрацию циклоспорина в крови.

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

Противогриппозные препараты

Блокаторы M_2-каналов

Препараты этой группы, блокируя ионные M_2-каналы вируса гриппа, нарушают его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Таким образом угнетается важнейшая стадия репликации вирусов. Амантадин и римантадин действуют только на вирус гриппа А.

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

Римантадин — отечественный препарат, близкий аналог амантадина. Он хорошо всасывается из ЖКТ. Высокие концентрации создаются в тканях, а также слизи полости носа, слюне, слёзной жидкости. Римантадин проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени (75% дозы), выводится почками. $T_{1/2}$ равен 1–1,5 сут. Показания к применению — лечение и профилактика гриппа, вызванного вирусом А. Лечение римантадином следует начинать не позднее чем через 18–24 ч после появления первых симптомов заболевания. Профилактически его принимают (эффективность 70–90%), если противогриппозная вакцинация не проводилась или с момента её проведения прошло менее 2 нед. Препарат обычно хорошо переносится, иногда вызывает головную боль, головокружение, раздражительность, нарушение концентрации внимания.

Ингибиторы нейроаминидазы

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

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

Препараты с расширенным спектром активности

Рибавирин — синтетический аналог нуклеозида гуанозина, нарушает синтез рибонуклеопротеидов, информационной РНК, ингибирует РНК-полимеразу, что приводит к угнетению ранних этапов вирусной транскрипции. Препарат активен в отношении многих вирусов. Биодоступность рибавирина при приёме внутрь равна 35–45%, при ингаляционном применении отмечают высокие концентрации в дыхательных путях. Проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, выделяется преимущественно почками. $T_{1/2}$ равен 30–60 ч, что

обусловлено медленной элиминацией препарата из эритроцитов. Рибавирин — высокотоксичный препарат, часто вызывает побочные эффекты. При ингаляционном введении возможны местные реакции в виде сыпи, зуда, раздражения кожи, слизистых оболочек глаз и дыхательных путей, бронхоспазма (могут развиться и у медицинского персонала, поэтому ингаляционное введение допустимо только с использованием небулайзера). Отмечают также проявления гематотоксичности (анемию, лимфоцитопению), нейротоксичности (головные боли, чувство усталости, раздражительность, бессонницу), металлический привкус во рту, боли в животе, тошноту, метеоризм. Рибавирин оказывает тератогенное действие. Показания к применению — тяжёлые бронхиолит и пневмония, вызванные респираторно-синцитиальной инфекцией (подтверждённой) у новорождённых и детей раннего возраста (длительная ингаляция), гепатит С (внутрь, сочетают с препаратами интерферона альфа), лихорадка Ласса и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (в/в). Противопоказания — беременность, почечная недостаточность в терминальной стадии, анемия, тяжёлая сердечная недостаточность.

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

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

В качестве противовирусных ЛС наиболее широко используют рекомбинантные интерфероны альфа. Основной механизм их про-

тивовирусного действия — подавление синтеза вирусных белков. Интерфероны альфа не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет их активность в отношении вирусов гепатитов B, C и D. В последние годы разработаны пэгинтерфероны альфа, получаемые присоединением к ИФН молекул полиэтиленгликоля. Они имеют больший $T_{1/2}$ (40 ч) и эффективнее. Лейкоцитарные интерфероны в настоящее время практически не применяют в связи с нестабильностью состава и невозможностью полного исключения риска их контаминирования вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение лейкоцитарных интерферонов не оправдано в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ или гриппе.

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

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

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

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

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

Дозирование противовирусных препаратов представлено в табл. 26-17.

Таблица 26-17. Дозирование противовирусных препаратов

МНН	Доза	Пути, режимы введения	Длительность терапии
1	2	3	4
Ацикловир	0,2 г	Внутрь, 5 раз в сутки	10 дней
	0,4 г	Внутрь, 3 раза в сутки	7 дней
	У пациентов с иммунодефицитом 0,4 г	Внутрь, 5 раз в сутки (при назначении 5 раз в сутки принимают каждые 4 ч с ночным перерывом на 8 ч)	7 дней
	При *Varicella zoster* по 0,8 г, при тяжёлых поражениях по 5 мг/кг, у пациентов с иммунодефицитом по 10 мг/кг		7–10 дней
	При герпетическом энцефалите по 10–15 мг/кг	В/в, каждые 8 ч	2–3 нед
	Крем или глазная мазь	Местно, 5–6 раз в день на поражённые участки кожи и слизистых оболочек 5–10 дней	7 дней
Валацикловир	При генитальном герпесе по 1 г,	Внутрь, каждые 12 ч	7–10 дней
	при рецидиве по 0,5 г	Внутрь, каждые 12 ч	3–5 дней
	При герпесе кожи и слизистых оболочек, опоясывающем лишае по 1 г,	Внутрь, каждые 8 ч	7 дней
	длительной супрессивной терапии рецидивирующих форм по 0,5 г	Внутрь, каждые 24 ч	2–3 мес
	Для профилактики цитомегаловирусной инфекции по 0,5 г	Внутрь, каждые 6 ч	3 мес

Продолжение табл. 26-17

1	2	3	4
Фамцикловир	При герпесе кожи и слизистых оболочек по 0,5 г	Внутрь, каждые 12 ч	7 дней
	При генитальном герпесе по 0,25 г	Внутрь, каждые 8 ч	5–10 дней
	При опоясывающем лишае по 0,5 г,		7 дней
	Длительной супрессивной терапии рецидивирующих форм по 0,5 г		2–3 мес
Ганцикловир	5 мг/кг	В/в, каждые 12 ч	2–3 нед
	Для профилактики 5–6 мг/кг/сут	В/в, 1 раз в сутки	3 мес
	После трансплантации печени или почки по 1 г	Внутрь, каждые 8 ч	3 мес
Рибавирин	При лихорадке Ласса и гемолитической лихорадке с почечным синдромом 2 г (первая доза), затем по 1 г	В/в, каждые 6 ч, затем каждые 8 ч	4 дня 6 дней
	При гепатите С (в сочетании с интерфероном альфа или пэгинтерфероном альфа) 1–1,2 г	В/в, 1 раз в сутки	12 мес
Ламивудин	0,1 г	Внутрь, 1 раз в день	1 год
	У ВИЧ-инфицированных пациентов по 0,15 г	Внутрь, каждые 12 ч	
Гризеофульвин	0,25–0,5 г	Внутрь, каждые 12 ч	
	При поражении кожи и волос		2–6 нед
	При поражении ногтей		6–12 мес
Интерферон альфа	При хроническом гепатите В 5 млн МЕ	В/м, ежедневно	4–6 мес

Окончание табл. 26-17

1	2	3	4
	или по 10 млн МЕ	или в/м, 3 раза в неделю	До нормализации активности трансаминаз
	При остром гепатите С • Режим высоких доз: 10 млн МЕ, 3 млн МЕ	 В/м, ежедневно, далее в/м, 3 раза в неделю	 6 мес 2 мес
	• Режим средних доз: 5 млн МЕ, 3 млн МЕ	 В/м, 3 раза в неделю, далее в/м, 3 раза в неделю	 4–10 мес 3–6 мес
	• Режим малых доз: 3 млн МЕ При хроническом гепатите С 3 млн МЕ	 В/м, 3 раза в неделю В/м, 3 раза в неделю	 12 мес, при отсутствии эффекта через 3 мес — комбинированная терапия
Пэгинтерферон	10, 5 или 3 млн МЕ	В/м, 1 раз в неделю	

ГЛАВА 27

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

СТЕРОИДНЫЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Стероидные половые гормоны синтезируются по единой схеме из холестерина, превращающегося в соответствующий гормон под влиянием специфических ферментов.

Синтез стероидных гормонов контролируется гипоталамо-гипофизарной системой. Так, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) стимулирует созревание клеток Ляйдига в яичках и превращение путём ароматизации андрогенов в эстрогены у женщин. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) отвечает за превращение холестерина в прегненолон.

Стероидные гормоны циркулируют в крови в основном в связанном с белками плазмы состоянии. Небольшое количество свободных гормонов проникает в клетки, где связывается с рецепторами тканей-мишеней, оказывая биологическое действие.

Андрогены

Андрогены вырабатываются у мужчин интерстициальными клетками яичек в количестве 6 мг/сут. У женщин андрогены синтезируются в количестве 0,3 мг/сут фолликулярными клетками фолликулов, а также сетчатой зоной коры надпочечников.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Суммарный биологический эффект тестостерона определяется не только воздействием самого гормона, но и его метаболитов: дегидроэпиандростерона, андростендиона, дегидротестостерона. Наиболее важные эффекты тестостерона у мужчин — участие в эмбриогене-

зе, стимуляция развития первичных половых структур (гонад и связанных с ними желёз и протоков, в совокупности образующих систему репродукции и транспортировки мужских зародышевых клеток) и вторичных половых признаков, активация либидо и потенции, опосредованное через ЦНС влияние на половое поведение. У женщин малые дозы стимулируют образование гонадотропных гормонов гипофиза, большие дозы блокируют эту функцию. Длительное введение андрогенов приводит к снижению функций коры надпочечников.

К ЛС данной группы относят синтетические аналоги андрогенов: тестостерон, метилтестостерон, местеролон, дростанолон. Их фармакологический эффект и механизм действия соответствуют естественным андрогенам.

Фармакокинетика

Тестостерон быстро и полностью реабсорбируется из ЖКТ, при первом прохождении через печень в значительной степени метаболизируется. Основные метаболиты — андростерон и этиохоланолон — экскретируются главным образом с мочой.

Тестостерон переносится транспортным белком, синтезируемым печенью. Сродство тестостерона к белку настолько велико, что в активной форме в крови остаётся менее 3% гормона.

Масляные растворы тестостерона после внутримышечных инъекций хорошо всасываются, но также быстро и метаболизируются. Эфиры тестостерона медленнее высвобождаются из масляных депо и вследствие этого обладают пролонгированным эффектом. Биодоступность метилтестостерона как более гидрофильного соединения больше, чем тестостерона.

Показания и режим дозирования

Заместительная терапия у мужчин при первичном и вторичном гипогонадизме (эндокринная импотенция, гипопитуитаризм, евнухоидизм, посткастрационный синдром), мужской климакс, некоторые виды бесплодия, остеопороз, апластическая анемия. У женщин — дисфункциональное маточное кровотечение, миома матки, эндометриоз, климактерический синдром (совместно с эстрогенами), рак молочной железы и яичников.

Режим дозирования и особенности применения андрогенных ЛС представлены в табл. 27-1.

Таблица 27-1. Режим дозирования и особенности применения андрогенов

МНН	Особенности применения
Метилтестостерон	Принимают сублингвально по 0,005–0,1 г/сут. Высшая разовая доза 0,05 г, суточная 0,1 г
Местеролон	При психовегетативных нарушениях, нарушении потенции 75 мг ежедневно до заметного улучшения, затем по 25–50 мг несколько месяцев. Для формирования вторичных половых признаков лечение длительное по 25–50 мг 3 раза в сутки. Для улучшения качества и количества сперматозоидов по 25 мг 2–3 раза в сутки в течение 90 дней; после перерыва (2–4 нед) курс нужно повторить. При апластической анемии для стимуляции эритропоэза по 50 мг 3 раза в сутки ежедневно. Применяют только у мужчин
Тестостерон	Начальная доза 120–160 мг/сут в течение 2–3 нед, затем поддерживающая доза 40–120 мг/сут. Принимать после еды, половину дозы утром, половину вечером
Дростанолон	При раке молочной железы в/м по 0,35–0,87 г 1 раз в 2 нед или по 0,1 г/сут ежедневно, во время ремиссии по 0,05 г/сут

Противопоказания

Рак предстательной железы, печёночная и почечная недостаточность, возраст старше 65 лет (мужчины), гиперкальциемия, индивидуальная непереносимость препаратов.

Побочное действие

Повышенная половая возбудимость, частая эрекция даже при незначительной половой стимуляции, олигоспермия, снижение объёма эякулята, симптомы маскулинизации у женщин, отёки, гиперкальциемия, холестатическая желтуха, тошнота, преждевременное закрытие зон роста костей.

Анаболические стероидные препараты

К этой группе относят метандиенон, метандриол, нандролон.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Препараты данной группы — синтетические аналоги андрогенов с максимальной анаболической и минимальной андрогенной активностями. Они стимулируют синтез белка в организме, оказывают положительное влияние на азотистый обмен, вызывают задержку в организме азота, препятствуют выведению из организма мочевины, калия, серы, фосфора, способствуют фиксации кальция в костях. Клиническое действие проявляется повышением аппетита, увеличением мышечной массы, благоприятным влиянием на регенераторные процессы, улучшением общего состояния.

Показания к применению и режим дозирования

Нарушения белкового обмена при кахексиях различного генеза, астения, остеопороз, хронические заболевания печени и почек, период реконвалесценции после тяжёлых травм, операций, ожогов; тяжёлые инфекционные заболевания, сопровождающиеся потерей белка; коррекция катаболических эффектов глюкокортикоидов, диабетическая ретинопатия, прогрессивная мышечная дистрофия, синдром Верднига–Хоффмана, рак молочных желёз, апластические анемии.

Режим дозирования и особенности применения анаболических стероидов представлены в табл. 27-2.

Таблица 27-2. Режим дозирования и особенности применения анаболических стероидов

МНН	Особенности применения
Нандролон	Вводят глубоко в/м по 25–100 мг 1 раз в 3–4 нед (взрослым), детям по 0,4 мг/кг. При почечной недостаточности по 50 мг через день
Метандиенон	Взрослым 10–20 мг/сут, поддерживающая доза 5–10 мг; детям 5 мг/сут ежедневно
Метандриол	Сублингвально. Взрослым 0,025–0,1 г/сут, максимальная разовая доза 0,025 г, максимальная суточная доза 0,3 г. При раке молочной железы по 0,2–0,3 г/сут. Детям с задержкой роста по 1–1,5 мг/кг/сут. Курс лечения — по 4 нед через 2–4 нед

Противопоказания

Рак предстательной железы, острые заболевания печени, декомпенсированный сахарный диабет, острый и хронический простатит, беременность, лактация, пубертатный возраст.

Побочные эффекты

Диспептические нарушения, изменение функциональных проб печени (при нарушенных функциях печени — преходящая желтуха, холестаз), отёки, нарушения менструального цикла, преждевременное окостенение зон роста; у женщин и детей — проявление андрогенной активности препарата в виде огрубения голоса, оволосения по мужскому типу. Возможны аллергические реакции.

Антиандрогены

К этой группе относят бикалутамид, нилутамид, флутамид, ципротерон.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Препараты этой группы оказывают антиандрогенное действие, обусловленное блокадой рецепторов андрогенов или угнетением 5α-редуктазы, что нарушает превращение тестостерона в дегидротестостерон, ответственный за пролиферативные процессы в предстательной железе. Препараты обладают высокой гестагенной активностью.

Показания к применению и режим дозирования

Рак или аденома предстательной железы, патологическое повышение половой активности, андрогенизация тяжёлой степени у женщин, идиопатическое преждевременное половое созревание у детей.

Режим дозирования и особенности применения антиандрогенных ЛС представлены в табл. 27-3.

Противопоказания

Выраженные нарушения функций печени и почек, беременность, индивидуальная непереносимость препарата.

Таблица 27-3. Режим дозирования и особенности применения антиандрогенов

МНН	Особенности применения
Ципротерон	При карциноме предстательной железы вводят глубоко в/м по 3 мл 1 раз в неделю или каждые 14 дней. Внутрь по 0,1 г 1–2 раза в сутки или 2–3 раза в сутки. Для снижения патологически повышенного полового влечения у мужчин в/м по 3 мл каждые 10–14 дней, внутрь по 0,05 г 2 раза в сутки
Нилутамид	При раке предстательной железы по 0,3 г/сут в течение 4 нед, поддерживающая доза 0,15 г/сут
Бикалутамид	При раке предстательной железы по 0,05 г/сут
Флутамид	При лечении рака предстательной железы с метастазами по 0,25 г 3 раза в сутки

Побочные эффекты

Гинекомастия и нарушение сперматогенеза, отёки, тромбоэмболии, подкожные кровоизлияния, зуд, желтуха, интерстициальный лёгочный синдром, нарушение аккомодации глаз, подавление овуляции, снижение функций надпочечников у детей.

Эстрогены. Гестагены (прогестины)

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) у женщин секретируются клетками внутренней оболочки фолликула в яичниках, в незначительном количестве образуются в жёлтом теле, коре надпочечников и плаценте. Самый активный эстроген — 17β-эстрадиол. Интенсивность синтеза эстрогенов у женщин зависит от фазы менструального цикла — в фазу пролиферации вырабатывается значительно больше эстрогенов, чем в фазу секреции. Концентрация эстрадиола в крови достигает максимальной величины в период предовуляторного пика (500–800 пг/мл). У мужчин 15% эстрогенов вырабатывается в яичках, 35% образуется из тестостерона и 50% — из эстрона. Для мужчин и женщин характерен внегонадный путь образования эстрогенов (в жировой ткани), значение которого увеличивается с возрастом и нарастанием массы тела. Синтез эстрогенов регулируется гипоталамо-гипофизарной системой.

Гестагены секретируются лютеиновыми клетками жёлтого тела яичника, лютеинизирующими клетками зернистого слоя и оболочек фолликулов, в тестикулах, а также в корковом веществе надпочечников. Основным гестагеном считают прогестерон.

Эстрогены и прогестины метаболизируются в печени при первом прохождении.

Основная функция эстрогенов и прогестинов — обеспечение овуляции, оплодотворения, сохранения и развития беременности, родов, а также (опосредованно через ЦНС) полового поведения. Эстрогены действуют строго взаимосвязанно с прогестинами и гонадотропинами ЛГ и ФСГ. В эмбриональном периоде эстрогены контролируют дифференцировку женских половых органов, в пубертатном периоде стимулируют развитие вторичных половых признаков, в репродуктивном периоде активируют рост фолликулов, железистого эпителия матки и эпителия влагалища, при беременности вызывают рост системы протоков молочных желёз, увеличивают мышечную массу матки, обеспечивая тем самым адекватную её сократимость во время родов.

Прогестерон обеспечивает разрыв созревшего фолликула, сохранение беременности, ингибируя координированное действие ГМК матки, стимулирует формирование новых железистых элементов и рост молочных желёз в период беременности.

Как и андрогены, эстрогены обладают общим анаболическим действием, выраженным, однако, менее сильно. Так, они влияют на метаболизм костной ткани (у женщин в менопаузе низкое содержание эстрогенов в крови приводит к остеопорозу), задерживают в организме азот и натрий, обладают слабой противовоспалительной активностью, влияют на синтез печенью специфических белков-переносчиков гормонов, факторов свёртывания крови (II, VII, IX, X), ангиотензина, ЛПОНП и ЛПВП. Введение прогестерона мужчинам и женщинам приводит к потере натрия.

В настоящее время используют большое количество эстрогенов, антиэстрогенов, гестагенов и пероральных контрацептивов синтетического происхождения.

Эстрогены

К ЛС этой группы относят этинилэстрадиол, эстрогены конъюгированные, эстриол, эстрадиол, фосфэстрол, полиэстрадиола фосфат.

Фармакокинетика

Синтетические препараты эстрогенов хорошо абсорбируются при пероральном приёме. Эстрогены выводятся почками в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами после биологической трансформации в печени. Масляные растворы эстрогенов имеют замедленный печёночный клиренс ($T_{1/2}$ в среднем составляет около 25 ч).

Показания и режим дозирования

Некоторые формы эндокринного бесплодия, синдром гипофункции яичников, климактерический и посткастрационный синдромы, дисфункциональные маточные кровотечения, пероральная контрацепция (в комбинации с гестагенами), андрогензависимый рак предстательной железы, для прекращения лактации.

Режим дозирования и особенности применения эстрогенов представлены в табл. 27-4.

Таблица 27-4. Режим дозирования и особенности применения эстрогенов

МНН	Особенности применения
1	2
Этинилэстрадиол	При аменорее, олигоменорее по 0,02–0,1 мг/сут в течение 20 дней, затем 5 дней прогестерон по 5 мг в/м; при дисменорее с 4–5-го дня цикла по 0,01–0,03 мг/сут, в последующие 3 дня по 0,01 мг 3 раза в день; при раке предстательной железы по 0,05–0,1 мг 3 раза в сутки
Эстрогены конъюгированные	Уменьшают или купируют проявления климактерического синдрома; в непрерывном режиме по 0,625–1,25 мг/сут (после надвлагалищной ампутации матки); без оперативного вмешательства с 15-го по 21-й дни добавляют гестагены
Эстриол	Восстанавливает влагалищный эпителий при атрофических изменениях; назначают внутрь по 4–8 мг 1 раз в сутки в течение 2–3 нед, затем дозу снижают до 1 мг; интравагинально назначают по 0,5 мг 1 раз в сутки в течение 2–3 нед
Эстрадиол	В период менопаузы назначают внутрь по 2–4 мг/сут; трансдермальный пластырь накладывают на спину, живот или бедро 2 раза в неделю, начиная с 50 мг, затем уменьшая дозу; гель наносят на любой участок кожи. Эстрадиол у женщин без гистерэктомии чередуют с гестагенами

Окончание табл. 27-4

1	2
Фосфэстрол	При раке предстательной железы — лечение по схеме от 0,15 до 0,6 г
Полиэстрадиола фосфат	При карциноме предстательной железы назначают в/м по 160–320 мг 1 раз в 4 нед

Противопоказания

Хронический активный гепатит и цирроз печени, тромбофлебиты, фибромиома матки, эндометриоз, рак молочной железы, эндометрия и шейки матки, беременность, порфирия.

Побочные эффекты

Тошнота, головная боль, гинекомастия, отёки, усугубление недостаточности кровообращения, тромбофлебиты и тромбоэмболии, маточные кровотечения, изменение либидо, увеличение миомы матки, при наружном применении — гиперемия, зуд.

Гестагены

К гестагенам относят прогестерон, гестринон, дидрогестерон, аллилэстренол, левоноргестрел, линэстренол, медроксипрогестерон, норэтистерон, мегестрол, этистерон, гестонорона капроат.

Фармакокинетика

Гестагены метаболизируются при первом прохождении через печень. При любом пути введения метаболизируются в печени до прегнандиола и прегненолона, экскретируются почками.

Показания и режим дозирования

Показания — угрожающий или привычный выкидыш на ранних сроках беременности, пероральная контрацепция (чаще в комбинации с эстрогенами), дисфункциональные маточные кровотечения (недостаточность лютеиновой фазы), эстрогензависимые опухоли

(рак молочной железы и эндометрия), аденома и рак предстательной железы, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, предменструальный синдром, мастодиния, мастопатия, полименорея, бесплодие, для подавления овуляции и овуляторных болей.

Режим дозирования и особенности применения прогестинов представлены в табл. 27-5.

Таблица 27-5. Режим дозирования и особенности применения гестагенов

МНН	Особенности применения
1	2
Аллилэстренол	При угрожающем выкидыше по 5 мг 3 раза в сутки, при привычном выкидыше по 5–10 мг в сутки в течение 1 мес, затем дозу уменьшают. За 15 дней до родов приём препарата следует прекратить
Гестринон	При эндометриозе по 2,5 мг 3 раза в неделю в течение 6 мес или в первый и 4-й дни менструации в течение 6 мес
Дидрогестерон	При бесплодии по 5 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день цикла в течение 6 мес, при угрожающем выкидыше 40 мг, затем по 5–10 мг через каждые 8 ч, при эндометриозе по 5–10 мг 2–3 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла, при аменорее по 5 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день в сочетании с 0,05 мг этинилэстрадиола с первого по 25-й день, при дисфункциональном маточном кровотечении по 5 мг в сочетании с 0,05 мг этинилэстрадиола 4 раза в сутки в течение 5–7 дней
Левоноргестрел (постинор)	Для экстренной контрацепции по 1 таблетке после полового акта
Левоноргестрел (мирена)	Внутриматочное средство вводят в полость матки на 7-й день цикла сроком на 5 лет
Левоноргестрел (норплант)	6 капсул вводят под кожу в области плеча сроком на 5 лет для длительной контрацепции
Левоноргестрел (микролют)	Для контрацепции по 1 драже ежедневно в одно и то же время, начиная с первого дня менструального цикла
Линэстренол	При полименорее по 5 мг в день с 14-го по 25-й день цикла, при эндометриозе по 5–10 мг/сут в течение 6 мес, при мастопатии по 5–10 мг с 10-го по 25-й день цикла, для подавления овуляции, овуляторных болей по 5 мг с первого дня цикла в течение нескольких месяцев, для кон-

Окончание табл. 27-5

1	2
	трацепции по 0,5 мг ежедневно с первого по 28-й день цикла
Медроксипрогестерон	При раке эндометрия и раке почки по 200–600 мг/сут, при введении депо-формы в/м по 500–1000 мг/нед; при раке молочной железы внутрь по 400–1200 мг/сут, в/м по 500 мг/сут в течение 28 дней, поддерживающая доза 500 мг 1 раз в неделю; для контрацепции 150 мг каждые 3 мес; при эндомстриозе по 50 мг 1 раз в неделю
Мегестрол	При раке молочной железы 160 мг/сут (по 40 мг 4 раза в сутки), при карциноме эндометрия 40–320 мг/сут в 4 приёма
Норэтистерон	При эндометриозе по 5 мг/сут с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 мес; при предменструальном синдроме, мастодинии по 5 мг с 16-го по 25-й день; при дисфункциональном маточном кровотечении, гиперплазии эндометрия по 5–10 мг в течение 6–12 дней, затем с 16-го по 25-й день цикла в течение 3–6 мес
Этистерон	Сублингвально по 0,01–0,02 г 2–3 раза в сутки, максимальная сублингвальная доза 0,06 г
Гестонорона капроат	При аденоме предстательной железы, раке эндометрия и молочной железы по 2 мл еженедельно в течение 2–3 мес

Противопоказания

Лактация, острая сердечная недостаточность, тяжёлые поражения печени, почек, сосудов, нарушение обмена веществ, повышенная чувствительность к прогестерону.

Побочные эффекты

Слабость, сонливость, головная боль, бессонница, отёки, увеличение массы тела, дисфункциональные маточные кровотечения, диспептические расстройства, пигментация кожи, депрессия, аллергические реакции.

Антиэстрогены

К этой группе относят кломифен, тамоксифен.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Механизм действия обусловлен способностью связываться с рецепторами эстрогенов. В малых дозах они уменьшают содержание циркулирующих эстрогенов и по принципу обратной связи способствуют увеличению секреции гонадотропинов, индуцируя овуляцию. В больших дозах препараты блокируют рецепторы эстрогенов и тормозят секрецию гонадотропинов. Тамоксифен в основном используют в качестве противоопухолевого средства при эстрогензависимых опухолях. Кломифен применяют для индукции овуляции.

Фармакокинетика

Кломифен быстро и полностью всасывается из ЖКТ, метаболизируется в печени, экскретируется с жёлчью, подвергаясь энтерогепатической рециркуляции. $T_{1/2}$ составляет 5–7 сут.

Тамоксифен также хорошо абсорбируется из ЖКТ. Его C_{ss} в плазме крови отмечают после 4-недельной терапии. Препарат метаболизируется микросомальными ферментами печени с образованием метаболитов (основные — М-дезметилтамоксифен и 4-гидрокситамоксифен), выводится в виде метаболитов кишечником.

Показания и режим дозирования

Тамоксифен назначают при раке молочной железы (у женщин в менопаузе), раке грудной железы (у мужчин после кастрации), меланоме, раке почек, предстательной железы, эндометрия. Кломифен применяют для индукции овуляции при ановуляторной дисфункции яичников и связанным с ней бесплодием, дисфункциональных маточных кровотечениях, дисгонадотропной форме аменореи, галактореи, синдроме Стейна–Левенталя, андрогенной недостаточности у мужчин и олигоспермии.

Режим дозирования и особенности применения антиэстрогенов представлены в табл. 27-6.

Таблица 27-6. Режим дозирования и особенности применения антиэстрогенов

МНН	Особенности применения
Тамоксифен	По 0,02 г 2 раза в сутки длительно (2–3 года) при раке молочной железы у женщин (в менопаузе), раке грудной железы у мужчин (после кастрации), меланоме, раке почки, предстательной железы, эндометрия
Кломифен	По 0,05 г 1 раз в сутки с 5-го дня цикла на 5 дней. Овуляция обычно наступает с 11-го по 15-й день (если не наступила, то в следующем цикле необходимо повторить)

Противопоказания

Для назначения тамоксифена — беременность, тромбофлебит; для кломифена — нарушение функций печени, патология зрения, кисты яичников, органические заболевания ЦНС, маточные кровотечения, беременность.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, тромбоцитопения, нарушение зрения, кожный зуд, депрессия, приливы жара, влагалищные кровотечения, отёки, образование кист яичников, у мужчин — болезненность в области яичек, у женщин — боли в нижнем отделе живота и в области молочных желёз, повышение вероятности возникновения многоплодной беременности.

Гормональные контрацептивы

Для пероральной контрацепции применяют сочетание эстрогенов и гестагенов или только гестагены.

Эстрогенный компонент комбинированных контрацептивов этинилэстрадиол — синтетический аналог эстрадиола, обладающий более выраженной эстрогенной активностью, чем эстрадиол; кроме того, наличие этинильной группы приводит к замедлению разрушения этинилэстрадиола ферментами.

В качестве гестагенного компонента в комбинированные препараты включают различные синтетические прогестины (норэтистерона ацетат, этинодиол, дезогестрел, гестринон, норгестимат, диеногест,

гестоден, ципротерон, левоноргестрел), активность которых выше, чем у природного прогестерона. К наиболее активным и низкодозируемым синтетическим гестагенам в составе комбинированных контрацептивов относят гестоден.

Все гормональные контрацептивы могут быть подразделены на несколько видов: комбинированные эстроген-гестагенные препараты (монофазные, двухфазные, трёхфазные), гестагенные препараты (мини-пили, посткоитальные, пролонгированные препараты).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Контрацептивное действие препаратов (особенно комбинации эстрогенов и прогестагенов) связано в первую очередь с угнетением высвобождения гонадолиберинов гипоталамуса, что приводит к уменьшению высвобождения ФСГ и ЛГ, торможению синтеза половых гормонов в яичниках и предотвращению овуляции. Кроме того, препараты вызывают изменения физико-химических свойств шеечной слизи, повышая вязкость и уменьшая её количество, что нарушает движение сперматозоидов. Под действием прогестинов нарушаются функции жёлтого тела даже при овуляторных циклах, уменьшается толщина эндометрия, снижается его активность, что делает невозможным имплантацию бластоцисты.

Также под влиянием этих препаратов уменьшается кровопотеря и восстанавливается регулярный менструальный цикл. Дисменорея и предменструальный синдром возникают реже. Препараты уменьшают риск воспалительных заболеваний органов малого таза на 50%, так как прогестагеновый компонент затрудняет проникновение инфекции через шеечную слизь. В результате подавления овуляции снижается частота внематочной беременности. Выявлено снижение частоты рака эндометрия яичников, образования функциональных овариальных кист и доброкачественных опухолей молочной железы.

Фармакокинетика

Синтетические гестагены хорошо всасываются в тонкой кишке. 19-Норстероиды в организме превращаются в норэтистерон. Левоноргестрел, гестоден, диеногест и ципротерон не подвергаются биотрансформации при первичном прохождении через печень и активны в неизменённом виде; они имеют 100% биодоступность, создают

более стабильные концентрации в крови, что обеспечивает более высокую надёжность контрацептива и лучший контроль менструального цикла. Норгестимат и дезогестрел не обладают фармакологической активностью. В печени из дезогестрела образуется активный метаболит 3-кетодезогестрел, из норгестимата — левоноргестрел. Левоноргестрел обладает андрогенным эффектом в отличие от 19-норстероидов (дезогестрела, гестодена, норгестината). $T_{1/2}$ синтетических гестагенов не превышает 12 ч. За 7-дневный перерыв в приёме комбинированных контрацептивов синтетический гестаген полностью выводится из организма. Большинство синтетических гестагенов в организме подвергается гидроксилированию и выводится приблизительно в равных количествах почками и кишечником.

Показания к применению и режим дозирования

Основное показание — предохранение от нежелательной беременности. Применение с лечебной целью — эндометриоз, остеопороз, гирсутизм, нарушение менструального цикла, дисфункциональные маточные кровотечения (недостаточность лютеиновой фазы), альгодисменорея, предменструальный синдром, бесплодие («ребаунд-эффект»), угрожающий или привычный выкидыш на ранних сроках беременности, эстрогензависимые рак молочной железы и эндометрия (предварительная терапия гестагенами улучшает исход лечения антиэстрогенами).

Важнейшим условием надёжности комбинированых контрацептивов является соблюдение режима их приёма. Препараты выпускают в цикловых упаковках с календарной шкалой по 21 или 28 таблеток. Упаковки с 28 таблетками содержат 21 таблетку с гормонами и 7 таблеток без гормонов («пустышки» или содержащие железо или витамины). Приём контрацептива начинают в первый день менструации и в течение 21 дня принимают по одной таблетке ежедневно, желательно в одно и то же время, затем делают 7-дневный перерыв (или принимают по одной таблетке, не содержащей гормоны). Во время этого перерыва развивается менструальноподобное кровотечение. После перерыва (независимо от того, закончилось кровотечение или нет) начинают приём контрацептива из новой упаковки по той же схеме. Контрацептивное действие развивается уже в первом цикле с первого дня приёма препарата. Во время 7-дневного перерыва, а также, если пропустить приём очередной таблетки, может происходить рост первичного фолликула, и повышается содержание эн-

догенного эстрадиола, однако после возобновления приёма препарата дальнейший рост фолликула блокируется, и он подвергается атрезии, а содержание эндогенных эстрогенов возвращается к базальному уровню.

Монофазные препараты имеют постоянное содержание эстрогенного и гестагенного компонентов, двухфазные — постоянное содержание эстрогена и изменяющееся содержание гестагенов; трёхфазные препараты характеризуются непостоянным содержанием компонентов в зависимости от фазы менструального цикла. Препараты, содержащие только гестагены, менее эффективны, но их могут принимать женщины старшего репродуктивного возраста.

Посткоитальные контацептивы содержат большую дозу эстрогенов и гестагенов, их принимают только для экстренной контрацепции (не позднее 24–48 ч после полового акта).

Согласно рекомендациям ВОЗ, начинать приём комбинированного контрацептива (при отсутствии противопоказаний) следует с препарата, содержащего не более 35 мкг эстрогена и низкоандрогенный гестаген. Низкоандрогенные гестагены — гестоден (этинилэстрадиол + гестоден), дезогестрел (этинилэстрадиол + дезогестрел), норгестимат (этинилэстрадиол + норгестимат), а также левоноргестрел в дозе не более 150 мкг (этинилэстрадиол + левоноргестрел, содержится в препаратах микрогинон, триквилар, минизистон, ригевидон). Трёхфазные препараты содержат очень низкую дозу левоноргестрела и наряду с монофазными могут быть препаратами первого назначения. Несмотря на то, что все перечисленные препараты удовлетворяют требованиям ВОЗ к контрацептиву первого выбора, они различаются по способности контролировать менструальный цикл, переносимости, частоте побочных эффектов, что следует учитывать при их назначении.

Противопоказания

Абсолютные — индивидульная непереносимость, аллергические реакции, тромбоэмболические заболевания, гормональнозависимые опухоли, беременность, прогрессирующие заболевания печени, серповидноклеточная анемия, сосудистые заболевания головного мозга, инфаркт миокарда, выраженная гиперлипидемия.

Относительные — заболевания жёлчного пузыря, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение функций печени, эпилепсия, фибромиома матки, хронические заболевания почек.

Побочные эффекты

Побочное действие гормональных контрацептивов зависит от составляющих компонентов данного препарата. Побочные эффекты обычно развиваются в первые 1–2 цикла приёма гормональных контрацептивов (у 10–40% женщин), при дальнейшем применении частота побочных эффектов снижается (отмечают у 5–10%).

- Эстрогензависимые побочные эффекты — головная боль (наиболее часто), нервозность и раздражительность, головокружение, тошнота, мастопатия, увеличение молочных желёз, холестатическая желтуха, усугубление варикозной болезни нижних конечностей, боли в животе, хлоазма, отёки, усугубление сахарного диабета, артериальная гипертензия.
- Гестагензависимые побочные эффекты (возможные при наличии у препарата андрогенной активности) — гирсутизм, акне, снижение либидо, увеличение массы тела, депрессия, отёки.

Большинство осложнений при приёме гормональных контрацептивов возникает при неправильном, необоснованно длительном применении высокодозированных препаратов без учёта индивидуальных особенностей женщины и противопоказаний к использованию данного метода контрацепции.

Лекарственное взаимодействие

См. Приложение, табл. 2.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Препараты инсулина

В настоящее время существует богатый выбор препаратов инсулина с различными фармакокинетическими характеристиками и пероральных гипогликемических средств с различным механизмом действия, что позволяет осуществлять индивидуальную коррекцию практически всех типов сахарного диабета с учётом состояния компенсации или декомпенсации, наличия абсолютных и относительных противопоказаний к назначению отдельных групп этих препаратов.

Инсулин — полипептид, состоящий из двух цепей, включающих 51 аминокислотный остаток. А-цепь содержит 21 аминокислотный остаток, В-цепь — 30. Цепи соединены двумя бисульфидными мостиками, третий бисульфидный мостик содержится в цепи А. Инсулин относят к анаболическим гормонам, влияющим на ассимиляцию углеводов, белков, жиров.

Классификация

Препараты инсулина подразделяют на 4 поколения.

- Препараты I поколения — препараты животного происхождения (из поджелудочных желёз свиней и крупного рогатого скота в произвольных соотношениях) содержат различные примеси (например, проинсулин, глюкагон, соматостатин, полипептиды) до 20%.
- Препараты II поколения (монопиковые) — содержание примесей составляет до 0,5%.
- Препараты III поколения — препараты, полностью очищенные от примесей (монокомпонентные).
- Препараты IV поколения — инсулин человека, полученный генноинженерным способом.

Все инсулины подразделяют по длительности эффекта (табл. 27-7).

Таблица 27-7. Длительность действия препаратов инсулина

МНН	Время появления эффекта	Время развития максимального эффекта, ч	Длительность действия, ч
1	2	3	4
Короткодействующие инсулины			
Инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин растворимый (свиной монокомпонентный, человеческий генноинженерный, человеческий полусинтетический)	30 мин	1–4	5–8
Инсулины средней продолжительности действия			
Инсулин двухфазный (человеческий генноинженерный, человеческий полусинтетический), инсулин лизпро двухфазный, инсулин-аминохинурид свиной монокомпонентный, инсулина-цинк свиного монокомпонентного, комбинированного суспензия,	30–90 мин	4–8	10–16 (20)

Окончание табл. 27-7

1	2	3	4
инсулина-цинк свиного монокомпонентного, кристаллического суспензия, инсулина-цинк человеческого генноинженерного, человеческого полусинтетического комбинированного суспензия, инсулин-изофан свиной монокомпонентный, человеческий генноинженерный, человеческий полусинтетический			
Инсулины длительного действия			
Инсулин гларгин, инсулина-цинк (человеческого генноинженерного) кристаллического суспензия	3–4 ч	8–18	24–28

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Механизм действия инсулина на углеводный обмен включает облегчение транспорта глюкозы через клеточные мембраны, активацию гексокиназы, способствующей превращению глюкозы в глюкозо-6-фосфат, активацию гликоген синтетазы (стимуляция гликогеногенеза), снятие ингибирующего действия на секреторные клетки гормонов гипофиза. Инсулин также стимулирует синтез белков, снижает содержание свободных жирных кислот в крови.

Инсулин метаболизируется почти во всех тканях организма, однако основная его часть расщепляется в печени, почках, поджелудочной железе и плаценте под действием глутатион-инсулин трансгидрогеназы (инсулиназы). $T_{1/2}$ инсулина из крови составляет 3–5 мин.

Показания и режим дозирования

Сахарный диабет I типа (инсулинзависимый), прекоматозные и коматозные диабетические состояния (кетоацидотическая, молочнокислая, гиперосмолярная комы); ювенильный сахарный диабет; сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый) при резистентности к пероральным гипогликемическим препаратам или наличии противопоказаний к их приёму, прекоме и диабетической коме, беременности и кормлении грудью, сопутствующих тяжёлых заболеваниях, оперативных вмешательствах.

Дозирование осуществляют индивидуально с учётом суточного профиля гликемии и глюкозурии. Необходимо учитывать, что цель оптимального подбора препаратов для инсулинотерапии — достижение максимальной компенсации не только углеводного обмена, но и других нарушений метаболизма. Дозу инсулина необходимо корректировать при изменении режима питания, повышенных физических нагрузках, инфекционных заболеваниях, хирургических операциях, выраженном нарушении функций почек, беременности и лактации.

Побочные эффекты

Аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока), гипогликемия, липодистрофия в месте частых инъекций инсулина. Гипогликемию необходимо немедленно купировать приёмом легко усваиваемых углеводов, при развитии комы — внутривенной инфузией 60–80 мл 40% раствора глюкозы. Инъекции высокоочищенного свиного или человеческого инсулина непосредственно в участок атрофии подкожной жировой клетчатки часто приводят к восстановлению ткани.

Лекарственное взаимодействие

См. Приложение, табл. 2.

Пероральные гипогликемические средства

Пероральные гипогликемические препараты применяют для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета. По химическому строению их подразделяют на препараты сульфонилмочевины, бигуаниды, гликомодуляторы, препараты, уменьшающие резистентность тканей к инсулину, глиниды.

Препараты сульфонилмочевины

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Препараты сульфонилмочевины повышают чувствительность рецепторов тканей к инсулину, увеличивают высвобождение инсулина из β-клеток поджелудочной железы и поглощение глюкозы клетками

мышечной ткани и печени, уменьшают секрецию глюкагона, тормозят липолиз в жировой ткани и глюконеогенез.

Препараты сульфонилмочевины подразделяют на две группы: препараты I поколения (толбутамид) и препараты II поколения (глибенкламид, гликвидон, хлорпропамид, глипизид, гликлазид). Препараты II поколения обладают высокой активностью и несколько менее токсичны, большинство способно уменьшать агрегацию тромбоцитов и проницаемость сосудистой стенки, а также снижать содержание ХС в крови. К препаратам I и II поколений развивается перекрёстная резистентность.

Действие толбутамида и карбутамида начинается через 1–1,5 ч, наибольший эффект проявляется через 4–8 ч и длится до 12 ч. Действие хлорпропамида начинается через 3 ч, длительность эффекта составляет не менее 24 ч. Хлорпропамид оказывает антидиуретическое действие. В связи с особенностями метаболизма и экскреции препарат не рекомендуют применять при ХПН. Начало гипогликемического действия глипизида отмечают через 10–15 мин после приёма, максимальное действие — через 1,5–2 ч, поэтому его назначают за 15–20 мин до еды. Характеристика производных сульфонилмочевины представлена в табл. 27-8.

Таблица 27-8. Характеристика производных сульфонилмочевины

МНН	Суточная доза, мг	Кратность введения, раз в сутки	$T_{1/2}$, ч	Начало действия	Длительность действия, ч	Метаболизм	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8
Толбутамид	500–3000	2–3	5–6	1 ч	6–12	В печени, метаболиты выделяются почками	Применяют при сопутствующей ХПН
Хлорпропамид	100–500	1	3–5	1 ч	24–72	В печени (80%), 20% дозы выводится почками в неизменённом виде	Осторожно при ХПН и у пациентов молодого возраста

Окончание табл. 27-8

1	2	3	4	5	6	7	8
Глибенкламид	1,25–20	1–2	3–5	1,5 ч	18–24	В печени (50%), 50% выделяется почками	При клиренсе креатинина 30 мл/мин дозу снижают
Глипизид	2,5–40	1–2	3–7	От 30 мин	16–24	В печени, метаболиты выделяются почками (88%)	При ХПН дозу снижают, принимают за 30 мин до еды
Гликвидон	15–120	2–3	3–4	60–90 мин	8–18	В печени, метаболиты выделяются почками (5%) и кишечником (95%)	Действие усиливается при физической нагрузке

Фармакокинетика

Препараты сульфонилмочевины хорошо всасываются из ЖКТ; основные различия фармакокинетических параметров связаны с особенностями их элиминации (табл. 27-8, 27-9). Толбутамид полностью карбоксилируется в печени и выделяется с мочой в виде неактивных соединений. Хлорпропамид метаболизируется в печени на 80%, с мочой в неизменённом виде экскретируется 20%.

Таблица 27-9. Фармакокинетические параметры некоторых препаратов сульфонилмочевины

Фармакокинетические параметры	Глибенкламид	Хлорпропамид	Толбутамид
1	2	3	4
Абсорбция, %	48–84	До 96	До 89
Время достижения C_{max} в плазме крови, мин	120–240	60–420	180–300
Пик секреции инсулина, мин	120	60–120	90
$T_{1/2}$, ч	10–16	24–42	5–6

Окончание табл. 27-9

1	2	3	4
Длительность действия, ч	Около 12	Более 24	Около 12
Связывание с белками, %	99	96	95–97
Метаболиты	4, из них 1 частично активен	20 в неизменённом виде	2, из них 1 частично активен
Общая экскреция	59% в сутки, 95% за 5 дней	100% за 10–14 дней	80% в сутки, 94% за 5 дней

Глибенкламид оказывает пролонгированное действие, в основном метаболизируется в печени и экскретируется с мочой в виде неактивных метаболитов. При ХПН кумуляция незначительная.

Гликвидон метаболизируется в печени, и метаболиты выводятся через ЖКТ (95%) и почками (5%), поэтому его можно применять при сопутствующей ХПН, начальных стадиях нефроангиопатии.

Показания и режим дозирования

Производные сульфонилмочевины назначают при II типе сахарного диабета, когда применение строгой диеты не приводит к компенсации заболевания. В ряде случаев их можно применять в сочетании с инсулином при обоих типах заболевания. Учитывая длительность действия, препараты применяют от 1 до 3 раз в сутки в различные сроки (за 30–60 мин) до еды.

Перевод больных, получавших инсулин, на производные сульфонилмочевины возможен в тех случаях, когда недостаточность эндогенного инсулина выражена не очень сильно, концентрация в крови глюкозы натощак менее 11 ммоль/л, а после еды не более 14 ммоль/л.

Рекомендуют начинать терапию с максимальных доз препарата с постепенным снижением до поддерживающих на фоне компенсации сахарного диабета. Устойчивого клинического эффекта достигают в среднем к 5–7-му, иногда 14-му дню лечения. Снижение дозы следует начинать с вечернего приёма. Возможно развитие резистентности к препаратам этой группы, для профилактики которой рекомендуют периодически менять препараты либо на короткое время назначить инсулин, что может восстановить чувствительность к препаратам сульфонилмочевины.

Режим дозирования и особенности применения производных сульфонилмочевины приведены в табл. 27-10.

Таблица 27-10. Режим дозирования и особенности применения производных сульфонилмочевины

МНН	Режим дозирования и особенности применения
Толбутамид	При сахарном диабете II типа без выраженных микрососудистых осложнений максимальная суточная доза 1,5 г, кратность приёма 2–3 раза в сутки
Хлорпропамид	Начальная суточная доза 0,25 г (для пожилых пациентов 0,1–0,125 г/сут), принимают в течение 3–5 дней; максимальная суточная доза 0,5 г; средняя поддерживающая доза 0,1–0,5 г/сут
Глибенкламид	Средняя суточная доза 2,5–15 мг/сут, кратность 1–2 раза в сутки. Доза более 15 мг не увеличивает гипогликемического эффекта. Препарат нужно принимать перед едой, пожилым лучше начать с дозы 1 мг/сут
Глипизид	Используют при инсулинзависимом сахарном диабете давностью не более 5 лет, начальная доза 0,0025–0,005 г/сут, максимальная разовая доза 0,015 г, максимальная суточная доза 0,045 г, кратность приёма 2–4 раза в сутки за 30 мин до еды
Гликвидон	При сахарном диабете II типа суточная доза 15–120 мг, средняя суточная доза 45 мг, кратность приёма 2 раза в сутки

Противопоказания

Абсолютно противопоказана монотерапия препаратами сульфонилмочевины при I типе сахарного диабета, тяжёлых формах сахарного диабета, прекоматозном и коматозном состояниях, в детском возрасте, при выраженных обменных нарушениях со склонностью к кетоацидозу, беременности, тяжёлых почечной и печёночной недостаточностях, заболеваниях крови, сопровождающихся лейкопенией, тромбоцитопенией, в период предоперационной подготовки.

Относительно противопоказаны препараты этой группы при тяжёлых сопутствующих заболеваниях, поздних осложнениях сахарного диабета.

Побочные эффекты

Гипогликемические состояния (крайне редко гипогликемическая кома) при передозировке препарата, нарушениях диеты, приёме алкоголя или ЛС, потенцирующих действие препаратов сульфонилмочевины; местные аллергические реакции (дерматит, крапивница), диспептический синдром (анорексия, гиперсаливация, боли в животе, тошнота, рвота, диарея), нарушение функций печени (холестатическая желтуха) после приёма толбутамида, поражение костного мозга (лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, редко агранулоцитоз), нарушение синтеза гормонов и увеличение щитовидной железы.

При лечении препаратами сульфонилмочевины необходимо ежемесячное проведение общих анализов крови и мочи. При приёме хлорпропамида возможны гипонатриемия и водная интоксикация.

При приёме препаратов сульфонилмочевины в адекватных дозах побочные эффекты развиваются редко.

Лекарственное взаимодействие

Гипогликемическое действие усиливают салицилаты, бутадион, противотуберкулёзные препараты, хлорамфеникол, тетрациклины, производные кумарина, циклофосфамид, ингибиторы МАО, β-адреноблокаторы, ослабляют — пероральные контрацептивы, хлорпромазин, адреномиметики, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, препараты, содержащие никотиновую кислоту.

Сульфаниламиды угнетают в печени образование гидрокситолбутамида и замедляют метаболизм толбутамида. Доксициклин замедляет элиминацию метаболитов препаратов сульфонилмочевины. Толбутамид может повысить концентрацию свободного билирубина в крови. Под действием препаратов сульфонилмочевины увеличивается свободная фракция антикоагулянтов в крови, что при длительном неконтролируемом сочетанном применении может привести к развитию геморрагического синдрома. У некоторых больных, принимающих препараты сульфонилмочевины, при приёме алкоголя возможен тетурамоподобный синдром.

Бигуаниды

Бигуаниды относят к производным гуанина. Их подразделяют на две подгруппы: диметилбигуаниды (метформин) и бутилбигуаниды (буформин).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Бигуаниды повышают поглощение глюкозы мышечными клетками за счёт активации анаэробного гликолиза, поэтому под влиянием бигуанидов возрастают образование лактата и пирувата, коэффицент лактат/пируват в крови. Бигуаниды тормозят неоглюкогенез и гликогенолиз в печени, замедляют всасывание глюкозы в ЖКТ. Они ингибируют липогенез и снижают содержание ТГ, ЛПНП, ЛПОНП в плазме крови, способствуя нормализации жирового обмена у больных сахарным диабетом. Обладая умеренным аноректическим действием, они способствуют нормализации массы тела при ожирении. Активируя фибринолиз, бигуаниды уменьшают риск тромбоэмболических осложнений. Бигуаниды эффективны только тогда, когда у пациента вырабатывается собственный инсулин.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры бигуанидов представлены в табл. 27-11.

Таблица 27-11. Фармакокинетические параметры бигуанидов

Фармакокинетические параметры	Буформин	Метформин
Эффективная суточная доза, мг	100–150	500–300
Абсорбция, %	Около 50%	48–52%
Время достижения C_{max} в плазме крови, мин	120–240	90–120
$T_{1/2}$, ч	4–6	1–2
Длительность действия, ч	6–8	3–6
Элиминация	В неизменённом виде почками	В неизменённом виде почками

Показания к применению и режим дозирования

Монотерапию бигуанидами проводят только при лёгкой форме сахарного диабета. В сочетании с препаратами сульфонилмочевины их применяют при сахарном диабете II типа при среднетяжёлом его течении или у больных с повышенной массой тела. Иногда их

сочетают с инсулином при диабете I типа для уменьшения дозы инсулина или предупреждения увеличения массы тела.

Необходимо учитывать, что комбинированное применение препаратов сульфонилмочевины и бигуанидов может привести к повышению содержания лактата, пирувата, кетоновых тел, а также коэффициента лактат/пируват и β-оксимасляной кислоты в крови. Препараты противопоказаны при нарушении функций почек.

Бигуаниды применяют во время или после еды. Вследствие быстрого достижения C_{max} в крови и достаточно короткого $T_{1/2}$ их целесообразно принимать 2–3 раза в сутки в зависимости от содержания глюкозы в крови и калорийности рациона в течение суток.

Режим дозирования и особенности применения бигуанидов приведены в табл. 27-12.

Таблица 27-12. Режим дозирования и особенности использования бигуанидов

МНН	Особенности применения
Буформин	По 0,05 г 2–3 раза в сутки после еды, дозу можно увеличивать на 0,05 г каждые 2–4 дня до 0,3 г/сут. Применяют при сахарном диабете у взрослых в сочетании с препаратами сульфонилмочевины, при ювенильном диабете — с инсулином
Метформин	По 0,5 г 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки после еды. С 4-го по 14-й день по 1 г 3 раза в сутки. После 15-го дня дозу регулируют по содержанию глюкозы в крови и наличии глюкозы в моче. Поддерживающая доза 0,1–0,2 г/сут. При одновременном применении инсулина в дозе менее 40 ЕД/сут метформин назначают в тех же дозах, а при 40 ЕД/сут и более дозу метформина подбирают индивидуально. В основном применяют при инсулиннезависимом сахарном диабете у больных с ожирением

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препаратам, гипоксия тканей, нарушения функций печени и почек, кахексия, сердечная недостаточность, острые воспалительные заболевания, диабетическая кома, кетоацидоз, лактоацидоз, беременность, лактация. Не следует назначать бигуаниды при низкокалорийной диете и включении в пищевой рацион фруктозы из-за большой вероятности развития молоч-

нокислого ацидоза. Лицам пожилого возраста назначать бигуаниды следует осторожно (в дозе 50 мг/сут).

Побочные эффекты

Молочнокислый ацидоз, диспептические явления (тошнота, рвота, анорексия, металлический привкус во рту, диарея), быстро исчезающие аллергические реакции в виде фотосенсибилизации, нарушения функций печени, развитие холестаза (проходят в течение 5–6 нед после отмены препарата), лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура (редко). Около 3% больных не переносят бигуаниды.

Лекарственное взаимодействие

См. Приложение, табл. 2.

Гликомодуляторы

Ингибиторы α-гликозидаз (акарбоза) замедляют переваривание и всасывание углеводов в кишечнике, что приводит к более равномерному поступлению углеводов в кровь после еды и уменьшению колебаний содержания глюкозы в крови в течение дня. Акарбоза практически не всасывается из ЖКТ, поэтому системные побочные эффекты вызывает редко. Возможны дозозависимые диспептические расстройства.

Глиниды

Глиниды (репаглинид, натеглинид) — новый класс противодиабетических препаратов.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Репаглинид быстро снижает содержание глюкозы в крови. Препарат действует на специфические АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах β-клеток, что приводит к их деполяризации и открытию кальциевых каналов; увеличение поступления Ca^{2+} стимулирует высвобождение инсулина β-клетками поджелудочной железы. Репаглинид эффективен как при монотерапии, так и в сочетании со стан-

дартной антидиабетической терапией. В периоды между приёмами пищи не отмечено повышения секреции инсулина.

Фармакокинетика

Репаглинид быстро всасывается из ЖКТ. Эффект развивается в течение 30 мин. Препарат подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, экскретируемых с мочой и жёлчью. $T_{1/2}$ составляет около 1 ч.

Показания и режим дозирования

Препарат показан при инсулиннезависимом сахарном диабете. Приём начинают с дозы 0,5 мг перед едой, высшая разовая доза равна 4 мг, высшая суточная доза — 16 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату, сахарный диабет I типа, диабетический кетоацидоз, выраженные нарушения функций печени и почек, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

Гипогликемия, диарея, тошнота, рвота, запоры, аллергические реакции.

Лекарственное взаимодействие

Препараты, усиливающие и ослабляющее гипогликемическое действие репаглинида, — см. лекарственное взаимодействие инсулина, бигуанидов. Репаглинид метаболизируется в печени с участием цитохрома 3A4, поэтому ЛС, ингибирующие (например, кетоконазол, эритромицин, флуконазол) или индуцирующие этот цитохром, могут влиять на концентрацию репаглинида в крови.

Глитазоны

Тиазолидониды (глитазоны) — новый класс ЛС, усиливающих действие инсулина в мышцах, печени и жировой ткани (уменьшают инсулинрезистентность тканей). К этому классу относят пиоглитазон.

Действие препаратов связано с активацией специфических ядерных рецепторов, в результате чего происходит экспрессия генов, ответственных за липидный и углеводный метаболизм. Это приводит к уменьшению инсулинрезистентности тканей, улучшению захвата глюкозы, снижению содержания глюкозы и инсулина в крови. Применение этих препаратов предположительно приведёт к снижению смертности больных сахарным диабетом II типа от сердечно-сосудистых осложнений, так как их развитие связывают не столько с гипергликемией, сколько с инсулинрезистентностью тканей. По результатам многоцентровых, рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований пиоглитазон эффективен как при монотерапии, так и в сочетании с препаратами сульфонилмочевины, метформином и инсулином.

Таким образом, глитазоны и глиниды могут стать альтернативными инсулину препаратами для больных сахарным диабетом, у которых метформин и препараты сульфонилмочевины не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

Контроль эффективности и безопасности гипогликемических препаратов

Основные клинические показатели эффективности инсулинов — улучшение общего состояния больного, исчезновение или уменьшение выраженности жажды, сухости во рту, полиурии.

Обязательные исследования при проведении инсулинотерапии — анализ мочи по Зимницкому, содержание глюкозы в крови натощак, определение количества глюкозы в суточной моче, определение гликемического и глюкозурического суточных профилей (6–8 исследований крови и мочи на глюкозу каждые 3–4 ч), pH крови, исследование мочевого осадка, остаточного азота и креатинина крови, протромбина, проведение осадочных белковых проб, определение концентрации билирубина, ХС, β-липопротеинов в крови, ЭКГ, изучение глазного дна и оценка неврологического статуса. Дополнительно можно определять концентрацию в крови кетоновых тел, свободных жирных кислот, инсулина, глюкагона, соматотропного гормона (СТГ), Ig, оценивать степень агрегации тромбоцитов.

Для больных с сахарным диабетом среднетяжёлого и тяжёлого течения критерием компенсации сахарного диабета считают концентрацию глюкозы в крови, не превышающую в течение суток 7,15–9,9 ммоль/л или 6,05–8,8 ммоль/л (ортотолуидиновый метод), и

снижение суточной глюкозурии (не больше 5% сахарной ценности пищи).

Клиническую и параклиническую оценку эффективности пероральных гипогликемических препаратов проводят аналогично препаратам инсулина. Оценку эффективности препаратов необходимо проводить в течение 1–3 мес. При этом определяют максимально эффективные дозы препарата и поддерживающую дозировку, устанавливаемую после сохранения аглюкозурии и нормогликемии в течение 2 нед.

Кратность определения глюкозы в крови больных с I типом сахарного диабета составляет не реже 3 раз в неделю в стационаре и не реже 1 раза в 2 нед в амбулаторных условиях. У больных со II типом сахарного диабета контроль проводят не реже 1 раза в неделю в стационаре и не реже 1 раза в месяц в амбулаторных условиях. Необходимо также контролировать концентрацию калия, лактата, пирувата, соотношение лактат/пируват, определять содержание кетоновых тел в крови и моче.

Один из наиболее надёжных критериев компенсации сахарного диабета — определение гемоглобина A_{1c}. Уровень гемоглобина A_{1c} обратно пропорционален степени компенсации заболевания. Кроме того, о компенсации сахарного диабета можно судить по нарушению липидного обмена, поэтому необходимо определять содержание в крови ХС, ТГ, ЛПНП. Изменение этих показателей свидетельствует о недостаточной компенсации сахарного диабета.

Принципы выбора гипогликемических препаратов

При СД I типа обязательно назначение препаратов инсулина, возможно в сочетании с пероральными препаратами (чаще с производными сульфонилмочевины или бигуанидами) при отсутствии противопоказаний для снижения дозы инсулина и для профилактики увеличения массы тела.

При сахарном диабете II типа при неадекватном контроле заболевания соблюдением диеты препараты выбора — производные сульфонилмочевины, бигуаниды, возможно их сочетание с репаглинидом, а также инсулином.

При тяжёлых формах сахарного диабета, прекоматозном и коматозном состояниях, выраженных обменных нарушениях со склонно-

стью к кетоацидозу, почечной и печёночной недостаточности, заболеваниях крови, сопровождающихся лейкопенией, тромбоцитопенией, предоперационной подготовке, беременности, кормлении грудью, кахексии, недостаточности кровообращения, острых воспалительных заболеваниях, в детском возрасте препаратом выбора служит инсулин.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Препараты гормонов щитовидной железы

Препараты щитовидной железы — основные ЛС для заместительной терапии больных с гипотиреозом. Они могут быть животного (тиреоидин, получаемый из высушенной ткани щитовидной железы убойного скота) и синтетического (левотироксин натрий, лиотиронин, а также их комбинация с калия йодидом) происхождения.

Фармакокинетика

Лиотиронин начинает действовать через 6–8 ч, из организма выводится быстро. Он в 4–8 раз активнее левотироксина натрия, лучше всасывается из ЖКТ (до 95% дозы). Препарат не применяют для обычной заместительной терапии, он показан при неотложных состояниях.

Левотироксин натрий — препарат выбора для длительной заместительной терапии гипотиреоза. $T_{1/2}$ препарата составляет 7 сут, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Кроме того, поскольку 80% циркулирующего T_3 образуется в результате периферического дейодирования тироксина, при назначении препарата в крови повышается содержание обоих гормонов.

Показания к применению и режим дозирования

Показания — первичный и вторичный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото), диффузный токсический зоб в стадии медикаментозной ремиссии с целью предотвращения зобогенного эффекта мерказолила, узловой зоб с явлениями гипотиреоза, рак щитовидной железы, диффузный нетоксический зоб.

Дозу тиреоидных гормонов для лечения всегда подбирают индивидуально. Лучше начинать лечение с малых доз левотироксина на-

трия (25 мкг), постепенно увеличивая дозу до эффективной (обычно 100–200 мкг). Если показано сочетание левотироксина натрия с лиотиронином, можно назначить комбинированные препараты (например, тиреотом, тиреокомб).

Для предупреждения нарушения метаболизма в миокарде при приёме тиреоидных препаратов в начальный период лечения, а далее 1 раз в 6–12 мес рекомендовано назначение препаратов, улучшающих метаболические процессы в сердечной мышце.

Режим дозирования и особенности применения препаратов, влияющих на функции щитовидной железы, приведены в табл. 27-13.

Таблица 27-13. Режим дозирования и особенности применения препаратов, влияющих на функции щитовидной железы

МНН	Особенности применения
Монокомпонентные	
Левотироксин натрий	Начальная доза 12,5–25 мкг/сут, средняя суточная доза 25–100 мкг, кратность 1 раз в сутки за 20–30 мин до еды, поддерживающая доза 25–200 мкг/сут. При врождённом гипотиреозе детям до 12 мес назначают по 25–50 мкг, 1–5 лет — до 100 мкг, 5–12 лет — до 150 мкг, старше 12 лет — до 200 мкг
Лиотиронин	Начальная доза 10–20 мкг/сут, поддерживающая 20–100 мкг. Суточную дозу делят на 3 приёма
Комбинированные	
Левотироксин натрий + лиотиронин	1 раз в сутки утром за 30 мин до завтрака, начальная доза 25–40 мкг левотироксина натрия и 5–10 мкг лиотиронина. Каждые 2 нед увеличивают дозу вдвое вплоть до достижения эутиреоидного состояния. Поддерживающая доза 100–200 мкг левотироксина натрия и 20–40 мкг лиотиронина
Левотироксин натрий + калия иодид	Натощак за 30 мин до еды. Начальная доза 1/2 таблетки в день, через 2–4 нед дозу увеличивают до 1 таблетки в день
Тиреокомб (содержит левотироксин натрий 70 мкг, калия иодид 150 мкг и лиотиронин 10 мкг	Средняя дозировка в начале лечения составляет 1/2 таблетки в сутки, поддерживающая доза 1–4 таблетки в сутки

Противопоказания

Абсолютные противопоказания отсутствуют, так как эти препараты в основном назначают в качестве жизненно необходимой заместительной терапии. Необходимо соблюдать осторожность у больных в остром периоде инфаркта миокарда, с высокой стабильной артериальной гипертензией, хроническими формами ИБС, нарушениями функций печени и почек.

Побочные эффекты

Наиболее часто развиваются аллергические реакции на тиреоидин (связаны с наличием йодных и белковых примесей), тахикардия и повышение АД при неправильном подборе дозы препарата, иногда диспептические расстройства (боли в животе, тошнота).

Антитиреоидные средства

Тиамазол и пропилтиоурацил

Производное имидазола тиамазол, а также пропилтиоурацил вызывают блокаду синтеза тиреоидных гормонов (в частности, препятствуют образованию T_3 и T_4 из йодтирозинов).

Фармакокинетика

При приёме внутрь тиамазол быстро (в течение 20–30 мин) всасывается в кишечнике. $T_{1/2}$ составляет 6 ч, до 70% дозы экскретируется с мочой в метаболизированном виде в течение 48 ч. Один из метаболитов карбимазол обладает фармакологической активностью.

Показания и режим дозирования

Антитиреодные препараты применяют для лечения тиреотоксикоза (например, при диффузном токсическом зобе, тиреотоксической аденоме), подготовки пациентов к радикальному лечению (струмэктомии или терапии радиоактивным йодом).

В лечении тиреотоксикоза тиамазолом выделяют два основных этапа. До достижения ремиссии (в среднем 1,5–2 мес) применяют препарат в больших дозах (до 40–60 мг/сут и выше) в 3–4 приёма (возможен и приём препарата 1 раз в сутки, так как в щитовидной железе его стабильная концентрация сохраняется более суток). В стадии ремиссии дозу тиамазола постепенно (например, на 5 мг в неделю) уменьшают до поддерживающей (обычно 2,5–10 мг/сут). Ранняя отмена препарата на фоне начавшейся ремиссии приводит к рецидиву тиреотоксикоза. При консервативной терапии диффузного токсического зоба препарат принимают длительно, в среднем 1–2 года.

Пропилтиоурацил принимают в дозе 300–600 мг/сут, максимальная доза 1200 мг/сут в 3–6 приёмов. Препарат плохо проходит через плаценту, в связи с чем его можно назначать при беременности, однако при кормлении грудью пропилтиоурацил противопоказан.

Противопоказания

Тиамазол противопоказан при беременности, кормлении грудью, заболеваниях крови, протекающих с лейкопенией и гранулоцитопенией; относительное противопоказание — узловой зоб, однако при тяжёлом течении тиреотоксикоза лечение тиамазолом целесообразно для подготовки к операции.

Побочные эффекты

Обычно тиамазол переносится хорошо. Возможные побочные эффекты — лейкопения, гранулоцитопения, токсикоаллергические реакции (кожные высыпания, тошнота, рвота), медикаментозный гипотиреоз. При развитии выраженных осложнений необходима временная отмена препарата.

Лекарственное взаимодействие

Пациентам, принимающим тиамазол, противопоказаны ЛС, угнетающие лейкопоэз (например, производные пиразолона, сульфаниламиды). Комбинированная терапия с β-адреноблокаторами ускоряет наступление ремиссии (они блокируют β-адреностимулирующий эффект тиреоидных гормонов, уменьшают трансформацию

T_4 в T_3). β-Адреноблокаторы противопоказаны при выраженной сердечной недостаточности на фоне тиреотоксикоза.

Препараты йода

В больших дозах препараты йода тормозят выделение тиреоидных гормонов (в небольших — необходимы для их синтеза).

Калия йодид назначают в дозе 60 мг, максимальный эффект развивается через 1–2 нед лечения. Побочные эффекты — гиперсаливация, кашель с мокротой, диарея, кожная сыпь, неприятный привкус во рту, аллергические реакции.

Радиоактивный йод избирательно накапливается в щитовидной железе (β-излучение проникает в её ткани на 0,5 мм). Период полураспада равен 8 дням. Клинический эффект после однократного введения развивается через 1–3 мес. Радиоактивный йод применяют для лечения гипертиреоза. Недостатки препарата — медленное развитие эффекта, сложность определения адекватной дозы, имеющиеся сведения о развитии рака щитовидной железы, особенно у лиц молодого возраста.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Глюкокортикоиды — группа препаратов, являющихся структурными и функциональными аналогами гормонов, синтезируемых пучковой зоной коры надпочечников. Секреция глюкокортикоидов контролируется гипофизом путём высвобождения кортикотропина (АКТГ), секреция которого в свою очередь регулируется рилизинг-гормоном гипоталамуса. Концентрация глюкокортикоидов в крови (в том числе и синтетических аналогов) в обратно пропорциональной зависимости определяет скорость высвобождения рилизинг-гормона, что характеризует регуляцию всей системы по механизму обратной связи. Секреция глюкокортикоидов подвержена суточным колебаниям: наибольшую секрецию глюкокортикоидов отмечают к 6–8 ч утра, наименьшую — к середине ночи.

Лекарственные препараты этой группы подразделяют на природные глюкокортикоиды (кортизон — пролекарство, образующее активный метаболит гидрокортизон, и гидрокортизон) и синтетические (например, преднизолон, дексаметазон) препараты.

Взаимосвязь между химической структурой и фармакодинамикой

Все глюкокортикоиды по химическому строению имеют сходство с гидрокортизоном (кортизолом) и различаются химическими группами, присоединёнными к его молекуле, что приводит к существенным изменениям их свойств.

- Преднизон (кетогруппа вместо гидроксильной в положении 11) — пролекарство (активный метаболит образуется в процессе биотрансформации).
- Преднизолон (двойная связь между атомами углерода в положениях 1 и 2) обладает в 4 раза большей глюкокортикоидной активностью, чем кортизол.
- Метилпреднизолон (содержит метильный радикал в положении 6) по глюкокортикоидной активности в 5 раз превосходит кортизол.
- Флудрокортизон (добавление атома фтора в положении 9) превосходит кортизол как по глюкокортикоидной (в 12 раз), так и по минералокортикоидной (в 125 раз) активности. Его назначают при первичной надпочечниковой недостаточности или гипоальдостеронизме.
- Дексаметазон (добавление 16-метильной группы к молекуле флудрокортизона) в отличие от флудрокортизона обладает незначительной минералокортикоидной активностью, но сохраняет высокую глюкокортикоидную.
- Бетаметазон (по структуре идентичен дексаметазону, за исключением 16β-метильной группы) применяют местно.
- Триамцинолон (замена метильной группы в молекуле дексаметазона на 16α-гидроксильную) по глюкокортикоидному действию аналогичен метилпреднизолону, но практически не вызывает задержки натрия в организме.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Глюкокортикоиды диффундируют через клеточные мембраны в цитоплазму и связываются со специфическими глюкокортикоидными рецепторами. Образовавшийся активированный комплекс проникает в ядро и стимулирует образование и-РНК, что обусловливает синтез ряда регуляторных белков. Ряд БАВ (катехоламины, медиато-

ры воспаления) способен инактивировать комплексы «глюкокортикоид-рецептор», снижая тем самым активность глюкокортикоидов.

Основные эффекты глюкокортикоидов следующие.

- Влияние на иммунную систему.
  - Противовоспалительное действие (преимущественно при аллергической и иммунной формах воспаления) вследствие нарушения синтеза Пг, ЛТ и цитокинов, уменьшения проницаемости капилляров, снижения хемотаксиса иммунокомпетентных клеток и подавления активности фибробластов.
  - Подавление клеточного иммунитета, аутоиммунных реакций при трансплантации органов, снижение активности Т-лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов.
- Влияние на водно-электролитный обмен.
  - Задержка в организме ионов натрия и воды (увеличение реабсорбции в дистальных отделах почечных канальцев), активное выведения ионов калия (для препаратов с минералокортикоидной активностью), увеличение массы тела. По выраженности этого действия ЛС можно расположить в следующей последовательности: флудрокортизон >> природные глюкокортикоиды > синтетические глюкокортикоиды >> фторированные глюкокортикоиды.
  - Уменьшение всасывания ионов кальция с пищей, уменьшение их содержания в костной ткани (остеопороз), повышение экскреции с мочой.
- Влияние на обменные процессы.
  - На липидный обмен — перераспределение жировой ткани (повышенное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса, живота), гиперхолестеринемия.
  - На углеводный обмен — стимуляции глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран клеток для глюкозы (возможно развитие стероидного диабета).
  - На белковый обмен — стимуляция анаболизма в печени и катаболических процессов в других тканях, уменьшение содержания глобулинов в плазме крови.
- Влияние на ССС — повышение АД (стероидная артериальная гипертензия) вследствие задержки жидкости в организме, увеличения плотности и чувствительности адренорецепторов в сердце и сосудах, усиления прессорного действия ангиотензина II.
- Влияние на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники — угнетение вследствие механизма отрицательной обратной связи.

- **Влияние на кровь** — лимфоцитопения, моноцитопения и эозинопения, в то же время глюкокортикоиды стимулируют пролиферацию эритроцитов, увеличивают общее количество нейтрофилов и тромбоцитов (изменения в клеточном составе крови проявляются уже через 6–12 ч после приёма и сохраняются при длительном применении этих ЛС в течение нескольких недель).

Сравнительная фармакологическая активность глюкокортикоидов представлена в табл. 27-14.

Таблица 27-14. Сравнительная фармакологическая активность глюкокортикоидов

МНН	Противоаллергическая активность	Противовоспалительная активность	Угнетение функций надпочечников	Задержка ионов натрия и воды
Гидрокортизон	1	1	1	1
Преднизолон	4	3	4	0,75
Метилпреднизолон	4,8	6,2	4	0,5
Дексаметазон	?	26	17	0
Триамцинолон	?	5	4	0
Флудрокортизон	9,2	12	12	125

Примечание. (?) — сведения об относительной активности не обнаружены.

Фармакокинетика

Всасывание

Глюкокортикоиды для системного применения плохо растворимы в воде, хорошо — в жирах и других органических растворителях. Они циркулируют в крови преимущественно в связанном с белками (неактивном) состоянии. Инъекционные формы глюкокортикоидов представляют собой их водорастворимые эфиры или соли (сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты), что обусловливает быстрое начало действия. Действие мелкокристаллических суспензий глюкокортикоидов развивается медленно, но может длиться до 0,5–1 мес; их применяют для внутрисуставных инъекций.

Препараты глюкокортикоидов для приёма внутрь хорошо всасываются из ЖКТ, C_{max} в крови отмечают через 0,5–1,5 ч. Пища замедляет всасывание, но не влияет на биодоступность препаратов (табл. 27-15).

Таблица 27-15. Сравнительная биодоступность глюкокортикоидов

МНН	Биодоступность, %		
	пероральный приём	ингаляционное введение	интраназальное введение
Гидрокортизон	>80	–	–
Преднизолон	100	–	–
Дексаметазон	80	–	–
Триамцинолон	23	22	–
Беклометазон	15	25	–
Будесонид	11	28	100
Флутиказон	<1	16	1,8

Распределение

При концентрации кортизола в плазме крови 200 мкг/л 95% его связано с кортизолсвязывающим α-глобулином (транскортином), при этом содержание свободного кортизола составляет всего 10 мкг/л. При концентрации кортизола выше 200 мкг/л возникает полное насыщение транскортина.

Все синтетические глюкокортикоиды по сравнению с гидрокортизоном в меньшей степени связываются с белками плазмы крови (на 60–70%) и практически полностью распределяются в ткани, поэтому эффективны в меньших дозах. При гипопротеинемии (например, на фоне цирроза печени, нефротического синдрома, спру, синдрома мальабсорбции) терапевтические дозы глюкокортикоидов могут оказать токсическое действие.

Метаболизм

Глюкокортикоиды метаболизируются в печени путём окисления, восстановления и конъюгирования и выделяются почками в виде сульфатов и глюкуронидов. Синтетические глюкокортикоиды также метаболизируются в печени, но скорость их метаболизма ниже. Ещё медленнее метаболизируются фторированные препараты. Скорость метаболизма глюкокортикоидов оценивают по экскреции нейтральных 17-кортикостероидов и транскортина.

Все системные глюкокортикоиды проникают через плаценту, где гидрокортизон и преднизолон превращаются в менее активные кортизон и преднизон. Дексаметазон и бетаметазон создают высокие концентрации в крови плода и могут вызвать угнетение функций над-

почечников, поэтому беременным при необходимости предпочтительнее назначать преднизолон, а не дексаметазон и бетаметазон.

Выведение

Природные глюкокортикоиды имеют наиболее короткий $T_{1/2}$, фторированные препараты — наиболее длинный. $T_{1/2}$ препаратов в плазме крови варьирует от нескольких минут до 5 ч и отличается от длительности их активности. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется, поэтому нет необходимости в коррекции доз препаратов.

По длительности действия глюкокортикоиды для системного применения разделяют на препараты короткого, средней длительности и длительного действия (табл. 27-16).

Таблица 27-16. Сравнительная характеристика глюкокортикоидов для системного применения

МНН	Эквивалентные дозы, мг	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	$T_{1/2}$	
				в плазме крови, мин	в тканях, сут
Препараты короткого действия					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
Препараты средней продолжительности действия					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5–1,5
Преднизон	5	4	0,8	60	0,5–1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5–1,5
Препараты длительного действия					
Триамцинолон	4	5	–	>200	1–2
Дексаметазон	0,75	30	–	>300	1,5–3
Бетаметазон	0,75	30	–	>300	1,5–3

Побочные эффекты

Частота и тяжесть осложнений при приёме глюкокортикоидов возрастает с увеличением дозы препарата и/или длительности лечения. Использование альтернирующей терапии и местное (ингаляционное, накожное, внутрисуставное) применение препаратов уменьшает частоту нежелательных реакций.

Наиболее часто развиваются инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), в том числе туберкулёз (противопоказание к назначению глюкокортикоидов), остеопороз, патологические переломы костей, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости, кровоизлияния, угри, атрофия кожи и подкожной клетчатки, отёки, артериальная гипертензия, стероидный диабет, задержка роста и полового созревания у детей, неустойчивое настроение, психозы (при приёме высоких доз), глаукома (с возможным экзофтальмом), гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, синдром Кушинга, стероидные язвы желудка и кишечника, кровотечения из ЖКТ, эзофагит, панкреатит, вторичная надпочечниковая недостаточность (при отмене ГКС после их длительного применения).

- Профилактика вторичной надпочечниковой недостаточности — приём препаратов лишь в утренние часы, использование альтернирующей терапии, постепенное снижение дозы при отмене препарата.
- Факторы риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности — применение в дозе выше 2,5–5 мг/сут (в пересчёте на преднизолон), длительность лечения более 10–14 дней, приём глюкокортикоида в вечернее время суток (приём 5 мг преднизолона вечером опаснее, чем 20 мг утром), применение фторированных глюкокортикоидов.

Основные проявления синдрома отмены связаны с вторичной надпочечниковой недостаточностью — недомогание, головная боль, депрессия, артралгия, миалгия, боль в животе, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, слабость, усугубление бронхиальной астмы и усиление других аллергических проявлений.

В большинстве случаев нежелательные эффекты глюкокортикоидов не требуют отмены препарата. Однако такие побочные действия, как задержка роста, остеопороз, катаракта необратимы даже при отмене гормона.

Лекарственное взаимодействие

Действие глюкокортикоидов усиливают эритромицин (замедление их метаболизма в печени), салицилаты (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикоидов), эстрогены. Индукторы микросомальных ферментов печени (например, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин) снижают эффективность глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды ослабляют действие антикоагулянтов, антидиабетических и

антигипертензивных препаратов и усиливают действие теофиллина, адреномиметиков, иммуносупрессантов, НПВС (см. Приложение, табл. 2). При сочетании глюкокортикоидов с непрямыми антикоагулянтами возможно развитие язв желудка и язвенного кровотечения.

Показания к применению и режим дозирования

Препараты показаны в качестве заместительной терапии при недостаточности коры надпочечников, для подавления секреции АКТГ, патогенетической терапии в качестве противовоспалительных, противоаллергических, иммуносупрессивных и противошоковых средств.

- Непрерывная схема применения глюкокортикоидов, в том числе для заместительной терапии, используется наиболее часто. При назначении препаратов необходимо учитывать физиологический суточный ритм секреции этих гормонов, т.е. 2/3 суточной дозы назначают утром, 1/3 — днём. Следует учитывать, что пролонгированные препараты для циркадной терапии непригодны, так как приводят к выраженному угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.
- Альтернирующая схема назначения глюкокортикоидов предполагает приём обычно удвоенной суточной дозы препарата однократно утром через день. При такой схеме лечения у большинства пациентов существенно снижается частота угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (при той же эффективности) по сравнению с непрерывной поддерживающей терапией.
- Интермиттирующая схема назначения напоминает альтернирующую, однако глюкокортикоиды применяют короткими курсами (по 3–4 дня) с 4-дневными интервалами между ними. Эта схема также предпочтительнее непрерывного применения.
- Пульс-терапия характеризуется назначением сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок пациентам с тяжёлыми и опасными для жизни заболеваниями или состояниями (например, системными коллагенозами, васкулитами, тяжёлым ревматоидным артритом с поражением внутренних органов, рассеянным склерозом). Препаратом выбора считают метилпреднизолон.

При длительной терапии глюкокортикоидами возникает необходимость в снижении дозы до минимальной эффективной, а иногда и в полной отмене препарата. Необходимость в прекращении приёма глюкокортикоида может возникнуть не только при положительной

динамике заболевания, но и при появлении тяжёлых побочных эффектов препарата.

Противопоказания

Противопоказания (относительные) для назначения глюкокортикоидов — сахарный диабет (особенно фторированные глюкокортикоиды), психические заболевания, эпилепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, выраженный остеопороз, тяжёлая артериальная гипертензия. При неотложных состояниях (например, шоке) глюкокортикоиды применяют без учёта противопоказаний.

При местном применении (ингаляционном, внутри- или околосуставном, эпидуральном, ректальном, наружном, введении в полости, например плевральную) в патологическом очаге создаётся высокая концентрация препарата и значительно снижается риск развития системных нежелательных реакций.

Ингаляционные глюкокортикоиды

Ингаляционные глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действия. Они вызывают повышение плотности β-адренорецепторов, устраняют их десенситизацию (восстанавливают реакцию на бронходилататоры, что позволяет уменьшить частоту применения последних), уменьшают отёк слизистой оболочки бронхов и продукцию слизи, улучшают мукоцилиарный транспорт.

Ингаляционные глюкокортикоиды, в отличие от системных, преимущественно оказывают местное противовоспалительное действие на дыхательные пути и в связи с особенностями метаболизма почти не вызывают системных эффектов.

Разные препараты этой группы обладают различной активностью, поэтому их биоэквивалентные (вызывающие одинаковый эффект) дозы существенно различаются (табл. 27-17), что следует учитывать при замене одного препарата другим. Активность ингаляционных глюкокортикоидов зависит в первую очередь от их аффинности к рецепторам и фармакокинетических параметров (табл. 27-18).

Ингаляционные глюкокортикоиды считают наиболее эффективными препаратами для базовой поддерживающей терапии бронхиальной астмы. Они оказывают выраженное местное противовоспа-

Таблица 27-17. Биоэквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикоидов для лечения бронхиальной астмы у взрослых

МНН	Средние суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазон	200–500	500–1000	Более 1000
Будесонид	200–400	400–800	Более 800
Флутиказон	100–250	250–500	Более 500
Триамцинолон	400–1000	1000–2000	Более 2000

Таблица 27-18. Относительная афинность ингаляционных глюкокортикоидов к специфическим рецепторам и основные фармакокинетические параметры

МНН	Относительная аффинность к рецепторам*	$T_{1/2}$, ч	Объём распределения, л/кг	Общий клиренс, л/мин	Биодоступность при приёме внутрь, %
Беклометазон	0,5**	?	?	?	?
Будесонид	9,4	2–3	2,7	0,9–1,3	3-13
Флутиказон	22	8–14	12,1	0,9–1,3	<2
Триамцинолон	2	1,5	1,3	0,7	23

Примечания. (?) — сведения не обнаружены.

*За 1 принята аффинность дексометазона.

**Аффиность активного метаболита беклометазона равна 13.

лительное действие, а также при длительном применении (в течение нескольких месяцев) уменьшают гиперреактивность дыхательных путей на воздействие БАВ (например, гистамина), холодного воздуха, углекислого газа и других факторов. Эффект препаратов при бронхиальной астме имеет дозозависимый характер, при отмене возможно ухудшение течения заболевания.

Фармакокинетика

Для ингаляционного применения препараты выпускают в виде аэрозолей, сухой пудры с соответствующими устройствами для их употребления, а также в виде растворов или суспензий для применения с помощью небулайзеров.

В лёгких осаждается приблизительно 10–20% номинальной дозы, а остальная её часть оседает на слизистой оболочке полости рта, про-

глатывается и превращается в печени при первом прохождении в малоактивные метаболиты. Ингаляционные глюкокортикоиды могут попадать в системный кровоток (минуя печень) путём частичной адсорбции в дыхательных путях. Препараты в значительной степени связываются с белками плазмы крови, быстро элиминируются из организма, поэтому выраженность системных побочных эффектов минимальная. Чем большей липофильностью обладает ингаляционный глюкокортикоид, тем быстрее и лучше адсорбируется на поверхности эпителия бронхов, дольше задерживается в тканях дыхательных путей, имеет большее сродство и более длительную связь со специфическими рецепторами.

Наибольшей липофильностью обладает флутиказон, меньшей — беклометазон и будесонид; а триамцинолон — водорастворимый препарат. Концентрация будесонида в дыхательных путях через 1,5 ч после ингаляции в 8 раз превышает таковую в плазме крови. Образование «микро-депо» препаратов на слизистой оболочке дыхательных путей приводит к увеличению длительности местного противовоспалительного действия (например, растворение кристаллов беклометазона и флутиказона в бронхиальной слизи происходит в течение 5–8 ч и дольше). Будесонид способен также образовывать внутриклеточные конъюгаты с жирными кислотами, из которых постепенно высвобождается, что также удлиняет его действие.

Побочные эффекты

Системные побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов зависят от количества препарата, поступившего в системный кровоток, а также от величины его общего клиренса. Ингаляционные глюкокортикоиды обычно не вызывают системных нежелательных реакций. Лишь при длительном применении в высоких суточных дозах они могут вызвать угнетение системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, а также развитие остеопороза и задержки роста у детей.

Местные побочные эффекты отмечают редко, как правило, в виде охриплости голоса и кандидоза полости рта. Факторы риска развития кандидоза — нарушение техники использования ингалятора, пожилой возраст, частота ингаляций более 2 раз в день, одновременное применение антибиотиков и/или глюкокортикоида внутрь. Меры профилактики — полоскание полости рта и горла после ингаляции, использование спейсера.

Противопоказания

Гиперчувствительность, туберкулёз лёгких (в активной стадии), грибковые, бактериальные и вирусные инфекции органов дыхания, грибковые инфекции кожи, туберкулёз кожи, кожные проявления сифилиса, опухоли кожи, эритематозные угри, обыкновенный лишай, дерматит, ветряная оспа, беременность, кормление грудью.

Препараты для интраназального введения

Глюкокортикоиды для интраназального применения считают наиболее активными средствами лечения аллергического ринита (оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действия). Наибольшее местное действие оказывают будесонид, флутиказон, мометазон. Препараты этой группы ослабляют и предупреждают симптомы ринита, а у больных с полипами полости носа вызывают уменьшение их размеров.

Фармакокинетика

При применении назальных спреев лишь очень незначительная часть препарата всасывается в системный кровоток (табл. 27-19).

Таблица 27-19. Сравнительная характеристика назальных спреев глюкокортикоидов

МНН	Местная активность*	Системная биодоступность, %
Беклометазон	500	Менее 5
Триамцинолон	100	?
Флутиказон	1000	Менее 1

Примечания. (?) — сведения не обнаружены.
*За 1 принята местная активность дексаметазона.

Побочные эффекты

Глюкокортикоиды для интраназального применения могут вызвать сухость в носу, реже при длительном приёме — кандидоз слизистых оболочек носоглотки, иногда носовые кровотечения.

Препараты для накожного применения

При накожном нанесении препараты лучше всасываются с воспалённых участков кожи, а также у детей. Наименьшая абсорбция происходит с поверхности кожи подошв, ладоней и рук, а максимальная — с кожи лица и наружных половых органов. Увлажнённость кожи (например, после водных процедур) повышает эффективность местных глюкокортикоидов.

По степени эффективности препараты подразделяют на семь групп (табл. 27-20).

Таблица 27-20. Относительная эффективность глюкокортикоидов для местного применения

Группа	МНН	Лекарственная форма	Концентрация, %
I	Бетаметазон (содержит бетаметазона пропионат модифицированный)	Мазь	0,05
	Клобетазол	Мазь	0,05
II	Бетаметазон (содержит бетаметазона дипропионат)	Мазь	0,05
III	Бетаметазон (содержит бетаметазона дипропионат)	Крем	0,05
	Бетаметазон (содержит бетаметазона валерат)	Мазь	0,1
	Триамцинолон	Мазь	0,1
IV	Флуоцинолона ацетонид	Мазь	0,025
	Гидрокортизон	Мазь	0,2
	Триамцинолон	Крем	0,1
V	Бетаметазон	Взбалтываемая смесь	0,02
	Бетаметазон (содержит бетаметазона валерат)	Крем	0,1
	Флуоцинолона ацетонид	Крем	0,05
	Гидрокортизон	Крем	0,2
	Триамцинолон	Взбалтываемая смесь	0,1
VI	Бетаметазон (содержит бетаметазона валерат)	Взбалтываемая смесь	0,05
	Флуоцинолона ацетонид	Раствор	0,01
VII	Гидрокортизон	Крем, мазь	1

- Наиболее эффективны препараты I группы (эффективность в 1000 раз выше, чем 1% раствора гидрокортизона). Их назначают лишь при тяжёлых дерматозах, например псориазе, атопическом дерматите, контактном дерматите [особенно ладоней и стоп, но не лица и гениталий, так как вследствие хорошей абсорбции возможно развитие системных и местных (атрофия кожи) побочных эффектов].
- Препараты с высокой активностью (группы II–III) применяют при умеренно тяжёлых дерматозах (но не в области лица и гениталий).
- Препараты со средней активностью (IV–V группы) назначают при дерматозах в области век и половых органов. При поражении больших поверхностей кожи следует применять ЛС II–IV групп.

Препараты I группы не следует принимать более 3 нед, а IV–V групп — более 3 мес.

Препараты I группы уже через 3 дня после начала лечения могут вызвать атрофию кожи, а при применении в дозе 2 г/сут через 2 нед угнетают функции надпочечников. Все препараты для накожного применения могут вызвать присоединение инфекционных поражений кожи, появление угревой сыпи, а также аллергические реакции. При местном длительном применении часто отмечают уменьшение клинической эффективности препаратов, поэтому их следует принимать курсами, чередуя с ЛС с другим механизмом действия.

ГЛАВА 28

ПСИХОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

ЛС, избирательно влияющие на эмоции, познавательную сферу и поведение человека, называют психотропными, или психоактивными. По данным ВОЗ, приблизительно одна треть взрослого населения развитых стран принимает психотропные препараты, и на них в мире выписывают около 20% всех рецептов. Психотропные ЛС оказывают влияние на кору головного мозга и подкорковые структуры, прежде всего лимбическую область, базальные ганглии, гипоталамус.

Наибольшее распространение в настоящее время получила модифицированная нами классификация психотропных средств, предложенная *J. Delay* и *P. Deniker* (1961), включающая четыре больших класса: психолептики, психоаналептики, психодислептики и тимоизолептики (табл. 28-1).

Таблица 28-1. Классификация психотропных средств

Классы		Подгруппы	МНН
1		2	3
Психолептики	Антипсихотические средства (нейролептики)	С преимущественно седативным действием	Хлорпромазин, левомепромазин, перициазин, хлорпротиксен, промазин и др.
		С мощным антипсихотическим (инцизивным) действием	Тиопроперазин, зуклопентиксол, дроперидол, пипотиазин, галоперидол, трифлуоперазин и др.
		С преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием	Сульпирид, карбидин и др.
		Атипичные нейролептики	Клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон

Окончание табл. 28-1

1		2	3
	Анксиолитики (транквилизаторы)		Бензодиазепины (диазепам, нитразепам, медазепам, феназепам и др.), мепробамат, буспирон, циклопирролоны (зопиклон) и др.
Психоаналептики	Антидепрессанты (тимоаналептики)	С преимущественно седативным действием	Амитриптилин, пипофезин, миансерин и др.
		Сбалансированного действия	Мапротилин, пирлиндол (пиразидол), кломипрамин, сертралин, пароксетин и др.
		С преимущественно стимулирующим действием	Ингибиторы МАО (ниаламид, моклобемид и др.), флуоксетин, имипрамин и др.
	Психостимуляторы		Амфетамины (фенамин и др.), сиднонимины (сиднофен, мезокарб), кофеин и др.
	Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы)	С седативными свойствами	Фенибут, пикамилон, гопантеновая кислота, мексидол
		С психостимулирующими свойствами	Меклофеноксат (ацефен), пиритинол, пирацетам, бемитил, гамма-аминомасляная кислота (аминалон), деанола ацеглумат
Психодислептики			Амид лизергиновой кислоты, псилосцибин, мексалин и др.
Тимоизолептики (нормотимики)			Лития карбонат, лития никотинат, лития оксибат, карбамазепин, блокаторы кальциевых каналов (верапамил и др.)

ПСИХОЛЕПТИКИ

Психолептические средства оказывают успокаивающее, угнетающее действие на психику человека и включают нейролептики (антипсихотические средства), редуцирующие психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение, и транквилизаторы (анксиолитики), оказывающие успокаивающее, противотревожное и антифобическое действия как при невротических состояниях, так на здоровых людей.

Антипсихотические препараты (нейролептики)

К нейролептикам относят ЛС, способные редуцировать психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение. Под общим антипсихотическим действием понимают глобальное, недифференцированное, инцизивное («режущее», «проникающее»), общее редуцирующее влияние на психоз, сравнимое с терапевтическим действием шоковых методов. Это действие ответственно за замедление темпа прогредиентности психоза, а в благоприятных случаях — за переход к стационарному или регредиентному течению. Избирательное антипсихотическое действие характеризует способность препарата элективно воздействовать на определённые психопатологические проявления и установить свои симптомы-мишени. В соответствии с концепцией Г.Я. Авруцкого, индивидуальный спектр психотропной активности препарата формируется в результате соотношения следующих элементов: собственного психотропного действия, общего антипсихотического эффекта, избирательного антипсихотического воздействия, специфического влияния на разные уровни психопатологических расстройств, соотношения сомато- и нейротропных эффектов.

Основной механизм действия нейролептиков — способность блокировать постсинаптические дофаминовые рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма дофамина, что подтверждается повышенным содержанием в биологических жидкостях его основного метаболита — гомованилиновой кислоты.

Фармакодинамические свойства нейролептиков определяет их химическая структура, имеющая общий фрагмент, ответственный за развитие специфических эффектов. В зависимости от особенностей строения молекулы и боковой цепи выделяют различные подгруппы

нейролептиков: фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины, бензамиды, а также производные индола, пиримидина и резерпина. Вместе с тем, для связывания с теми или иными нейрорецепторами имеет значение не столько сама химическая структура, сколько пространственная конфигурация молекулы. Согласно гипотезе *T. Savini* (1974), нейролептики по пространственной структуре могут быть разделены на шесть больших групп:

- фенотиазины и другие трициклические производные;
- бутирофеноны и дифенилбутилпиперидиновые или пиперазиновые производные;
- бензамиды;
- производные пиримидина и имидазолидинона;
- производные индола;
- производные раувольфии.

Алифатические производные фенотиазина обладают сильной адрено- и холиноблокирующей активностями, что проявляется выраженным седативным действием и менее выраженным влиянием на экстрапирамидную систему. Пиперазиновые производные фенотиазина и бутирофеноны оказывают слабые адрено- и холиноблокирующее действия, но обладают выраженной дофаминоблокирующей активностью, что проявляется наиболее мощным антипсихотическим действием с выраженными экстрапирамидными побочными эффектами. Пиперидиновые производные фенотиазина и бензамиды занимают промежуточное положение и обладают преимущественно средним антипсихотическим действием, связанным с менее выраженной дофаминблокирующей активностью.

Механизм действия

Нейролептики блокируют дофаминовые, серотониновые рецепторы, α-адренорецепторы, м-холинорецепторы, гистаминовые H_1-рецепторы.

- Доказана прямая зависимость выраженности антипсихотического действия препаратов от степени его блокирующего воздействия на различные дофаминовые рецепторы.
  - С блокадой D_2-рецепторов связано развитие антипсихотического и вторичного седативного эффектов, экстрапирамидных побочных явлений, а также аналгезирующее и противорвотное действия нейролептиков, торможение секреции СТГ и увеличение

секреции пролактина (иногда приводящее к нейроэндокринным побочным эффектам, включая галакторею и нарушения менструального цикла). Длительная блокада D_2-рецепторов нигростриатных структур приводит к развитию их гиперчувствительности, проявляющейся поздними дискинезиями и «психозами сверхчувствительности».

– Вероятные клинические последствия блокады пресинаптических D_3- и D_4-рецепторов — развитие стимулирующего (дезингибирующего) эффекта нейролептиков. Вследствие частичной блокады этих рецепторов в нигростриатной и мезолимбокортикальной областях активирующие и инцизивные нейролептики в небольших дозах могут стимулировать дофаминергическую передачу, а в высоких дозах её подавлять.

– Нейролептики, вызывающие выраженные экстрапирамидные побочные эффекты, оказывают сильное блокирующее влияние на дофаминовые рецепторы нигростриатных структур. Воздействие на мезолимбическую и мезокортикальную области ответственно за развитие общего антипсихотического эффекта. Нейролептики, влияющие преимущественно на мезокортикальные структуры, вызывают слабые экстрапирамидные эффекты и уменьшают выраженность негативной симптоматики вследствие некоторого стимулирования дофаминергической передачи.

• Нейролептики влияют также на серотониновые C_1-, C_2- и C_3-рецепторы. На серотониновые C_{1a}-рецепторы они оказывают в основном стимулирующее (агонистическое) действие, вероятные клинические последствия которого — усиление антипсихотического действия, уменьшение выраженности когнитивных расстройств, коррекция негативной симптоматики, тимоаналептическое действие и уменьшение частоты развития экстрапирамидных побочных явлений. Важное значение имеет взаимодействие нейролептиков с серотониновыми рецепторами C_2, особенно C_{2a} и C_{2c}. C_{2a}-рецепторы находятся преимущественно в корковых областях, и их чувствительность у больных шизофренией повышена. Поэтому с блокадой C_{2a}-рецепторов связывают способность нейролептиков нового поколения вызывать редукцию негативной симптоматики, улучшать когнитивные функции, регулировать сон за счёт удлинения медленноволновых стадий, уменьшать агрессивность, ослаблять депрессивную симптоматику и мигренозные боли. С другой стороны, блокада C_{2a}-рецепторов может усиливать гипотензивные эффекты препаратов и приводить к нарушению эякуляции у мужчин. С дей-

ствием нейролептиков на C_{2c}-рецепторы связывают развитие анксиолитического эффекта, повышение аппетита, увеличение массы тела и уменьшение влияния на секрецию пролактина. C_3-рецепторы находятся преимущественно в лимбической области, и их блокада обусловливает противорвотное действие, а также приводит к усилению антипсихотического и анксиолитического действий.

- Выраженность паркинсоноподобной симптоматики при применении нейролептиков зависит от их способности блокировать м-холинорецепторы. Холинергическая и дофаминергическая системы оказывают противоположное влияние на функции ядер экстрапирамидной системы. Возбуждение D_2-рецепторов в нигростриатной области уменьшает высвобождение ацетилхолина. При блокаде более 75% D_2-рецепторов в нигростриатной области преобладает холинергическое влияние, что обосновывает применение холиноблокирующих препаратов для коррекции экстрапирамидных нарушений, вызванных нейролептиками. Тиоридазин, хлорпротиксен, клозапин и оланзапин оказывают выраженное центральное м-холиноблокирующее действие и практически не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов. Галоперидол и пиперазиновые производные фенотиазина выраженно блокируют дофаминовые рецепторы, но очень слабо влияют на холинорецепторы. Этим обусловлена их способность вызывать выраженные экстрапирамидные побочные явления, которые могут уменьшаться при применении очень высоких доз препаратов, когда их холиноблокирующее влияние становится ощутимым. Наличие сильной холиноблокирующей активности, помимо ослабления экстрапирамидных побочных эффектов, может обусловить ухудшение когнитивных функций, в том числе расстройства памяти, а также периферические побочные эффекты (например, сухость слизистых оболочек, нарушение аккомодации глаз, запоры, задержку мочи).
- Блокирующее действие нейролептиков на гистаминовые H_1-рецепторы проявляется седативным эффектом, повышением аппетита, увеличением массы тела, противоаллергическим и противозудным действиями.
- Большинство нейролептиков блокирует как центральные, так и периферические α_1-адренорецепторы, что приводит к таким побочным эффектам, как артериальная гипотензия, тахикардия.

В экспериментальных условиях была определена степень связывания отдельных нейролептиков с различными рецепторами (табл. 28-2).

Таблица 28-2. Сравнительная степень блокирующего действия нейролептиков на рецепторы мозга

МНН	Рецепторы									
	дофаминовые			серотониновые				другие		
	D_1	D_2	D_3	D_4	C_{1a}	C_{2a}	C_{2c}	α_1-адреноцепторы	м-холиноцепторы	гистаминовые H_1-рецепторы
Сульпирид	–	++	?	++	?	–	?	–	–	–
Галоперидол	+/–	++++	+++	+++	–	+	–	++	–	–
Флупентиксол	+(+)	++	?	?	?	+	?	+	–	–
Флуфеназин	++	+++	?	?	–	++	+	++	–	+(+)
Зуклопентиксол	+	+++	?	?	?	+	?	++	–	–
Перфеназин	–	++	?	?	?	++	?	++	–	++
Хлорпротиксен	+	++	?	?	?	+++	?	+++	++	–
Тиоридазин	+(+)	+++	?	?	?	++	?	+++	++	+
Хлорпромазин	–	+++	+++	+	?	+++	?	+++	++	++
Левомепромазин	–	++	?	?	?	++	?	+++	++	++
Рисперидон	+/–	++	++	++	+	++++	+	+++	–	+
Клозапин	+/–	+(+)	+/–	+	+(+)	+++	++	+++	+++	+(+)
Оланзапин	++	+++	++	+	–	++	+(+)	++	+++	++
Кветиапин	+/–	+	+	–	+	++	+/–	+++	–	++

Примечания. (–) — отсутствие связывающей активности; (+/–) — связывающая активность сомнительна; (+) — слабая активность; [+ (+)] — слабая или умеренная активность; (++) — умеренная активность; (+++) — выраженная активность; (++++) — максимальная активность (препарат с максимально выраженным действием); (?) — отсутствие данных.

По способности связываться с рецепторами нейролептики можно разделить на пять групп.

1. Селективные блокаторы дофаминовых D_2- и D_4-рецепторов. К этой группе относят в основном бензамиды и бутирофеноны (например, сульпирид, галоперидол). В небольших дозах преимущественно из-за блокады пресинаптических D_4-рецепторов они активируют дофаминергическую передачу и оказывают стимулирующее (дезингибирующее) действие на ЦНС. В больших дозах эти препараты оказывают выраженное блокирующее действие на центральные D_2-рецепторы, что проявляется мощным антипсихотическим (инцизивным) эффектом, выраженными экстрапирамидными и эндокринными (вследствие пролактинемии) побочными явлениями.
2. Сильные блокаторы D_2-рецепторов, слабо или умеренно блокирующие также серотониновые C_{2a}-рецепторы и α_1-адренорецепторы. Эта группа включает в основном пиперазиновые производные фенотиазина и близкие к ним по стереохимической структуре тиоксантены (например, флупентиксол, флуфеназин, зуклопентиксол, перфеназин и др.). Препараты этой группы (как и первой) обладают прежде всего мощным антипсихотическим действием, а также вызывают экстрапирамидные побочные явления и пролактинемию. При применении в малых дозах у них выявляют умеренные активирующие (психостимулирующие) свойства.
3. Поливалентные седативные нейролептики, оказывающие выраженное блокирующее действие на дофаминовые, адрено- и холинорецепторы. В эту группу входят прежде всего алифатические и пиперидиновые производные фенотиазина, а также близкие к ним по стереохимической структуре тиоксантены (например, хлорпромазин, левомепромазин, хлорпротиксен, тиоридазин). В спектре психотропной активности этих препаратов преобладают выраженный седативный эффект, развивающийся независимо от применяемой дозы, и умеренный антипсихотический. Кроме того, эти препараты в силу сильного холиноблокирующего действия вызывают слабые или умеренно выраженные экстрапирамидные нарушения и нейроэндокринные побочные эффекты, однако нередко вызывают ортостатическую гипотензию и другие побочные эффекты, связанные с блокадой периферических α_1-адренорецепторов и холинорецепторов.
4. Нейролептики, практически в равной степени блокирующие D_2- и C_{2a}-рецепторы (в несколько большей степени последние) и слабее — α_1-адренорецепторы. В эту группу входят представители нового

поколения атипичных нейролептиков (рисперидон), имеющие различную химическую структуру. Эти препараты оказывают действие прежде всего на мезолимбические и мезокортикальные области головного мозга. Наряду с отчётливым антипсихотическим эффектом, отсутствием или слабой выраженностью экстрапирамидных побочных явлений (при применении в терапевтических дозах), слабой или умеренной пролактинемией и умеренными адреноблокирующими свойствами (гипотензивные реакции) они способны вследствие опосредованной стимуляции дофаминергической передачи в корковых областях корригировать негативную симптоматику.

5. Поливалентные атипичные нейролептики, подобно препаратам третьей группы недифференцированно блокирующие большинство рецепторов в ЦНС. Однако C_{2a}-рецепторы они блокируют сильнее, чем D_2- и D_4-рецепторы (особенно слабо действуют на дофаминовые рецепторы нигростриатной области), что определяет отсутствие или слабую выраженность экстрапирамидных побочных эффектов. К этой группе относят атипичные нейролептики трициклической дибензодиазепиновой или близкой к ней структуры (клозапин, оланзапин и кветиапин). Все препараты этой группы обладают выраженными адреноблокирующими и антигистаминными свойствами, что определяет наличие у них седативного и гипотензивного эффектов. Клозапин и оланзапин достаточно сильно блокируют также м-холинорецепторы, с чем связаны соответствующие побочные эффекты.

Фармакокинетика

Нейролептики хорошо всасываются при приёме внутрь и быстро распределяются в тканях организма, легко проникают через ГЭБ; их высокие концентрации создаются в лёгких, печени и надпочечниках. Биодоступность нейролептиков варьирует от 60 до 80%.

C_{max} в крови производных фенотиазина и бутирофенона при пероральном приёме отмечают через 2–6 ч, а $T_{1/2}$ составляет 10–35 ч, у бензамидов — 0,5–3 ч и 3–10 ч соответственно. Эти показатели у представителей нового поколения атипичных нейролептиков составляют соответственно у клозапина — 1,5–2,5 и 12 ч, у рисперидона — 2 и 32 ч, у оланзапина — 5–8 ч и 21–54 ч, у кветиапина — 1,2–1,8 ч и 6 ч. C_{ss} препаратов в крови достигается в среднем через неделю после начала лечения.

Нейролептики связываются с белками плазмы на 85–99%. Большинство препаратов легко проникает через плаценту (за исключением тиоксантенов) и в небольших количествах — в грудное молоко.

Хотя концентрация нейролептиков в плазме крови не коррелирует напрямую с эффективностью терапии, для большинства нейролептиков существует определённый нижний порог концентраций, после достижения которого чаще всего развивается клинический эффект.

Нейролептики метаболизируются в печени путём гидроксилирования, окисления или деметилирования и последующего конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Многие нейролептики, особенно фенотиазиновые производные, образуют активные метаболиты. Большинство нейролептиков метаболизируется системой цитохромов P450 (в частности, галоперидол, перфеназин, флуфеназин, тиоридазин, левомепромазин, зуклопентиксол, флупентиксол и рисперидон — изоферментом IIP6, а клозапин и левомепромазин — IA2), что нужно учитывать при сочетанном применении нейролептиков с другими ЛС, имеющими с ними общие пути метаболизма.

Большинство нейролептиков выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов почками, некоторые препараты (например, пипотиазин, хлорпротиксен, дроперидол, тиоридазин) экскретируются преимущественно с жёлчью.

Показания

- Острые и хронические психозы различной этиологии (например, шизоаффективный психоз и шизофрения, органические и интоксикационные психозы, включая делириозные состояния, детские и старческие психозы).
- Синдромы психомоторного возбуждения (например, психотического, маниакального, тревожного, психопатического).
- При шизофрении для купирования и профилактики обострений, коррекции негативных (дефицитарных) расстройств, сдерживания темпа прогредиентности.
- Некоторые обсессивно-компульсивные расстройства.
- Синдром Туретта и другие гиперкинетические двигательные расстройства (например, хорея Хантингтона, гемибаллизм).
- Нарушения поведения и сферы влечений при психопатиях и психопатоподобных синдромах, в том числе у детей.

- Некоторые психосоматические и соматоформные расстройства (например, болевые синдромы, сенесто-ипохондрическая симптоматика).
- Выраженная бессонница.
- Неукротимая рвота.
- Премедикация перед наркозом, нейролептаналгезия (дроперидол).

Несмотря на перечисленные разнообразные показания к применению нейролептиков, в 80–90% случаев их применяют в психиатрической практике при шизофрении или для купирования маниакального возбуждения.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость, токсический агранулоцитоз в анамнезе, закрытоугольная глаукома и аденома предстательной железы (для препаратов с холиноблокирующими свойствами), порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (для бензамидов), аллергические реакции в анамнезе на нейролептики этой же химической группы, тяжёлые нарушения функций почек и печени, заболевания ССС в стадии декомпенсации, острые лихорадочные состояния, интоксикация веществами, оказывающими депримирующее действие на ЦНС, коматозное состояние, беременность и лактация (особенно производные фенотиазина).

Выбор нейролептиков

Выбор нейролептиков базируют на спектре их психотропной активности, определяющейся следующими клиническими параметрами.

1. Общее антипсихотическое (инцизивное) действие — способность препарата недифференцированно и равномерно редуцировать различные проявления психоза и препятствовать прогредиентности заболевания, что феноменологически напоминает действие шоковых методов терапии. Этот эффект, по-видимому, связан с первичным эмоциотропным действием нейролептиков и купированием наиболее напряжённых аффектов: страха, тревоги, растерянности, мании, депрессии и др. По мере развития антипсихотического эффекта нередко обнаруживают типичные паркинсонические побочные эффекты, акинето-ригидный симптомокомплекс и вторичную седацию, которые могут предшествовать появлению нейролепти-

ческой депрессии. С общим антипсихотическим действием нейролептиков связывают их способность замедлять темп прогредиентности течения шизофрении.

2. Первичное седативное (затормаживающее) действие, необходимое для быстрого купирования галлюцинаторно-бредового или маниакального возбуждения, при правильном подборе дозы наблюдают уже в первые часы терапии. Помимо явлений психомоторной заторможённости, седативный эффект сопровождается общим депримирующим влиянием на ЦНС, в том числе явлениями брадипсихизма, нарушениями концентрации внимания, снижением вигилитета (уровня бодрствования) и снотворным действием. В некоторых случаях нейролептики могут первично вызывать обратную реакцию, связанную с острыми явлениями экстрапирамидного дистонического криза и сопровождающуюся резким психомоторным возбуждением. Эта реакция обычно исчезает при увеличении дозы препарата или введении холиноблокаторов.

3. Избирательное антипсихотическое действие связано с преимущественным воздействием на отдельные симптомы-мишени, например бред, галлюцинации, расторможённость влечений, мыслительные расстройства или нарушение поведения. Как правило, эти эффекты появляются вслед за развитием общего антипсихотического или первичного седативного действия. Поэтому для проявления избирательного антипсихотического действия необходим длительный и систематический приём нейролептиков.

4. Активирующее (растормаживающее, дезингибирующее и антиаутистическое) действие связано с редукцией кататонических проявлений и компенсацией аутистических нарушений с нормализацией интерперсональных связей. Психоактивирующее действие проявляется прежде всего в сглаживании апато-абулических нарушений у больных шизофренией с дефицитарной (негативной) симптоматикой. Активирующий эффект отмечают уже на начальных этапах терапии, он свойствен малым дозам большинства нейролептиков с сильным общим антипсихотическим действием. Этот эффект часто сопровождается явлениями акатизии и тахикинезии. В последние годы появилась группа препаратов (например, сульпирид), у которых дезингибирующее действие — основное в спектре их психотропной активности.

5. Депрессогенное действие — способность нейролептиков при длительном применении вызывать специфические нейролептические

(с психомоторной заторможённостью) депрессии. При применении седативных нейролептиков развиваются вяло-апатические формы депрессии, а инцизивных нейролептиков — чаще гипервитальные.

6. Экстрапирамидные нарушения проявляются на разных этапах терапии разнообразным спектром неврологических расстройств: от острых (пароксизмальных) до хронических (практически необратимых). Этот эффект минимален у новой группы атипичных нейролептиков (клозапин, рисперидон, оланзапин и др.).

7. Нейровегетативные и эндокринные побочные эффекты, например гипотензивные реакции, гиперпролактинемия.

Наиболее важное значение при выборе нейролептика и определении спектра его психотропной активности имеет соотношение общего антипсихотического и первичного седативного эффектов. Такие препараты, как левомепромазин, хлорпромазин, промазин, клозапин, перициазин, обладают выраженными затормаживающими и сомнолентными свойствами и способны резко снижать вигилитет (уровень бодрствования) больных, что приводит к развитию психической индифферентности, пассивности и депрессии. Нейролептикам с сильным общим антипсихотическим действием (например, галоперидол, пипотиазин, тиопроперазин, сультоприд) при применении в малых дозах свойственны растормаживающие или активирующие эффекты. С нарастанием дозы увеличиваются их купирующие (инцизивные) и антиманиакальные свойства, т.е. способность «обрывать» психотическую (галлюцинаторно-бредовую) и маниакальную симптоматику. В силу двойственности клинических эффектов в зависимости от применяемых доз такие нейролептики иногда называют биполярными, или двухфазными, в отличие от монополярных (седативных), независимо от дозы обладающих затормаживающими свойствами.

В табл. 28-3 представлены основные нейролептики, их суточная доза, выраженность антипсихотического и седативного действий.

Приведённые дозы и аминазиновые эквиваленты используют при пероральном приёме препаратов, а в случае парентерального введения дозу следует уменьшить в среднем в 2 раза.

P. Deniker и *D. Ginestet* (1975) выделили четыре основные группы нейролептиков, противопоставив их седативный и растормаживающий эффекты. Эта классификация получила наибольшее распространение в Европе. В несколько модифицированном нами виде она представлена в табл. 28-4.

Таблица 28-3. Седативное и антипсихотическое действия нейролептиков, дозы и аминазиновые эквиваленты

МНН	Седативное действие	Антипсихотическое действие	Аминазиновый эквивалент, условные единицы	Средняя суточная доза, мг	Суточные дозы, применяемые в стационаре, мг
Хлорпромазин	++++	++	1,0	300	200–1000
Левомепромазин	++++	+	1,6	200	100–600
Клозапин	++++	+++	1,0	300	100–900
Тиоридазин	+++	+	1,5	200	50–600
Хлорпротиксен	+++	++	2,0	150	30–300
Перициазин	+++	+	5,0	60	300–1000
Промазин	+++	+	1,0	300	100–800
Зуклопентиксол	+++	++	4,0	75	25–150
Перфеназин	++	++	6,0	50	20–100
Трифлуоперазин	++	+++	6,0	50	20–100
Галоперидол	++	+++	30,0	10	6–100
Сультоприд	++	+++	0,5	600	200–1200
Бенперидол	++	+++	40,0	6	2–14
Флупентиксол	++	+++	20,0	12	3–18
Дроперидол	++	++++	50,0	4	2–40
Кветиапин	++	++	1,0	400	5–750
Рисперидон	++	++	35,0	6–8	4–12
Прохлорперазин	+	++	3,0	100	75–200
Флуфеназин	+	+++	35,0	8	2–20
Пипотиазин	+	+++	7,0	40	30–120
Тиопроперазин	+	++++	15,0	20	5–60
Оланзапин	+	+++	15,0	20	10–30
Тиаприд	+	+	1,0	300	200–600
Сульпирид	–	++	0,5	600	400–2000
Карбидин	–	+	3,0	100	50–200

Примечание. (++++) — максимально выраженное действие; (+++) — выраженное; (++) — умеренно выраженное; (+) — слабое; (–) — отсутствует.

Таблица 28-4. Клиническая классификация нейролептиков

Классы	Препараты	Побочные эффекты
Седативные нейролептики	Левомепромазин, резерпин и его аналоги, хлорпромазин, хлорпротиксен, клозапин	Выраженные нейровегетативные явления (ортостатическая гипотензия), умеренные эндокринные эффекты, вяло-апатические депрессии
Средние нейролептики	Тиоридазин, промазин, перициазин, тиаприд, кветиапин, рисперидон	Умеренные или слабые экстрапирамидные, умеренные эндокринные побочные эффекты
Поливалентные нейролептики	Оланзапин, зуклопентиксол, галоперидол, флуфеназин, тиопроперазин, пипотиазин, дроперидол, сультоприд, флупентиксол	Выраженные экстрапирамидные (акинето-ригидный синдром), умеренные эндокринные побочные эффекты, редко гипервитальные депрессии
Растормаживающие (дезингибирующие) нейролептики	Перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин, карбидин, сульпирид	Выраженные или умеренные экстрапирамидные (гиперкинетические) синдромы, слабые или умеренные эндокринные побочные эффекты

К средним (малым) нейролептикам относят препараты с умеренными антипсихотическими и седативными свойствами, не вызывающие выраженных побочных эффектов. Поливалентные нейролептики сочетают в себе мощное антипсихотическое действие с седативным или дезингибирующим. Группа растормаживающих нейролептиков оказывает активирующее действие преимущественно при их назначении в небольших дозах.

Существенно облегчает проведение длительной амбулаторной терапии применение пролонгированных форм нейролептиков. Замедленный, или ретардированный, эффект этих соединений связан с различными механизмами. При соединении активной молекулы с карбоновыми кислотами образуются эфиры, вследствие замедленного гидролиза постепенно высвобождающие действующее вещество из депо. Длительность действия препарата определяется типом карбоновой кислоты. Так, при соединении с энантановой кислотой полное высвобождение нейролептика происходит в течение 10–14 дней, с ун-

дициленовой в течение — 15–21 дня, с деканоной — за 16–25 дней, а с пальмитиновой — за 25–28 дней (табл. 28-5). Более редкое введение такого нейролептика приводит к обострению продуктивной симптоматики, а при более частом введении возможна кумуляция.

Таблица 28-5. Нейролептики пролонгированного действия

Химическое название / Доза, мг / Способ введения / Коэффициент пересчёта эквивалентной пероральной дозы / Длительность действия / Торговое название препаратов					
Флуфеназина деканоат	25–100	В/м	3–5	2–4 нед	Модитен депо, лиоген
Флупентиксола деканоат	20–400	В/м	4–6	2–3 нед	Флюанксол
Зуклопентиксола деканоат	200–800	В/м	8–16	2–3 нед	Клопиксол депо
Зуклопентиксола ацетат	100–200	В/м	4–8	2–3 сут	Клопиксол-акуфаз
Галоперидола деканоат	50–300	В/м	10–20	2–3 нед	Галоперидол деканоат, сенорм

Пролонгированные препараты нейролептиков имеют ряд неоспоримых преимуществ перед обычными. Они позволяют обеспечить максимальную непрерывность терапевтического воздействия, надёжный контроль за приёмом нейролептика в случае отсутствия у больного должного понимания необходимости проведения длительной терапии; более стабильную и низкую концентрацию нейролептика в крови, с чем, вероятно, связана меньшая выраженность побочных явлений; более низкую суммарную дозу, что также снижает риск возникновения поздних побочных эффектов.

Побочные эффекты

У 50–75% пациентов, принимающих традиционные нейролептики, наблюдают развитие неврологических экстрапирамидных побочных эффектов, для их коррекции применяют центральные холиноблокаторы.

Острые дискинезии и дистонии развиваются в первые дни терапии традиционными нейролептиками у 40–50% больных без применения холиноблокаторов и у 10–13% при сочетании с ними. В последующем у 30–40% больных могут появиться паркинсоноподобная (акинето-ригидная) симптоматика, у 50% больных — акатизия (беспокойство в ногах, неусидчивость; субъективно наиболее неприятный феномен, нередко провоцирующий тревогу и суицидальные тенденции). У 1–3% пациентов развиваются тяжёлые осложнения нейролептической терапии: злокачественный нейролептический синдром, в 15–30% случаев заканчивающийся смертельным исходом, и судорожные припадки (при применении клозапина возникает в 5% случаев). При применении классических нейролептиков на отдалённых этапах терапии у 10–20% больных могут возникнуть так называемые поздние дискинезии (включая мелкий тремор нижней губы — синдром «кролика»), носящие практически необратимый характер. Риск развития поздних дискинезий пропорционален длительности терапии и каждый год повышается в среднем на 3%. Поздние дискинезии чаще возникают у пожилых больных с патологией сосудов головного мозга, а также при длительном использовании холиноблокаторов.

В табл. 28-6 перечислены побочные эффекты и осложнения нейролептической терапии, включая их основные клинические проявления, частоту развития в зависимости от применяемой группы нейролептиков, этапы возникновения, факторы риска и другие клинические особенности, а также тактика их лечения.

Экстрапирамидные побочные эффекты достаточно быстро купируют с помощью различных антипаркинсонических или холиноблокирующих средств, называемых корректорами нейролептической терапии. Холиноблокаторы более эффективны при острых дистониях и акинето-ригидном симптомокомплексе, менее — при дискинезиях, акатизии и треморе. Эти препараты обладают выраженными атропиноподобными побочными эффектами и противопоказаны при закрытоугольной глаукоме и аденоме предстательной железы. Выделяют холиноблокаторы со стимулирующими свойствами (тригексифенидил, бипериден) и препараты с седативными свойствами (бенактизин, дифенилтропин). Первые чаще используют при лечении дефицитарной (негативной) симптоматики с целью усиления дезингибирующих эффектов нейролептиков, вторые — при ажитированных психозах. Обычно корректоры назначают для купирования уже развившихся экстрапирамидных расстройств и редко — с профилактической целью, так как они могут снизить эффективность

Таблица 28-6. Побочные эффекты нейролептиков

Вариант побочного эффекта (основные клинические проявления)	Частота развития	Этап возникновения*	Наиболее часто вызывающие группы нейролептиков	Факторы риска и другие клинические особенности	Купирование
1	2	3	4	5	6
Психические побочные эффекты					
Синдром психомоторной индифферентности (дневная сонливость, эмоциональное безразличие, вялость)	+++	1 и 2	Седативные нейролептики		Быстро проходит по мере адаптации к препарату или при снижении дозы, при сохранении — смена нейролептика
Заторможенные депрессии (вяло-апатические, астенические, иногда с оттенком тоски)	++	2 и 3	Алифатические фенотиазины (особенно хлорпромазин)	Часто сопровождаются паркинсоническими явлениями	Отмена терапии, применение растормаживающих нейролептиков и антидепрессантов в небольших дозах
Тревожно-психотические обострения	+	2	Инцизивные и растормаживающие нейролептики (особенно бутирофеноны)	Часто сопровождаются пароксизмами, экстрапирамидными побочными эффектами	Переход к седативным нейролептикам, присоединение холиноблокаторов или увеличение дозы препарата
Делириозная симптоматика	++	2	Алифатические фенотиазины	Пожилой возраст, сосудистая патология, может сопровождаться другими холиноблокирующими	Отмена терапии, назначение холинопозитивных препаратов (прозерина, галантамина и др.)

1	2	3	4	5	6
				эффектами (сухостью во рту, задержкой мочи и др.)	
Психозы сверхчувствительности (обострение галлюцинаторно-бредовой симптоматики)	+	3	Инцизивные нейролептики	Пожилой возраст, сосудистая патология, органическая недостаточность ЦНС, могут сопровождаться развитием поздних дискинезий	Увеличение дозы препарата, смена нейролептика, снижение гиперчувствительности дофаминовых рецепторов (присоединение солей лития, апоморфина и др.)
Неврологические побочные эффекты					
Акинето-ригидный (паркинсоноподобный) синдром (двигательная заторможенность, мышечная скованность, тремор, маскообразное лицо, шаркающая походка, симптом «зубчатого колеса» и др.)	+++	1 и 2	Инцизивные нейролептики (бутирофеноны и пиперазиновые фенотиазины, реже другие препараты)	Чаще у женщин пожилого возраста, органическая недостаточность ЦНС	Присоединение холиноблокирующих корректоров или снижение дозы нейролептика. Если корректоры недостаточно эффективны при лечении тремора, возможно присоединение β-адреноблокаторов
Пароксизмальные дискинезии и дистонии (острый экситомоторный криз, включая	++	1	Инцизивные или растормаживающие нейролептики в небольших дозах	Чаще у молодых мужчин, органическая недостаточность ЦНС	Присоединение холиноблокирующих корректоров в достаточных дозах (лучше

Продолжение табл. 28-6

1	2	3	4	5	6
окулогирный криз, спастическую кривошею, протрузию языка, тризм и др.)			(особенно пиперазиновые фенотиазины и бутирофеноны)		парентерально), при персистировании симптоматики — хлорпромазин, дифенгидрамин, диазепам, кофеин, кальция хлорид
Акатизия, тасикинезия (синдром «беспокойных ног»)	+++	2 и 3	Инцизивные или растормаживающие нейролептики (чаще пиперазиновые фенотиазины)	Чаще у женщин среднего возраста, органическая недостаточность ЦНС, нередко сопровождается тревогой, внутренним беспокойством	Снижение дозы, присоединение корректоров, бензодиазепинов (феназепам, лоразепам) или β-адреноблокаторов (пропранолол), фенибута, смена нейролептика, применение пролонгированных форм
Поздние дискинезии (синдром «кролика» — мелкий тремор нижней губы, щёчно-язычно-жевательные гиперкинезы, спастическая кривошея, торсионные раскачивания туловища, хореоатетоидные движения и др.)	+	3	Все нейролептики, но чаще инцизивные (мощные антипсихотики), реже других поздние дискинезии вызывают клозапин, рисперидон, тиоридазин и другие малые нейролептики	Длительное применение холиноблокаторов, пожилой возраст, сосудистая патология, чаще у женщин, аффективная симптоматика, хореоатетоидные гиперкинезы чаще развиваются у молодых мужчин	Увеличение дозы нейролептика (временно), смена препарата, некоторые антидепрессанты, тиаприд, витамины группы В, соли лития, метилдопа, витамин Е, вальпроевая кислота (депакин), блокаторы кальциевых каналов

Продолжение табл. 28-6

1	2	3	4	5	6
					(верапамил) и холинергические препараты. При применении всех ЛС речь идёт лишь о временном ослаблении выраженности гиперкинезов. Патогенез связывают с развитием гиперчувствительности дофаминовых рецепторов
Судорожный синдром	+ –	2	Высокие дозы хлорпромазина, клозапина	Латентная пароксизмальная активность	Отмена терапии, назначение антиконвульсантов
Злокачественный нейролептический синдром					
Акинето-ригидный симптомокомплекс, лихорадка центрального генеза, вегетативные расстройства (колебания сосудистого тонуса, тахикардия, бледность, профузный пот), спутанность сознания, ступор	+	1 и 2	Все нейролептики (чаще галоперидол и флуфеназин)	Чаще у женщин и больных с приступообразными формами шизофрении, повышение температуры тела при предшествующем применении нейролептиков, токсико-аллергические реакции в анамнезе	Отмена нейролептика, назначение корректоров (лучше парентерально), антипиретиков, бензодиазепинов; детоксикационная, инфузионная терапия; мышечные релаксанты, бромокриптин по 5–30 мг/сут

Продолжение табл. 28-6

1	2	3	4	5	6
Нейровегетативные побочные эффекты					
Сердечно-сосудистые (артериальная гипотензия, особенно ортостатическая; тахикардия)	+++	1 и 2	Алифатические фенотиазины (особенно хлорпромазин), хлорпротиксен, тиоридазин, клозапин	Сосудистая патология	Снижение дозы или смена нейролептика, назначение средств, повышающих сосудистый тонус (кофеин, кордиамин, мезатон и др.); ношение эластичных чулок
Связанные с холиноблокирующим действием (сухость во рту, задержка мочи, нарушение аккомодации глаз, атония кишечника и др.)	++	2	Алифатические фенотиазины, тиоридазин, хлорпротиксен	Пожилой возраст, глаукома, заболевания предстательной железы	Снижение дозы или смена нейролептика, назначение антихолинэстеразных препаратов, например прозерина
Гиперсаливация	+++	2	Клозапин		Снижение дозы, смена нейролептика
Половая дисфункция (снижение либидо, нарушение эякуляции и снижение потенции у мужчин, дисменорея)	++	2	Фенотиазины (особенно хлорпромазин и тиоридазин), бензамиды		Снижение дозы или смена нейролептика
Эндокринные побочные эффекты					
Гиперпролактинемия (галакторея,	++	2	Все нейролептики, но особенно		Снижение дозы, смена нейролептика,

Продолжение табл. 28-6

1	2	3	4	5	6
аменорея, гинекомастия и др.)			пиперидиновые фенотиазины и бензамиды		присоединение бромокриптина
Увеличение массы тела	++	2 и 3	Все нейролептики, особенно фенотиазины, хлорпромазин, клозапин и бензамиды		Снижение дозы, смена нейролептика, низкокалорийная пища, физические упражнения
Гипергликемия	+/–	2	Все нейролептики	Недостаточность инсулярной функции поджелудочной железы	Снижение дозы, смена нейролептика, противодиабетические средства
Нарушение центральной терморегуляции	+/–	2	Все нейролептики, особенно пиперидиновые фенотиазины и бензамиды		Снижение дозы, смена нейролептика, присоединение бромокриптина
Аллергические и токсические побочные эффекты					
Агранулоцитоз	+/–	2 и 3 1–4-й месяцы терапии	Клозапин, реже хлорпромазин и тиоридазин	Пожилой возраст, чаще у женщин, ангины	Отмена терапии, профилактика инфекции, еженедельный контроль содержания лейкоцитов
Кожные реакции (пятнисто-папулёзная сыпь, отёки век, рук,	+/–	2	Все нейролептики		Отмена терапии, переход к другому нейролептику, антигистаминные

Продолжение табл. 28-6

1	2	3	4	5	6
эксфолиативный дерматит)					препараты
Токсико-аллергические реакции (лихорадка, колебания сосудистого тонуса, буллёзный дерматит, гепатит)	+/–	2	Все нейролептики, чаще инцизивные	Чаще у женщин	Отмена терапии, антигистаминные препараты, дезинтоксикационная терапия
Токсическая ретинопатия (пигментация радужки, снижение остроты зрения, нарушение цветовосприятия, симптом «фиолетовых людей»)	+/–	2	Все нейролептики (особенно хлорпромазин и тиоридазин в высоких дозах)		Снижение дозы, смена нейролептика
Гепатит (механическая желтуха)	+/–	2	Хлорпромазин		Отмена терапии, смена нейролептика
Прочие побочные эффекты					
Нарушения сердечного ритма, изменения на ЭКГ	+	2 и 3	Тиоридазин	Сердечная патология, гипокалиемия	Отмена терапии, смена нейролептика
Фотосенсибилизация, пигментация открытых участков кожи	+/–	3	Все нейролептики (особенно хлорпромазин)		Снижение дозы, защита открытых участков кожи

Примечания. (+++) — возникают очень часто; (++) — возникают часто; (+) — возникают редко; (+) — возникают очень редко.

* [1] — ближайший; [2] — ранний; [3] — поздний.

нейролептической терапии и привести к развитию нежелательных побочных эффектов.

Помимо холиноблокаторов, для коррекции акатизии и тремора часто используют β-адреноблокаторы (пропранолол) и антигистаминные препараты (дифенгидрамин), реже — амантадин; для коррекции острых дистонических реакций и акатизии — производные бензодиазепина (диазепам, феназепам, лоразепам); для коррекции поздних дискинезий и эндокринных нарушений — дофаминостимуляторы (амантадин, бромокриптин) и ГАМК-ергические препараты (фенибут); для коррекции акинето-ригидной симптоматики — амантадин и толперизон.

Лекарственное взаимодействие

Нейролептики можно с низкой степенью риска сочетать с большинством ЛС, но следует иметь в виду, что они потенцируют действие всех веществ, угнетающих ЦНС (например, алкоголя, барбитуратов, бензодиазепинов), гипотензивных средств (например, метилдопы, резерпина, фентоламина), антигистаминных и холиноблокирующих препаратов (возможно развитие делирия). Сочетание с бензодиазепинами и барбитуратами может способствовать угнетению дыхательного центра. Амфетамины и дофаминостимулирующие средства ослабляют антипсихотический эффект нейролептиков, а совместное применение с флуоксетином может приводить к усилению экстрапирамидных побочных реакций. Дроперидол усиливает действие миорелаксантов. При гипотензивной реакции, вызванной нейролептиками, следует избегать применения эпинефрина, так как вследствие блокады α-адренорецепторов возможно развитие парадоксальной реакции — ещё большего снижения АД. С другой стороны, барбитураты усиливают метаболизм нейролептиков и могут снизить их клиническую эффективность. Нейролептики фенотиазинового ряда угнетают метаболизм фенитоина, при этом возрастает риск развития интоксикации этим препаратом. Фенитоин может снижать содержание галоперидола и клозапина в плазме крови. Алпразолам и буспирон увеличивают содержание в крови галоперидола и флуфеназина. Нейролептики могут ослабить гипогликемические эффекты инсулина и других препаратов. Антигипертензивный эффект гуанетидина и клонидина нейролептики способны нивелировать.

Биотрансформация некоторых нейролептиков происходит с участием цитохромов Р450, что нужно учитывать при их сочетании с ЛС,

имеющими с этими нейролептиками общие пути метаболизма. Так, совместное применение нейролептиков (прежде всего фенотиазинов и галоперидола) с трициклическими антидепрессантами может увеличивать риск развития аритмий, ортостатической гипотензии, судорожного синдрома, холиноблокирующего действия вследствие повышения содержания этих антидепрессантов в плазме крови.

Большинство нейролептиков препятствует также развитию психостимулирующего действия других препаратов. При сочетании нейролептиков с ингибиторами МАО и солями лития нужно избегать применения высоких доз последних из-за возможности развития артериальной гипертензии и нейротоксических реакций (например, при сочетании галоперидола с солями лития). Карбамазепин может ускорять метаболизм галоперидола и некоторых других, сходных с ним по химической структуре нейролептиков. Вальпроевая кислота, напротив, угнетает метаболизм хлорпромазина, но не галоперидола. Некоторые антикоагулянты способны снижать эффективность нейролептиков и наоборот. Антацидные препараты и циметидин уменьшают всасывание нейролептиков в желудке. Циметидин замедляет метаболизм клозапина и может способствовать развитию токсических реакций. Нейролептики с сильным холиноблокирующим действием могут замедлять абсорбцию парацетамола, леводопы, дигоксина и солей лития.

Анксиолитики (транквилизаторы)

Анксиолитики (транквилизаторы) — лекарственные препараты, способные уменьшать выраженность тревоги, страха и эмоциональной напряжённости.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Транквилизаторы способны снимать состояние психического напряжения или страха как у здоровых лиц, так и при различных невротических и неврозоподобных расстройствах. В отличие от нейролептиков они не обладают антипсихотической активностью и не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов. Помимо основного анксиолитического действия, у большинства транквилизаторов отмечают снотворный, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты, соотношение и выраженность которых значительно варьируют.

По химическому строению транквилизаторы разделяют на несколько групп.

- Производные пропандиола (глицерола) — мепробамат.
- Производные бензодиазепина — алпразолам, бромазепам, гидазепам, диазепам, клоназепам, лоразепам, медазепам, оксазепам, темазепам, тофизопам, триазолам, феназепам, флунитразепам, эстазолам, хлордиазепоксид и др.
- Производные азапирона — буспирон.
- Другие производные — бенактизин, гидроксизин, мебикар, мексидол, оксилидин и др.

Бензодиазепины обладают ГАМК-ергическим действием, повышают эффективность эндогенной ГАМК, облегчают ГАМК-ергическую передачу. Бензодиазепины действуют прежде всего на ретикулярную формацию, усиливая её тормозящее влияние на другие отделы ЦНС. Большое количество бензодиазепиновых рецепторов находится в лимбической системе (взаимодействием с ними связывают анксиолитический эффект препаратов), стволе и коре головного мозга (противосудорожное действие), спинном мозге (миорелаксирующее действие), мозжечке (атаксические нарушения).

Механизм действия транквилизатора буспирона, по-видимому, связан с блокадой серотониновых C_{1a}-рецепторов, поэтому препарат не обладает миорелаксирующими, седативными свойствами и редко вызывает зависимость. Однако, в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, эффект буспирона развивается постепенно, как правило, через 2 нед лечения, поэтому он более показан при хронических тревожно-фобических расстройствах.

Принято выделять шесть основных эффектов, в той или иной степени свойственных всем транквилизаторам.

1. Транквилизирующий, или анксиолитический (уменьшение тревоги, страха, эмоциональной напряжённости).
2. Седативный (психомоторная заторможенность, дневная сонливость, снижение концентрации внимания, уменьшение скорости реакций, потенцирование действия алкоголя и других депримирующих ЦНС средств).
3. Миорелаксирующий (проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости).
4. Противосудорожный (подавление судорожной активности), для купирования судорожного синдрома применяют диазепам в/в, для лечения различных форм эпилепсии — клоназепам.

5. Снотворный (в зависимости от применяемой дозы характерен для всех бензодиазепинов, но особенно для препаратов с коротким $T_{1/2}$).
6. Вегетостабилизирующий (регулирование деятельности вегетативной нервной системы); эффект используют при купировании нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов.

В спектре действия некоторых транквилизаторов иногда выделяют дополнительные эффекты.

- Психостимулирующий (медазепам, оксазепам, тофизопам, гидазепам и другие так называемые «дневные» транквилизаторы) и тимоаналептический (алпразолам) эффекты.
- Антифобический эффект (ослабление панических расстройств, фобии и навязчивости), например у алпразолама, клоназепама.

Фармакокинетика

Бензодиазепины при пероральном приёме хорошо всасываются и быстро проникают в кровь. Диазепам и хлордиазепоксид значительно лучше всасываются и проникают в мозг при приёме внутрь, чем при внутримышечном введении, что важно помнить при купировании острых тревожных состояний. Внутривенное введение диазепама — один из наиболее эффективных методов купирования судорожного синдрома. При внутримышечном введении наиболее быстро абсорбируется лоразепам. Пик концентрации в крови при пероральном приёме варьирует у отдельных препаратов и достигается в среднем через 1–4 ч, что также имеет важное клиническое значение. Например, для быстрого достижения анксиолитического эффекта лучше применять диазепам, а не хлордиазепоксид или оксазепам.

Бензодиазепины в значительной степени (на 80–95%) связываются с альбуминами крови, например диазепам — на 95%, оксазепам — на 90%, алпразолам — примерно на 85%. Ещё большее значение для применения имеет $T_{1/2}$ препарата (табл. 28-7), в соответствии с которым все бензодиазепиновые производные можно разбить на три группы.

1. Препараты длительного действия ($T_{1/2}$ более 20 ч), например хлордиазепоксид, диазепам, феназепам и медазепам.
2. Препараты короткого действия ($T_{1/2}$ менее 5 ч), например триазолам, мидазолам.
3. Препараты средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ 5–20 ч), например лоразепам, бромазепам, оксазепам, алпразолам.

Таблица 28-7. $T_{1/2}$ бензодиазепиновых транквилизаторов и их активных метаболитов

МНН	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты ($T_{1/2}$, ч)
Длительного действия ($T_{1/2}$ более 20 ч)		
Хлордиазепоксид	9–18	Дезметилхлордиазепоксид (10–18), демоксепам (35–50)
Диазепам	33; 53 (при повторном приёме)	N-дезметилдиазепам (50–99), оксазепам (5–12)
Медазепам	1–2	Диазепам
Бромазепам	12–24	–
Лоразепам	10–20	–
Нитразепам	28–31	–
Флунитразепам	15–25	7-аминофлунитразепам (23), N-дезметилфлунитразепам (31)
Алпразолам	12–15	–
Клоназепам	40	–
Бензодиазепины средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ около 10 ч)		
Оксазепам	5–12	–
Темазепам	8–16	–
Бензодиазепины короткого действия ($T_{1/2}$ около 5 ч)		
Мидазолам	2	–
Триазолам	2–3	7α-гидрокситриазолам (4–8)

Снижение скорости элиминации многих препаратов связано с большим $T_{1/2}$ их активных метаболитов (табл. 28-7), что может обусловить кумуляцию. К таким препаратам относят, например, диазепам — его деметилированный метаболит (диметилдиазепам) выводится в течение 50–100 ч. Некоторые бензодиазепины (например, оксазепам, лоразепам, темазепам, бромазепам) не образуют активных метаболитов; они сразу превращаются в водорастворимые соединения и быстро выводятся из организма, поэтому эти препараты значительно легче переносятся больными даже при нарушении функций печени (например, при алкоголизме или у пациентов пожилого возраста) или взаимодействии с другими ЛС, метаболизируемыми в печени. Выводятся бензодиазепины в основном почками, кишечником (10%) в виде конъюгатов, а также 0,5–2% дозы — в неизменённом виде.

Скорость элиминации бензодиазепинов зависит также от их липофильности. Препараты, более растворимые в липидах, например диазепам, быстрее проникают через ГЭБ и, следовательно, их психотропное действие проявляется быстрее. Однако оно быстрее и заканчивается в связи с перераспределением препарата в периферические жировые ткани. Препараты, менее растворимые в липидах, такие как лоразепам и оксазепам, действуют медленнее, но более длительно. С возрастом, а также при заболеваниях печени $T_{1/2}$ бензодиазепинов может возрастать в 2 раза и более, что приводит к развитию кумуляции. В этих случаях более предпочтительно применение оксазепама и лоразепама, не подвергающихся деметилированию или гидроксилированию в печени.

Показания

Основные показания — различные тревожные синдромы непсихотического уровня как острые, так и хронические, развивающиеся в рамках различных пограничных состояний.

Значительные успехи в лечении панического расстройства были достигнуты при применении новых транквилизаторов: алпразолама, клоназепама. При этом рекомендуемые дозы препаратов обычно выше, чем при лечении других тревожных состояний.

Некоторые транквилизаторы (например, диазепам, лоразепам, феназепам, клоназепам) способны купировать психотическую тревогу. Нередко в сочетании с нейролептиками и солями лития их используют при лечении тяжёлого психомоторного возбуждения у маниакальных или психотических больных. Особое значение применение транквилизаторов приобретает при явлениях нейролептической интолерантности, достаточно часто возникающей у больных шизофренией с признаками органической недостаточности ЦНС.

Помимо тревожных состояний, другим наиболее частым показанием к применению транквилизаторов бензодиазепинового ряда считают нарушения сна. В этих случаях выбирают быстродействующие и с коротким $T_{1/2}$ препараты (например, триазолам, флунитразепам, темазепам), чтобы предотвратить дневную сонливость, связанную с приёмом препаратов. При сочетании бессонницы с тревогой желательно разовое (перед сном) применение более длительно действующих препаратов (например, диазепама). Более детально вопросы применения транквилизаторов для лечения расстройств сна освещены в разделе о снотворных средствах.

Транквилизаторы с успехом применяют также для купирования абстинентного синдрома и делирия при хроническом алкоголизме и наркомании. С этой целью обычно назначают хлордиазепоксид, феназепам или диазепам. Дозы и способ введения зависят от тяжести состояния.

Другие фармакологические свойства бензодиазепинов используют при лечении больных эпилепсией (клоназепам, диазепам) и при столбняке (диазепам 3–10 мг/кг/сут в/в); в анестезиологической практике в качестве премедикации при проведении эндоскопических исследований или оперативных вмешательств; в акушерской практике для премедикации и ускорения раскрытия шейки матки во время родов; также назначают при некоторых неврологических расстройствах, протекающих с повышением мышечного тонуса, включая резистентную к корректорам экстрапирамидную неврологическую симптоматику (акатизия, дистония, мышечная ригидность). Нередко эти препараты (например, диазепам, тофизопам) применяют в качестве вегетостабилизаторов при вегетососудистых дистониях и диэнцефально-кризовой симптоматике, а в сочетании с другими средствами — для облегчения кардиалгий и нарушений ритма сердца.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость или повышенная чувствительность к бензодиазепинам, миастения, порфирия, декомпенсированная лёгочная недостаточность, злоупотребление алкоголем, тяжёлые нарушения функций печени и почек, I триместр беременности.

Режим дозирования

При подборе оптимальной дозы транквилизатора руководствуются правилом «минимальной достаточности», т.е. подбирают дозу, обеспечивающую нормальный режим функционирования пациента (контроль тревоги при минимуме побочных эффектов). Помимо профиля психотропной активности, при выборе транквилизатора необходимо учитывать его индивидуальные фармакокинетические параметры и прежде всего скорость всасывания и $T_{1/2}$.

Средние дозы основных транквилизаторов для проведения длительной терапии и купирования состояний острой тревоги приведены в табл. 28-8.

Таблица 28-8. Дозы транквилизаторов при лечении состояний тревоги

МНН	Суточные дозы при приёме внутрь, мг	
	лёгкая тревога (длительная терапия)	выраженная тревога (максимальные дозы)
Алпразолам	1–4	4–10
Бромазепам	3–12	12–36
Буспирон	10–30	30–60
Гидазепам	60–120	120–500
Гидроксизин	50–100	100–400
Диазепам	5–20	20–60
Клоназепам	1–5	5–16
Лоразепам	1–4	4–10
Мебикар	1000–1500	1500–3000
Медазепам	10–20	20–60
Мепробамат	200–600	600–3000
Оксазепам	30–90	90–180
Оксилидин	200–300	300–500
Тофизопам	50–150	150–300
Феназепам	0,5–3	3–10
Хлордиазепоксид	20–40	40–100

Прекращение терапии (особенно короткодействующими транквилизаторами) следует проводить постепенно с целью предупреждения развития синдрома отмены.

Побочные эффекты

В отличие от нейролептиков и антидепрессантов транквилизаторы не вызывают выраженных побочных эффектов и хорошо переносятся пациентами. Более того, у многих соматически ослабленных больных вегетостабилизирующий эффект бензодиазепинов оказывает дополнительное благоприятное влияние.

Тем не менее, длительно действующие бензодиазепины могут вызывать дневную сонливость, слабость и другие явления гиперседации. Длительный $T_{1/2}$ активных метаболитов некоторых транквилизаторов способствует развитию явлений кумуляции, выражающейся в ослаблении концентрации внимания, трудностях при запоминании

новой информации, забывчивости, пониженном уровне бодрствования и даже спутанности сознания. Объективные нейропсихологические тесты у здоровых добровольцев показывают, что даже небольшие дозы бензодиазепинов вызывают лёгкие нарушения некоторых интеллектуальных функций и психомоторных навыков (феномен «поведенческой токсичности»). Выраженность этих эффектов уменьшается по мере адаптации к препарату. При приёме транквилизаторов не рекомендованы вождение автотранспортных средств и работа с другими сложными механизмами, где необходимы быстрые реакции и внимание. Особенно часто эти явления наблюдают при употреблении во время лечения даже небольших доз алкоголя.

У некоторых пациентов применение транквилизаторов может вызвать так называемые парадоксальные реакции: усиление ажитации и агрессивных тенденций, нарушения сна. Как правило, они возникают в первую неделю лечения у больных, злоупотребляющих алкоголем и склонных к потере контроля над собой. Эта симптоматика обычно проходит спонтанно или после снижения дозы препарата.

Внутривенное введение диазепама пациентам с хроническим бронхитом или эмфиземой лёгких снижает чувствительность дыхательного центра к содержанию углекислого газа в крови, что может существенно ухудшить состояние больного. При необходимости таким больным лучше назначать парентеральное введение лоразепама.

При использовании короткодействующих бензодиазепинов с выраженным снотворным действием при достижении C_{max} их в крови могут наблюдаться кратковременные периоды антероградной амнезии.

Более редко при применении бензодиазепиновых анксиолитиков возникают другие побочные эффекты: мышечная гипотония, слабость, атаксия, головокружение, головные боли, тошнота, боли в животе, запоры, дизартрия, увеличение массы тела, кожные высыпания, недержание мочи и кала, нарушение половой функции (включая дисменорею), агранулоцитоз (в единичных случаях). При применении диазепама возможно обострение глаукомы.

Спектр побочных явлений небензодиазепиновых транквилизаторов может несколько отличаться от бензодиазепиновых производных, хотя большинство из них, особенно в начале применения, вызывает излишнюю седацию и явления «поведенческой токсичности». Практически не обладает этими свойствами буспирон, однако при его применении относительно часто отмечают головную боль, головокружение и тошноту.

Наиболее неблагоприятное следствие длительного применения транквилизаторов — развитие психической и физической зависимости. По сравнению с барбитуратами и алкоголем у транквилизаторов эта способность выражена значительно меньше. Чаще других препаратов зависимость вызывают мепробамат, хлордиазепоксид, диазепам, а также короткодействующие бензодиазепины. Риск появления зависимости возрастает у лиц, склонных к злоупотреблению алкоголем, при самопроизвольном повышении дозировок и особенно при непрерывном применении препаратов в течение 2 мес и дольше. Резкая отмена терапии ведёт к развитию абстинентной симптоматики (тревога, тремор, бессонница, возбуждение, головная боль, потеря аппетита, тошнота, гипергидроз, кошмарные сновидения, колебания сосудистого тонуса, сердцебиение, делирий, судорожный синдром). Эти явления следует дифференцировать с рецидивом невротической тревоги.

При применении длительнодействующих бензодиазепинов синдром отмены может появиться через 7–10 дней после прекращения терапии. Чтобы избежать этих явлений, отмену препарата, особенно при уже сформированной зависимости, нужно проводить постепенно (в течение 2–6 нед) в сочетании с психотерапевтическими и социальными мерами коррекции. Вегетативную симптоматику абстинентного синдрома можно значительно облегчить назначением β-адреноблокаторов или карбамазепина.

При передозировке транквилизаторов у больных, не страдающих тяжёлыми соматическими расстройствами, обычно развиваются резкая заторможенность, а затем глубокий сон, который может продолжаться до 2 сут. В отдельных случаях наблюдают дизартрию, ригидность или клонические подёргивания конечностей. Передозировка бензодиазепинов (например, с суицидальной целью) значительно менее опасна для жизни, чем острая интоксикация другими психотропными средствами.

Лекарственное взаимодействие

Транквилизаторы можно при необходимости сочетать с другими психотропными средствами. Они потенцируют седативное и анксиолитическое действия нейролептиков, что позволяет снизить дозу последних. Ингибиторы МАО, кофеин снижают терапевтическую эффективность бензодиазепиновых транквилизаторов. По сравнению с барбитуратами бензодиазепиновые производные мало влияют на

активность ферментов печени. Они могут снижать концентрацию барбитуратов и повышать содержание фенитоина в плазме крови. Циметидин и омепразол вследствие конкурентной блокады ферментов печени могут повышать содержание в плазме крови диазепама и хлордиазепоксида (на 50%), а также нитразепама, алпразолама и триазолама, но они не влияют на метаболизм оксазепама, лоразепама и темазепама. Транквилизаторы заметно снижают толерантность организма к алкоголю, что может привести к явлениям интоксикации при употреблении его даже в умеренной дозе. При сочетании бензодиазепинов с алкоголем и другими веществами, угнетающими ЦНС (например, нейролептиками, наркотическими анальгетиками, барбитуратами, антигистаминными препаратами), седативные эффекты могут резко усиливаться вплоть до угнетения дыхания. Аминофиллин, теофиллин и кофеин уменьшают эффективность диазепама, лоразепама и других бензодиазепиновых производных. Вальпроевая кислота примерно в 2 раза увеличивает содержание свободной фракции диазепама в крови, усиливая его клинические эффекты. Рифампицин увеличивает, а изониазид снижает общий клиренс диазепама и других бензодиазепинов. Дисульфирам замедляет метаболизм диазепама, хлордиазепоксида и других бензодиазепинов, разрушающихся путём деметилирования и гидроксилирования, но не влияет на метаболизм лоразепама и оксазепама. Гепарин может увеличивать свободную фракцию в крови диазепама, хлордиазепоксида и оксазепама. Применение пероральных контрацептивов обычно снижает общий клиренс диазепама, хлордиазепоксида и алпразолама. Последний может также увеличивать содержание в плазме крови имипрамина. β-Адреноблокаторы способны снижать общий клиренс диазепама. Глюкагон и другие гипергликемические средства уменьшают содержание в плазме крови всех бензодиазепинов, за исключением хлордиазепоксида.

ПСИХОАНАЛЕПТИКИ

Антидепрессанты

Антидепрессанты (тимоаналептики) — ЛС с преимущественным влиянием на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект. Они не вызывают повышения настроения у здоровых лиц.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Большинство фармакологических эффектов антидепрессантов обусловлено их влиянием на передачу импульсов в синапсах ЦНС. Ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а трициклические антидепрессанты — их обратный захват, что приводит к повышению содержания нейромедиаторов в синаптической щели. Это обусловливает повышение продолжительности и интенсивности их возбуждающего действия на постсинаптическую мембрану. Вторичные амины блокируют обратный захват преимущественно норадреналина, а третичные амины — как норадреналина, так и серотонина.

Потенцирование серотонинергических структур мозга связывают с основным тимоаналептическим действием антидепрессантов, а норадренергических — с общим активирующим, в том числе психомоторную сферу, действием. Известно, что норадреналин — нейромедиатор, поддерживающий уровень бодрствования (вигилитет) организма и принимающий участие в формировании когнитивных адаптационных реакций, а серотонин контролирует импульсивные влечения, половое поведение, снижает агрессивность, уменьшает аппетит, облегчает засыпание, регулирует циклы сна, уменьшает чувствительность к боли (поэтому его называют нейромедиатором «хорошего самочувствия»).

Антидепрессанты в разной степени блокируют обратный захват норадреналина и серотонина. Так, в эксперименте мапротилин блокирует обратный захват норадреналина сильнее, чем серотонина, в 470 раз, а имипрамин и амитриптилин — соответственно в 3,2 и в 2,8 раза (табл. 28-9).

Существует группа антидепрессантов, избирательно блокирующих обратный захват серотонина (флувоксамин, флуоксетин, сертралин и пароксетин).

Избирательность действия антидепрессанта в отношении того или иного медиатора не равнозначна силе блокирующего влияния на его обратный захват. Наибольшее действие на обратный захват норадреналина в экспериментальных условиях оказывают имипрамин, амитриптилин, мапротилин кломипрамин (табл. 28-10). По выраженности блокирующего влияния на обратный захват серотонина выделяется кломипрамин, в 2 раза превосходящий флувоксамин и в 4 раза — флуоксетин.

Таблица 28-9. Сравнительная активность некоторых антидепрессантов по блокаде обратного захвата норадреналина по отношению к серотонину

МНН	Степень избирательности действия*
Мапротилин	470
Имипрамин	3,2
Амитриптилин	2,8
Кломипрамин	0,19
Флуоксетин	0,043
Флувоксамин	0,0062
Пароксетин	0,0036
Сертралин	0,0012
Циталопрам	0,00013

*Показатель отражает, во сколько раз блокирующий эффект препарата на обратный захват норадреналина превосходит его эффект на обратный захват серотонина.

Таблица 28-10. Сравнительная фармакологическая активность антидепрессантов

МНН	Характер воздействия									
	блокада обратного захвата			блокада рецепторов						
	НА	С	ДА	гистаминовые	м-холинорецепторы	α_1-адренорецепторы	α_2-адренорецепторы	D_2	C_2	C_3
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Амитриптилин	3	3	4	2	1	1	2	4	3	3
Имипрамин	3	3	4	3	2	2	4	4	4	4
Кломипрамин	3	2	4	3	2	2	5	2	4	1
Мапротилин	2	6	4	2	4	2	5	4	4	?
Миансерин	4	5	5	2	4	2	1	4	2	3
Пароксетин	4	1	4	6	3	5	5	4	6	2
Сертралин	5	2	3	6	5	4	4	5	6	1
Флувоксамин	5	2	4	6	6	5	5	6	6	?

Окончание табл. 28-10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Флуоксетин	4	2	4	5	5	5	5	6	5	2
Циталопрам	6	2	6	4	5	4	6	6	6	?

Примечания. Сравнительная сила влияния препарата выражена по 6-балльной шкале: 1 — максимальный эффект (лидирующий по этой активности препарат), 2 — выраженный эффект, 3 — умеренный эффект, 4 — слабый эффект, 5 — крайне слабый или сомнительный эффект, 6 — отсутствие эффекта, ? — сведения не обнаружены. НА — норадреналин, С — серотонин, ДА — дофамин.

Из таблицы также следует, что наиболее активными антидепрессантами, неизбирательно блокирующими обратный захват как серотонина, так и норадреналина, является классическая триада трициклических антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин и кломипрамин), эффективность которых при депрессиях проверена многолетним опытом их практического применения. Среди них следует выделить кломипрамин, который, наряду с равным по активности двум другим препаратам норадренергическим действием, в 5 раз сильнее блокирует пресинаптический захват серотонина и является одним из самых активных тимоаналептических средств.

Антидепрессанты также способны блокировать рецепторы постсинаптической мембраны, препятствуя действию на них нейромедиаторов, что считают важной составляющей механизма их антидепрессивного действия.

Препараты связываются с различными рецепторами как в центральной, так и в периферической нервной системе. Однако сила их воздействия по сравнению с более специфическими средствами, используемыми в соматической медицине, относительно невелика.

Многие препараты клинически значимо блокируют м-холинорецепторы и H_1-гистаминовые рецепторы. Некоторые трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) могут связываться также с опиоидными рецепторами, чем, вероятно, обусловлены их аналгезирующие свойства.

Важная роль в механизме специфического действия антидепрессанта принадлежит развивающемуся во время его приёма изменению чувствительности рецепторов, с которым и связывают относительно позднее (через 2–3 нед после начала лечения) развитие клинического эффекта. Практически все антидепрессанты в эксперименте пос-

ле 3-недельного введения вызывают уменьшение плотности β-адренорецепторов, снижают содержание внутриклеточного цАМФ. Трициклические антидепрессанты вызывают гиперчувствительность α_1-адренорецепторов (или увеличивают их плотность) и снижают чувствительность (или уменьшают плотность) $ГАМК_B$-, α_2-адренорецепторов и серотониновых C_2-рецепторов в коре головного мозга, а также вызывают гипочувствительность дофаминовых рецепторов, увеличивают плотность, но снижают чувствительность серотониновых C_{1a}-рецепторов в лимбической системе. Таким образом, тимоаналептический эффект любого антидепрессанта, особенно при длительном применении, реализуется посредством комплексного воздействия на большинство нейромедиаторных и рецепторных систем мозга. В связи с наличием тесного взаимодействия между различными нейромедиаторными системами мозга стимуляция одной из них приводит к быстрым или отдалённым по времени изменениям в другой. Поэтому индивидуальный спектр психотропного, нейротропного и соматотропного эффектов антидепрессанта зависит от его преимущественного действия на ту или иную систему и силы этого действия. Взаимосвязь между фармакологическими эффектами антидепрессантов и их клиническими проявлениями представлена в табл. 28-11.

Таблица 28-11. Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические проявления

Фармакологические свойства	Возможные клинические эффекты
1	2
Блокада обратного захвата норадреналина	Ослабление депрессивной симптоматики (психомоторной заторможенности, пониженного настроения и др.), уменьшение выраженности тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии), тремор, тахикардия, нарушение половых функций у мужчин, снижение антигипертензивного эффекта гуанетидина, усиление прессорных эффектов адреномиметиков
Блокада обратного захвата серотонина	Ослабление депрессивной симптоматики (ангедонии, циркадно-витальных проявлений, пониженного настроения), ослабление обсессивно-фобической симптоматики, усиление контроля за импульсивно-компульсивными действиями, подавление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) поведения, ослабление токсикоманической зависимости (влечение

Продолжение табл. 28-11

1	2
	к алкоголю, табаку и т.д.), ослабление болевого синдрома (антиноцептивное действие), нарушение половых функций у мужчин, усиление или ослабление тревоги (дозозависимый эффект), тошнота, рвота, диарея и другие диспептические расстройства, головные боли, анорексия, неврологический «серотониновый» синдром: экстрапирамидная симптоматика (неусидчивость, тремор, дизартрия, гипертонус), миоклонические мышечные подёргивания, гиперрефлексия, взаимодействие (потенцирование) с триптофаном, ингибиторами МАО
Блокада обратного захвата дофамина	Психомоторная активация (ажитация), антипаркинсоническое действие, усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики, снижение эффективности нейролептиков
Блокада гистаминовых рецепторов	Усиление эффекта веществ, угнетающих ЦНС (алкоголя, барбитуратов, нейролептиков, бензодиазепинов), седация, сонливость, спутанность сознания, увеличение массы тела (усиление аппетита), артериальная гипотензия, потенцирование эффектов антигистаминных средств
Блокада м-холинорецепторов	Двоение в глазах (диплопия), нечёткость зрения, сухость во рту, синусовая тахикардия, запоры, задержка мочи, нарушение памяти, спутанность или делирий у пожилых больных, потенцирование эффектов холиноблокирующих препаратов
Блокада α_1-адренорецепторов	Усиление антигипертензивного действия празозина и теразозина, ортостатическая гипотензия, головокружение, рефлекторная тахикардия, сонливость, седация (?)
Блокада α_2-адренорецепторов	Снижение антигипертензивного действия клофелина, метилдопы, гуанфацина, приапизм
Блокада дофаминовых D_2-рецепторов	Антипсихотическое действие (редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики), экстрапирамидные двигательные расстройства, нарушение половых функций у мужчин, нарушение эндокринных функций (усиление выработки пролактина)
Блокада серотониновых C_2-рецепторов	Анксиолитическое действие, антидефицитарное и частично антипсихотическое действие у больных шизофренией, ослабление депрессивной симптоматики,

Окончание табл. 28-11

1	2
	улучшение сна без выраженного снотворного эффекта, уменьшение агрессивности, повышение аппетита (увеличение массы тела), ослабление мигренозных головных болей, артериальная гипотензия, нарушение эякуляции
Блокада серотониновых C_3-рецепторов	Анксиолитическое действие, противорвотная активность, антипсихотические свойства, ослабление когнитивных расстройств при деменции
Ингибирование МАО типа А (дезаминирование серотонина, норадреналина и дофамина)	Стимулирующий и антидепрессивный эффекты (психомоторная ажитация, ослабление депрессии), усиление тревоги, бессонница, головная боль, нейротоксические расстройства, усиление прессорных эффектов адреномиметических средств (адреналина, фенилэфрина), взаимодействие с серотонинергическими антидепрессантами (усиление эффекта, развитие «серотонинового» синдрома), тираминовые «сырные» реакции (тирамин, фенилэтиламин, копчёности, бобовые, сыр, сливки, кофе, пиво, красное вино и др.), взаимодействие с трициклическими антидепрессантами (гипертонический криз)
Ингибирование МАО типа Б	Расстройства гемодинамики, нарушение функций печени, антигипертензивное действие, антипаркинсоническое действие (усиление эффекта леводопы)

Фармакокинетика

При пероральном приёме трициклические антидепрессанты быстро всасываются и распределяются по всему организму. Около 50% введённой дозы элиминируется в среднем за 2 сут преимущественно почками, остальная часть связывается с белками крови и полностью выводится лишь через 2 нед.

Большинство как трициклических, так и серотонинергических антидепрессантов метаболизируется путём гидроксилирования ферментами печени (изоферментом цитохрома P450 2D6), активность которого может генетически варьировать, чем отчасти определяется и эффективность терапии (см. главу «Клиническая фармакогенетика»).

Многие метаболиты активны и играют более значительную роль, чем основной препарат, в формировании терапевтического эффекта. Так, метаболит флуоксетина норфлуоксетин имеет существенно больший $T_{1/2}$ по сравнению с исходным веществом, что во многом определяет характер побочных реакций последнего. N-дезметилциталопрам значительно активнее норфлуоксетина блокирует обратный захват норадреналина.

У многих ТАД имеется линейная зависимость между их содержанием в плазме крови и клинической эффективностью. Так например, при концентрации имипрамина в плазме крови <150 нг/мл клинический эффект отмечают только у 29% больных, а при концентрации >250 нг/мл — у 93%. Следовательно, у таких препаратов дозу можно повышать до максимально переносимой или до наступления эффекта. Однако для большинства антидепрессантов, в том числе последнего поколения, чёткой связи между эффектом и концентрацией в крови не обнаружено. Более того, оказалось, что серотонинергические антидепрессанты независимо от концентрации в крови часто оказываются более эффективными при назначении в низких дозах.

$T_{1/2}$ широко варьирует у отдельных антидепрессантов и составляет, например, у имипрамина и флувоксамина 15 ч, амитриптилина — 16 ч, пароксетина — 20 ч, сертралина — 25 ч, флуоксетина — 60 ч [а его метаболита норфлуоксетина — 300 ч (7–15 дней!)]. $T_{1/2}$ антидепрессантов приведён в табл. 28-12. У препаратов с длительным $T_{1/2}$ равновесную концентрацию отмечают значительно позднее (у флуоксетина, например, через 1–4 мес после начала лечения), но реже возникает синдром отмены при резком прекращении их приёма.

Скорость выведения из организма — важная характеристика антидепрессанта, так как она, в частности, определяет частоту его приёма в сутки, а также риск развития тяжёлой интоксикации при передозировке препарата с длительным $T_{1/2}$. Это следует учитывать в связи с тем, что депрессивные больные, как известно, часто используют лекарства с суицидальной целью.

Содержание антидепрессанта в плазме крови у отдельных больных может различаться в 5–10 раз. Подобная вариабельность связана главным образом с индивидуальными различиями скорости процессов метаболизма препарата в печени. Она зависит от многих причин: генетически детерминированной активности цитохромов P450, функционального состояния печени, явлений лекарственной аутоиндукции или аутоингибирования ферментов (например, повышенные дозы флуоксетина и пароксетина угнетают метаболическую

активность цитохрома P450 2D6, что может приводить к существенному увеличению их содержания в крови и удлинению $T_{1/2}$), особенностей препарата (например, превращение имипрамина в дезипрамин происходит значительно быстрее, чем амитриптилина в нортриптилин), возраста больного. Больные пожилого возраста вследствие замедленного метаболизма склонны к быстрому развитию тяжёлых побочных эффектов, особенно при применении третичных аминов, которые уменьшают изначально сниженную активность окислительных ферментов печени. У детей метаболизм препаратов, наоборот, ускорен, и в пересчёте на единицу массы тела им иногда необходимо назначение более высоких доз, хотя именно в этом возрасте передозировка антидепрессантов особенно опасна. Кроме того, концентрация антидепрессанта в плазме крови может существенно изменяться вследствие различных лекарственных взаимодействий.

Показания

Депрессивные состояния различного происхождения (например, циклотимия, дистимии, меланхолический синдром, атипичные депрессии, астенические и адинамические расстройства, депрессии с идеаторной и двигательной заторможенностью, депрессивные нарушения с ипохондрической симптоматикой и др.); паническое и обсессивно-компульсивное расстройства, социальная фобия, нервные анорексия и булимия, нарколепсия, соматоформные расстройства. При лечении алкоголизма антидепрессанты применяют вне периода абстиненции, при повышенной утомляемости, отсутствии выраженной тревоги, а также при бессоннице, дисфорических нарушениях.

Противопоказания

Психомоторное возбуждение, судорожные припадки, острые случаи спутанности сознания, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, стойкая артериальная гипотензия, нарушения кровообращения, беременность, индивидуальная непереносимость.

Дозы и принципы выбора

Интервалы средних суточных доз при пероральном и парентеральном введениях основных антидепрессантов для лечения тяжёлых депрессий в условиях стационара приведены в табл. 28-12 (в амбула-

торной и общей терапевтической практике часто эффективно применение более низких доз препаратов).

Обычно клинический эффект антидепрессантов развивается через 2–3 нед их применения в адекватных дозах. Большинство из них можно назначать 1–2 раза в сутки (в зависимости от $T_{1/2}$). При этом препараты с седативным действием назначают преимущественно на ночь, а со стимулирующими свойствами — утром и днём.

Таблица 28-12. Суточные дозы антидепрессантов и $T_{1/2}$

МНН	Дозы (средние–максимальные) в мг/сут и путь введения	$T_{1/2}$ препаратов и активных метаболитов, ч (в скобках дано среднее значение)
Пипофезин	Внутрь 150–400	?
Амитриптилин	Внутрь, в/м 150–350, в/в 100–150	16–46 (24)
Имипрамин	Внутрь, в/м 200–400, в/в 100–150	12–34 (22)
Кломипрамин	Внутрь 75–300, в/м, в/в 100–150	17–28 (24)
Тианептин	Внутрь 20–50	2–5
Флуацизин	Внутрь 100–300, в/м 100	?
Мапротилин	Внутрь 100–250, в/м, в/в 100	20–58 (43)
Миансерин	Внутрь 30–150	17–48 (32)
Венлафаксин	Внутрь 75–400	7
Пароксетин	Внутрь 20–80	3–15 (24)
Сертралин	Внутрь 50–200	10–109 (24)
Флувоксамин	Внутрь 100–400	15–22 (20)
Флуоксетин	Внутрь 20–80	60–360 (168)
Циталопрам	Внутрь 20–60, в/в 40	33
Ниаламид	Внутрь 300–500, в/в 500–1000	?
Бефол	Внутрь 100–500, в/м, в/в 100–200	3–5 (4)
Метралиндол	Внутрь 150–400	?
Моклобемид	Внутрь 300–600	1–2 (1)
Пиразидол	Внутрь 150–500, в/м, в/в 100–200	?
Тетриндол	Внутрь 200–500	?
Алпразолам	Внутрь 2–6	12–15 (13)

Примечание. ? — сведения не обнаружены.

Сравнительное изучение спектров психотропной активности антидепрессантов показывает, что они различаются прежде всего по способности воздействовать на депрессии «психотического» (эндогенного) или «невротического» уровня. Такие классические антидепрессанты, как кломипрамин, имипрамин, амитриптилин, чаще применяют при эндогенной депрессии, поэтому их иногда называют «большими» антидепрессантами. Препараты типа пипофезина, трансамина, миансерина более эффективны при депрессиях с менее глубоким аффектом (например, невротических, реактивных, соматогенных, депрессиях вследствие сосудистых поражений головного мозга) и условно могут быть отнесены к «малым» антидепрессантам. Дозы и длительность лечения зависят от глубины и нозологической принадлежности депрессивного состояния. При тяжёлых депрессиях препаратами выбора считают «большие» антидепрессанты, обладающие сильным тимоаналептическим действием и пригодные для парентерального введения (кломипрамин, амитриптилин, имипрамин, мапротилин).

Спектр психотропной активности различных антидепрессантов колеблется от тимоэректического (ингибиторы МАО, в действии которых может настолько доминировать стимулирующий компонент, что некоторые из них нередко рассматривают в классе психостимуляторов, например сиднофен, до выраженного седативного.

К группе антидепрессантов с седативным эффектом относят, например, амитриптилин, миансерин, пипофезин. К группе антидепрессантов-стимуляторов причислены, например, ингибиторы МАО, включая моклобемид, имипрамин, метралиндол, флуоксетин. Выделяют и промежуточную группу препаратов с более широким поливалентным или сбалансированным спектром действия, характеризующихся тропностью как к тревожным, так и к заторможенным формам депрессий. К ним относят мапротилин, пиразидол, кломипрамин, тианептин. Эти антидепрессанты наиболее эффективны при размытых, недостаточно чётко оформленных или полиморфных депрессивных синдромах, а также при неустойчивых состояниях с колебаниями глубины и структурных особенностей аффекта (табл. 28-13).

Указанная классификация не учитывает силу тимоаналептического действия препаратов и не проводит разделения препаратов по седативной и анксиолитической эффективности. Вместе с тем многие современные антидепрессанты (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) практически лишены седативных свойств, но обладают сильным анксиолитическим действием. У ряда препаратов со стимулирующим действием (ингибиторы МАО,

Таблица 28-13. Клиническая классификация антидепрессантов

Антидеперессанты с седативной активностью	Антидепрессанты сбалансированного действия	Антидепрессанты-стимуляторы
Флуацизин	Венлафаксин	Метралиндол
Амитриптилин	Мапротилин	Флуоксетин
Миансерин	Тианептин	Имипрамин
Миртазапин	Сертралин	Моклобемид
Пипофезин	Пароксетин	Сиднофен
Флувоксамин	Пиразидол	Ниаламид
	Кломипрамин	
	Циталопрам	

кломипрамин) была выявлена способность редуцировать фобические расстройства; у ещё более узкой подгруппы препаратов (кломипрамин, серотонинергические антидепрессанты) обнаружен отчётливый антиобсессивный эффект. Причём эти свойства не связаны напрямую с основным тимоаналептическим эффектом. Антидепрессанты также оказывают вегетостабилизирующее, холиноблокирующее и гипотензивное действия, что следует учитывать при выборе препарата для лечения конкретного пациента.

Один из наиболее надёжных признаков эффективности лечения — ранняя положительная реакция на применение антидепрессанта или его эффективность при предшествующих обострениях. Несмотря на широко распространённое мнение, что действие антидепрессантов развивается только к концу 2–3-й недели лечения, в некоторых случаях заметное клиническое улучшение наступает уже в первую неделю терапии.

Подбор эффективной дозы препарата зависит не только от тяжести состояния, но и от индивидуальных особенностей реактивности организма, а также от стадии развития депрессивной фазы.

- Лечение большинством трициклических антидепрессантов, как правило, начинают с дозы 25–50 мг/сут и в течение 3–4 дней повышают её до 100 мг/сут. При хорошей переносимости препарата, но отсутствии эффекта в течение 10 дней при применении половины максимальной дозы (максимальная доза — около 300 мг/сут) дозировку быстро увеличивают до максимальной.
- Эти рекомендации не касаются серотонинергических антидепрессантов, сразу назначаемых в стандартной, фиксированной на весь

курс лечения дозе (её не меняют даже при последующей длительной профилактической терапии). Более того, у многих больных эти препараты намного эффективнее в низких дозах, чем в высоких.

- При отсутствии эффекта в течение 3–4 нед необходимо отменить препарат и назначить другой антидепрессант, отличающийся по химической структуре и механизму действия. В случае некоторого улучшения состояния больного, особенно при применении серотонинергических антидепрессантов, целесообразно продолжить лечение до 6–8 нед в связи с более постепенным развитием их эффекта.
- Антидепрессанты отменяют постепенно, медленно снижая дозу с последующим назначением 2–3 раза в неделю. При резкой отмене препаратов риск развития рецидива возрастает на 20–50%. Кроме того, возможно возникновение эффекта отмены с тяжёлой вегетативной симптоматикой или инверсией аффекта.

Побочные эффекты

Возникновение побочных явлений обусловлено в основном блокадой рецепторов периферической нервной системы и для каждого конкретного препарата во многом определяется индивидуальными особенностями спектра его фармакологической активности.

Трициклические антидепрессаты

- Большинство побочных эффектов трициклических антидепрессантов связано с их влиянием на вегетативную нервную систему. К этим побочным эффектам относят, например, ортостатическую гипотензию, возникающую чаще у пожилых людей и больных гипертонической болезнью при нарушении функций левого желудочка и особенно при сочетанном применении с диуретическими и сосудорасширяющими средствами. Эти явления наблюдают в начале лечения (а при использовании ингибиторов МАО — на 2-й неделе лечения). Побочные явления, связанные с холиноблокирующим действием, в виде сухости слизистой оболочки полости рта, уменьшения потоотделения, тахикардии, затруднённого мочеиспускания (атония мочевого пузыря), нечёткости зрения (нарушение аккомодации глаз), ахалазии пищевода, запоров (атония кишечника и угнетение перистальтики вплоть до картины паралитического илеуса) чаще наблюдают при применении достаточно высоких доз трициклических антидепрессантов (200–300 мг/сут). Во всех случаях эти явления обратимы и быстро исчезают при снижении дозы

или временной отмене препарата. Стойкую задержку мочи купируют подкожным введением 0,25–1 мл 1% раствора галантамина или 1 мл 0,05% раствора прозерина.

- У больных пожилого возраста при применении даже небольших доз антидепрессантов, особенно в вечерние часы, может появиться мерцающая делириозная симптоматика (спутанность и дезориентация в месте, времени и собственной личности, усиление тревоги, элементы галлюцинаторно-бредового синдрома). Реже, как правило при передозировке, развивается картина типичного атропиноподобного делирия с устрашающими зрительными галлюцинациями. Лечение заключается в отмене антидепрессанта, назначении детоксикационной терапии и холиномиметических средств (физостигмин в/в). Последний, однако, часто вызывает тошноту, рвоту, диарею, брадикардию, может обострить бронхиальную астму или спровоцировать судорожный синдром.
- Около 10% пациентов, принимающих трициклические антидепрессанты, страдают мелкоразмашистым быстрым тремором, ослабляющимся при присоединении небольших доз фенобарбитала или пропранолола. При передозировке тремор может приобретать генерализованный характер; также появляются дизартрия, миоклонические подёргивания и другие неврологические симптомы.
- К серьёзным побочным эффектам относят нарушение сердечной проводимости. Трициклические антидепрессанты имеют свойство накапливаться в сердечной мышце, где их концентрация более чем в 100 раз превышает содержание в плазме крови. Резкое угнетение активности парасимпатической нервной системы приводит к развитию тахикардии и появлению эктопических очагов автоматизма. Кроме того, в больших дозах препараты оказывают хинидиноподобное действие, что обусловливает замедление предсердно-желудочковой проводимости (вплоть до полной АВ-блокады) и отрицательный инотропный эффект, а также иногда проаритмическое действие (особенно у больных после перенесённого инфаркта миокарда). На ЭКГ при приёме трициклических антидепрессантов отмечают удлинение комплекса *QRS* и интервала *P–Q*, расширение зубца *T*, экстрасистолы и другие формы аритмии, признаки нарушения предсердно-желудочковой проводимости. Все эти явления обычно развиваются в первый месяц лечения при применении высоких доз и исчезают в течение нескольких недель после отмены препарата. Тем не менее, именно с нарушением сердечной проводимости связывают отдельные случаи внезапной смерти при при-

менении трициклических антидепрессантов. При более длительной терапии антидепрессантами описано развитие дилатационной кардиомиопатии, ишемических нарушений и даже инфаркта миокарда.

- Изменения крови в виде анемии, лейкопении и эозинофилии отмечают редко, и они быстро исчезают при отмене препарата. Единичные случаи лекарственного агранулоцитоза описаны при применении имипрамина. При назначении имипрамина иногда возникают венозный тромбоз и тромбоэмболии.
- Изредка появляются кожные аллергические реакции в виде пятнисто-папулёзной сыпи с отёком, дерматоваскулита или фотосенсибилизации.
- У некоторых пациентов трициклические антидепрессанты могут снижать порог судорожной активности и вызывать пароксизмальные судорожные явления.
- Среди более редких побочных эффектов нужно отметить множественный кариес зубов, развивающийся вследствие длительной ксеростомии (сухости во рту).
- У некоторых пациентов наблюдают обменно-эндокринные нарушения: задержку жидкости с небольшой отёчностью тканей, увеличение массы тела в связи с повышением аппетита, дисменорею, дисфункцию половой сферы, включая снижение либидо, нарушение эрекции, задержку эякуляции, аноргазмию. Эти расстройства — преходящие, они обычно исчезают при назначении витаминов группы В, присоединении небольших доз мочегонных средств или дигидроэрготамина (по 10–20 капель 3 раза в день).
- Реже возникают гепатиты, однако поражение печени более свойственно гидразиновым ингибиторам МАО.
- Поскольку трициклические антидепрессанты проникают через плаценту и в грудное молоко (примерно 1% дозы), при беременности и кормлении грудью их следует назначать с особой осторожностью. Несмотря на то, что тератогенные эффекты препаратов этой группы не описаны, следует избегать их назначения в I триместре беременности.

Ингибиторы МАО

- При применении необратимых ингибиторов МАО, помимо холиноблокирующего действия, могут развиваться так называемые тираминовые, или «сырные» реакции, связанные с несовместимостью препаратов с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими

тирамин (например, копчёностями, сыром, кофе, шоколадом, дрожжами, бобовыми, красным вином, пивом). При сочетании ингибиторов МАО с препаратами с адрено- и симпатомиметическими свойствами (например, эпинефрином, фенилэфрином, фентоламином, эфедрином, фенамином, изадрином, резерпином, лобелином, цититоном, бемегридом) возможно развитие гипертонического криза, острого повышения внутриглазного давления, сердечных аритмий, стенокардии, нарушения мозгового кровотока (см. главу «Взаимодействие лекарственных средств»). Лёгкие «сырные» реакции быстро купируют приёмом 1–2 таблеток нифедипина. В более тяжёлых случаях необходимо применение фентоламина (5 мг в/м или в/в) и других α-адреноблокаторов или ганглиоблокаторов.

- Кроме «сырных» реакций, ингибиторы МАО могут вызывать ортостатическую гипотензию, увеличение массы тела, бессонницу, нарушение функций половой системы, сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания, тошноту, нарушения координации движений, отёки; реже — миоклонические подёргивания, потливость, ощущение жара или холода, акатизию, невропатию, связанную с дефицитом витамина B_6.
- В отличие от трициклических антидепрессантов, достаточно часто, особенно при пероральном введении, вызывающих некоторую заторможённость, сонливость, слабость, вялость, чувство усталости, разбитости в течение дня, применение ингибиторов МАО, напротив, обычно сопровождается психомоторным возбуждением, раздражительностью, неуступчивостью, усилением бессонницы и тревоги. При биполярном течении аффективного психоза ингибиторы МАО нередко приводят к инверсии его фазы.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

- Многие из атипичных антидепрессантов (особенно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) не вызывают перечисленных в таблице церебральных, сердечно-сосудистых или висцеро-вегетативных токсических реакций и лишены м-холиноблокирующих побочных действий. Поэтому пациентами эти препараты переносятся значительно лучше, с чем связано более широкое их применение в амбулаторной, гериатрической и соматической практике, а также при проведении длительной профилактической терапии.
- Вместе с тем антидепрессанты, селективно блокирующие обратный захват серотонина (флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, сертралин, пароксетин), вызывают специфические побочные эффекты,

связанные с гиперстимуляцией центральной и периферической серотонинергических систем. К этим побочным эффектам относят прежде всего желудочно-кишечные расстройства (тошноту, жидкий стул). Реже отмечают снижение аппетита (вплоть до анорексии), нарушения функций половой системы (задержку эякуляции у мужчин и аноргазмию у женщин), тремор и повышенное потоотделение. Сухость во рту и запоры чаще наблюдают при назначении пароксетина, диспептические расстройства (тошноту) — флувоксамина, а психомоторную активацию — флуоксетина. Все серотонинергические препараты способны вызывать лёгкую экстрапирамидную симптоматику (тремор); этот эффект менее выражен у сертралина в связи с его дофаминостимулирующей активностью.

- Наиболее серьёзное осложнение терапии серотонинергическими антидепрессантами — так называемый «серотониновый» синдром, который в редких случаях может принимать злокачественное течение и приводить к смертельному исходу. Первично появляются симптомы метеоризма, спастические боли в животе, диарея, тошнота, реже рвота и другие диспептические расстройства (при проведении комбинированной терапии нейролептики вследствие противорвотной активности могут ослаблять эти признаки). Неврологические симптомы включают тремор, дизартрию, неусидчивость, гиперрефлексию, мышечный гипертонус и миоклонические подёргивания, которые обычно начинаются в ступнях и затем распространяются по всему телу. Наличие миоклонуса позволяет проводить раннюю дифференциальную диагностику со злокачественным нейролептическим синдромом (при проведении комбинированной терапии). Возможны атаксические расстройства, нарушения координационных проб. Хотя антидепрессанты этой группы практически не оказывают влияния на ССС (или могут замедлять ЧСС), при развитии «серотонинового» синдрома часто наблюдают тахикардию и повышение АД. При ухудшении состояния у многих больных развивается маниакальноподобное состояние (его не следует путать с возможной инверсией фазы) со скачкой идей, ускоренной смазанной речью, нарушением сна, гиперактивностью, а иногда — спутанностью и дезориентацией. Финальная стадия состояния очень напоминает картину злокачественного нейролептического синдрома: резко повышается температура тела, появляются обильный пот, маскообразное выражение лица и его сальность. Смерть наступает от острых сердечно-сосудистых нарушений. Такое злокачественное течение наблюдают крайне редко. Однако характерные гастроэнте-

рологические и неврологические расстройства достаточно часто отмечают при сочетании серотонинергических антидепрессантов и даже кломипрамина с ингибиторами МАО (по некоторым данным почти у 50% больных), мексамином, т.е. со средствами, усиливающими серотонинергическую передачу. Соли лития также могут усиливать серотонинергические эффекты. Основные симптомы «серотонинового» синдрома обратимы и быстро исчезают после снижения дозы или отмены антидепрессантов. В случае применения флуоксетина возможно более затяжное (несколько дней) течение, так как препарат и его активный метаболит крайне медленно выводятся из организма. В более тяжёлых случаях эффективны назначение блокатора серотониновых рецепторов ципрогептадина (16–32 мг/сут), β-адреноблокатора пропранолола, обладающего антагонизмом к C_1-серотониновым рецепторам, а также дезинтоксикационная терапия и другие мероприятия, проводимые при купировании злокачественного нейролептического синдрома.

При выборе антидепрессанта с учётом соматоневрологического состояния больного необходимо правильно оценить риск возникновения наиболее часто наблюдаемых побочных явлений. Сравнительные характерные побочные эффекты отдельных препаратов представлены в табл. 28-14.

- Холиноблокирующее побочное действие чаще всего отмечают при применении классических трициклических антидепрессантов (например, амитриптилина); реже их вызывают пароксетин, мапротилин, миансерин; практически не вызывают сертралин, флуоксетин, флувоксамин и циталопрам.
- Среди сердечно-сосудистых побочных эффектов антидепрессантов особое внимание следует уделить нарушению сердечной проводимости (аритмия, депрессия сегмента *S–T* и т.д.). Вероятность их развития убывает в следующем ряду препаратов: амитриптилин > кломипрамин > мапротилин > серотонинергические (флуоксетин, циталопрам, флувоксамин и т.д.) и другие антидепрессанты (миансерин, моклобемид и т.д.).
- Больным пожилого возраста лучше назначать антидепрессанты с минимальными гипотензивными свойствами, такие как миансерин, пиразидол, флуоксетин, сертралин, пароксетин и другие селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина.
- Некоторые антидепрессанты способны понижать порог судорожной активности. Вероятность развития пароксизмальных судорож-

Таблица 28-14. Побочные эффекты антидепрессантов

МНН	Побочные эффекты							
	холиноблокирующие	сонливость, седация	бессонница, ажитация	ортостатическая гипотензия	нарушение сердечного ритма	желудочно-кишечные	увеличение массы тела	нарушения половой сферы
Трициклические антидепрессанты								
Пипофезин	+	++	–	+	+	–	+	–
Амитриптилин	++++	++++	–	++++	+++	+	++++	++
Имипрамин	++++	++	++	++++	+++	++	+++	++
Кломипрамин	++++	++	+	++++	+++	++	+++	++
Тианептин	+	+	++	–	+	++	–	–
Флуацизин	+++	++++	–	+++	++	++	++	++
Тетрациклические антидепрессанты								
Мапротилин	++	+++	+	+	++	–	+++	+
Миансерин	+	+++	–	+	–	+	++	+
Миртазапин	++	+++	–	–	–	–	+++	+
Антидепрессанты другой химической структуры								
Венлафаксин	++	++	++	–	–	+++	+	++
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина								
Пароксетин	+	+	++	–	–	+++	–	+++
Сертралин	–	++	++	–	–	+++	–	+++
Флувоксамин	–	++	++	–	–	+++	–	+++
Флуоксетин	–	–	+++	–	–	+++	–	+++
Циталопрам	–	+	++	–	–	+++	–	+++
Необратимые ингибиторы МАО								
Ниаламид	++	++	++++	+++	–	++	++	+
Обратимые ингибиторы МАО								
Моклобемид	+	–	++	–	–	++	+	–
Пиразидол	+	+	++	–	–	++	+	–

Примечание. (–) — отсутствуют; (+) — возникают очень редко; (++) — возникают редко; (+++) — возникают часто; (++++) — возникают очень часто.

ных явлений убывает в следующем ряду препаратов: мапротилин > имипрамин > кломипрамин > флувоксамин > миансерин > ингибиторы МАО > серотонинергические антидепрессанты и другие препараты нового поколения. У амитриптилина возможно наличие собственной противосудорожной активности, хотя в экспериментальных условиях он также снижает порог судорожной активности.

Противопоказания

Сердечная, почечная и печёночная недостаточности, повышенная чувствительность к препаратам близкой химической структуры, острые заболевания печени, почек, кроветворных органов, нарушения мозгового кровообращения, декомпенсированные пороки сердца, сахарный диабет, тиреотоксикоз, судорожные припадки и некоторые другие тяжёлые соматические заболевания, а также I триместр беременности и период лактации. Препараты трициклической структуры и ингибиторы МАО вследствие выраженных холиноблокирующих свойств противопоказаны при закрытоугольной глаукоме и гипертрофии предстательной железы. Противопоказания для отдельных групп антидепрессантов перечислены выше.

Лекарственное взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие связано в основном с действием на различные виды центральных и периферических рецепторов. Следует соблюдать особую осторожность при сочетании трициклических антидепрессантов с другими ЛС. Многие препараты способны менять фармакокинетику антидепрессантов, увеличивая или уменьшая содержание их свободной фракции в плазме крови.

Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие опиоидных анальгетиков, противоаритмических средств и непрямых антикоагулянтов. Совместное применение их с антигистаминными и антипаркинсоническими препаратами может вызвать выраженную седацию и усилить холиноблокирующие побочные эффекты.

Гипотензивный эффект препаратов гуанетидина ослабляется при применении антидепрессантов, блокирующих обратный захват норадреналина. Имипрамин, амитриптилин и миансерин ослабляют гипотензивное действие клонидина, метилдопы, гуанфацина. Амитриптилин может значительно потенцировать антигипертензивное

действие α_1-адреноблокаторов (празозина и теразозина) и вызвать резкое снижение АД.

Антидепрессанты усиливают прессорные эффекты прямых адреностимуляторов. Прессорные эффекты симпатомиметиков (например, эфедрина), напротив, блокируются антидепрессантами трициклической и тетрациклической структуры. При их сочетании с производными сульфонилмочевины (например, толбутамидом) возможно усиление гипогликемического эффекта. Антидепрессанты с сильным холиноблокирующим действием препятствуют всасыванию леводопы и фенилбутазона.

Сочетание ингибиторов МАО с нейролептиками может привести к усугублению экстрапирамидных расстройств, развитию судорожного синдрома и делирия. Сочетание их с дофаминостимуляторами (например, леводопой) может вызвать развитие психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики. Ингибиторы МАО усиливают гипотензивное действие клонидина, гуанетидина и метилдопы. Кроме того, ингибиторы МАО несовместимы со средствами для наркоза (например, фторотаном), барбитуратами, наркотическими анальгетиками, алкоголем, так как усугубляют их токсическое действие. Ингибиторы МАО потенцируют гипогликемические эффекты инсулина и сульфаниламидных препаратов. Выраженная гипертермия с летальным исходом может развиться при сочетании ингибиторов МАО с декстрометорфаном. При сочетании с буспироном возможно повышение АД. Следует избегать совместного применения ингибиторов МАО с растительными психостимуляторами (например, препаратами женьшеня) вследствие выраженной стимуляции нервной системы.

При сочетании ингибиторов МАО с трициклическими антидепрессантами могут возникать тяжёлые вегетативные расстройства, резкое повышение АД, судороги, гиперпирексия, нейротоксические реакции вплоть до летального исхода, поэтому при их необходимости трициклические антидепрессанты назначают не ранее чем через 2 нед после отмены ингибиторов МАО. При лечении гипертонических кризов, вызванных лекарственной или пищевой несовместимостью ингибиторов МАО, используют α-адреноблокаторы (1 мл 0,5% раствора фентоламина в/м или в/в, 2–3 мл 1% раствора пирроксана в/м, 1–2% раствора тропафена п/к или в/м) или ганглиоблокаторы (0,5–1 мл 1% раствора димеколина в/м, 0,5–1 мл 5% раствора пентамина в/м).

Следует отметить, что при лечении ниаламидом в сравнении с другими препаратами реакции несовместимости наблюдают реже. При применении современных обратимых ингибиторов МАО (моклобе-

мида, пиразидола) эти побочные эффекты практически не возникают. Циметидин увеличивает $T_{1/2}$ моклобемида и других обратимых ингибиторов МАО. Моклобемид может усиливать прессорные эффекты высоких доз симпатомиметических средств (особенно эфедрина).

Сочетание трициклических и серотонинергических антидепрессантов, а также некоторых других ЛС, метаболизирующихся изоферментами цитохрома P450, может привести к развитию серьёзных нейротоксических явлений. Наиболее часто они возникают при сочетании флуоксетина и пароксетина с имипрамином. Флуоксетин может повышать содержание в плазме крови нейролептиков, барбитуратов и триазолобензодиазепинов (алпразолама), усиливая тем самым их седативные и побочные эффекты; в то же время препарат уменьшает анксиолитическое действие буспирона. Флуоксетин увеличивает концентрацию в крови карбамазепина и вальпроевой кислоты, что может вызвать токсические реакции. Отдельные взаимодействия (головные боли, отёки) отмечены при применении флуоксетина с блокаторами кальциевых каналов (верапамилом, нифедипином). Следует учитывать, что угнетение антидепрессантами цитохрома P450 резко возрастает при увеличении их дозы.

Психостимуляторы

Психостимуляторы — ЛС, вызывающие психомоторную активацию как у больных, так и у здоровых лиц, преимущественно влияя на кору головного мозга.

К психостимуляторам относят амфетамины (фенамин), сиднонимины (мезокарб, сиднофен), кофеин и некоторые другие.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Психостимуляторы временно повышают работоспособность, концентрацию внимания и поддерживают состояние бодрствования, снижают аппетит и массу тела. Некоторые из них могут оказывать эйфоризирующий эффект и приводить к развитию зависимости.

- Психостимулирующее действие амфетаминов связано с усилением выброса всех моноаминовых нейромедиаторов (преимущественно норадреналина и дофамина) в синаптическую щель и блокадой их обратного захвата, а также блокадой активности МАО в централь-

ной и периферической нервной системе. В ЦНС амфетамины стимулируют корковые и стволовые структуры, а также таламус и ядра среднего мозга, что приводит к возникновению чувства бодрости, улучшению настроения (чувство удовольствия), с чем связывают быстрое формирование зависимости, повышению психомоторных реакций, улучшению когнитивной функции, снижению аппетита. Амфетамины оказывают истощающий эффект на ЦНС и вслед за стимулирующим эффектом развивается торможение — появляются чувство усталости, ухудшение настроения, с чем связывают быстрое формирование зависимости. Небольшие дозы амфетамина могут оказать парадоксально затормаживающее действие, что позволяет уменьшить психомоторную активность и улучшить концентрацию внимания; этот эффект применяют для коррекции гиперкинетических расстройств у детей и подростков. Клинические эффекты стимуляции периферической нервной системы (α- и β-адренорецепторов) проявляются в виде тахикардии, тахиаритмии и артериальной гипертензии. Однако у некоторых пациентов амфетамины могут вызвать рефлекторную брадикардию (из-за активации барорецепторов при повышении АД). Амфетамины вызывают расширение зрачков и уменьшают отёк слизистых оболочек.

Сиднонимины (мезокарб и сиднофен) — оригинальные отечественные психостимуляторы — активируют преимущественно адренорецепторы, а также кратковременно ингибируют МАО. Препараты практически не вызывают характерных для амфетаминов периферических эффектов. У сиднофена выявляют отчётливое тимоаналептическое действие, связанное с более сильной блокадой МАО, поэтому его применяют также для лечения астено-депрессивных и депрессивно-ипохондрических состояний. Однако к сиднофену применимы все противопоказания и лекарственные взаимодействия, характерные для ингибиторов МАО.

Психостимулирующими свойствами обладают многие ЛС и вещества, рекламируемые как аноректики и применяемые для снижения массы тела или являющиеся составной частью пищевых продуктов, а также входящие в состав таблеток от головной боли и простуды (например, фенилпропаноламин и кофеин).

– Фенилпропаноламин по химическому строению близок к амфетаминам, но его считают прямым адреностимулятором центрального и периферического действия. Препарат вызывает артериальную гипертензию, нередко сопровождающуюся рефлекторной брадикардией.

– Кофеин — самый распространённый психостимулятор в мире, ежедневно потребляемый большинством населения в виде кофе, чая или безалкогольных напитков типа «Кола». Кофеин усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга, в результате чего повышается умственная работоспособность, облегчается восприятие, ускоряются двигательные реакции, увеличивается двигательная активность, уменьшаются утомляемость и сонливость. Он также возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, повышает возбудимость спинного мозга, за счёт чего увеличивается работоспособность скелетных мышц. При снижении функций центров продолговатого мозга при коллаптоидных и шоковых состояниях, отравлении веществами, угнетающими ЦНС, терапевтические дозы кофеина, как правило, вызывают повышение АД, углубление и учащение дыхания. Многие эффекты кофеина обусловлены подавлением активности фосфодиэстеразы и замедлением разрушения цАМФ. Кроме того, препарат является антагонистом аденозиновых рецепторов. Кофеин оказывает бронхорасширяющее, положительные ино-, хроно-, дромо- и батмотропное действия. У здоровых лиц под влиянием малых доз кофеина снижается ЧСС вследствие возбуждения центра блуждающего нерва; в больших дозах возникает тахикардия в результате преобладания периферического действия на сердце. Под влиянием кофеина несколько возрастает диурез за счёт уменьшения канальцевой реабсорбции натрия и расширения почечных сосудов. Кофеин стимулирует секрецию пепсина и соляной кислоты париетальными клетками, увеличивает содержание жирных кислот и глицерина в плазме крови. Кофеин также угнетает сократимость матки, увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме крови и мозговой ткани, вызывает кратковременное увеличение содержания глюкозы в плазме за счёт стимулирования гликогенолиза и липолиза.

Фармакокинетика

Амфетамин быстро всасывается из ЖКТ и равномерно распределяется в различных тканях организма, легко проникая через ГЭБ вследствие высокой липофильности. Пик концентрации в крови и основные клинические эффекты наступают через 30–60 мин после приёма. Амфетамин не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизменённом виде. $T_{1/2}$ зависит от pH мочи: при pH <5,6 он

составляет около 7 ч, а при pH >7,1–8,0 он может увеличиться до 30 ч. Повышение pH на 1 увеличивает $T_{1/2}$ приблизительно на 7 ч, что связано с повышенной реабсорбцией препарата. Поэтому употребления пищевых продуктов и ЛС, приводящих к ощелачиванию мочи, в период приёма препарата следует избегать. В среднем $T_{1/2}$ амфетамина составляет около 12 ч.

Кофеин быстро всасывается из ЖКТ. При повышении pH желудочного содержимого абсорбция препарата в желудке возрастает. Пик концентрации в крови наступает примерно через 1 ч после приёма. В связи с высокой липофильностью кофеин легко проникает через ГЭБ и равномерно распределяется в тканях организма. Только 15–30% дозы связывается с белками крови. Значительная часть кофеина метаболизируется в печени путём окисления и деметилирования и выводится с мочой (около 1% в неизменённом виде). $T_{1/2}$ варьирует в пределах 2,5–12 ч (в среднем 3–7 ч). У новорождённых $T_{1/2}$ составляет 65–130 ч. Кофеин легко проникает через плаценту и достигает в крови и тканях плода концентрации, близкой к таковой в организме матери. Приём большого количества продуктов, содержащих кофеин, может увеличить риск возникновения спонтанных абортов или задержки внутриутробного развития плода, а также приводить к появлению аритмии у плода. Поэтому беременным не рекомендуют принимать более 300 мг кофеина (3 чашки кофе) в сутки. В грудное молоко кофеин проникает в очень малых количествах. Хотя концентрация кофеина в грудном молоке составляет лишь 1% его содержания в плазме крови матери, в связи с большим $T_{1/2}$ у новорождённых возможна кумуляция препарата.

Показания

Здоровые люди применяют психостимуляторы для преодоления усталости, сонливости и временного повышения физической и умственной работоспособности. При этом психостимуляторы лишь мобилизуют резервы организма и не устраняют потребности в нормальном отдыхе и восстановлении сил. Сиднонимины показаны при всех вариантах астенических состояний, протекающих с заторможенностью, сонливостью, вялостью, апатией, снижением работоспособности, а также при нарколепсии. Кофеин обычно используют как мягкий стимулятор ЦНС с целью поддержания умственной работоспособности и состояния бодрствования при усталости и сонливости. В качестве вспомогательного средства кофеин применяют при апноэ

у новорождённых, для усиления эффекта электросудорожной терапии, лечения головных болей сосудистого характера (в сочетании с эрготамином), при аналгезирующей терапии в сочетании с парацетамолом или ацетилсалициловой кислотой.

Противопоказания

Состояние психомоторного возбуждения, тревога и тревожные расстройства, выраженный атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, злоупотребление лекарствами и лекарственная зависимость в анамнезе, алкоголизм, глаукома, артериальная гипертензия, гипертиреоз, психозы, эпилепсия и другие судорожные расстройства, нарушение функций печени и почек, синдром Туретта и другие гиперкинетические расстройства (в том числе тики), перекрёстная повышенная чувствительность к амфетаминам и другим адрено- и симпатомиметическим средствам. Кофеин противопоказан также при повышенной чувствительности к другим производным ксантина (аминофиллину, теофиллину).

Режим дозирования и применение

Мезокарб применяют в дозе 5–60 мг/сут преимущественно при астенических состояниях различного генеза, реже при операторской (ночной) работе для поддержания состояния бодрствования. При правильном подборе дозы (от 5–10 до 60 мг/сут) мезокарб и сиднофен уменьшают выраженность утомления, вызывают чувство бодрости, прилива сил, энергии, повышают работоспособность, снижают потребность во сне. При приёме мезокарба эффект развивается в течение нескольких часов, по сравнению с амфетаминами он более длителен. При лечении нарколепсии у взрослых суточная доза может достигать 60 мг.

Средняя разовая доза кофеина составляет 100–250 мг, при необходимости её можно повторять каждые 3–4 ч до 1 г/сут. Детям до 12 лет кофеин применять не рекомендуют.

При лечении психостимуляторами врачу необходимо наблюдать за пациентом для выявления толерантности к препарату и других признаков, указывающих на развитие зависимости, а также измерять АД и следить за сердечным ритмом. Резкое прекращение приёма психостимуляторов может привести к развитию синдрома отмены.

Побочные эффекты

При длительном применении психостимуляторы могут приводить к развитию зависимости. К соматическим побочным реакциям относят аритмии, раздражительность, ажитацию, бессонницу, нарушения аккомодации глаз, запоры, потерю аппетита, тошноту, боли в желудке, рвоту, сухость или неприятный привкус во рту, повышенное потоотделение, аллергические реакции (кожную сыпь или крапивницу), ангинозные боли, тики, двигательные гиперкинезы, гипертермию.

При длительном применении или использовании высоких доз препаратов могут развиться кардиомиопатия, повышение АД, психотические реакции или состояния, уменьшение полового влечения и потенции, снижение массы тела, спутанность сознания или делирий, повышение тактильной или болевой чувствительности, тремор, мышечные подёргивания, шум в ушах, судорожный синдром.

Лекарственное взаимодействие

При сочетании психостимуляторов с трициклическими антидепрессантами возможно усиление симпатомиметических эффектов, что может приводить к развитию аритмий, тахикардии, артериальной гипертензии и гипертермии. Ингибиторы МАО, включая фуразолидон, селегилин, могут пролонгировать и усиливать стимуляцию сердечной деятельности и прессорные эффекты амфетаминов (что проявляется сердечными аритмиями, головной болью, рвотой, гипертоническими и гиперпирексическими кризами). Поэтому амфетамины не следует назначать ранее чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО.

Применение симпатомиметиков и леводопы в сочетании с амфетаминами может привести к перевозбуждению ЦНС с развитием выраженного психомоторного возбуждения, бессонницы, а иногда и судорожного синдрома, а также к усилению влияния симпатомиметиков на сосуды и сердце. Психостимуляторы ослабляют антипсихотическую активность нейролептиков. С другой стороны, нейролептики, особенно препараты с выраженными адреноблокирующими свойствами, препятствуют действию психостимуляторов.

При одновременном назначении амфетаминов с β-адреноблокаторами возможно увеличение вероятности развития артериальной гипертензии и чрезмерной брадикардии вплоть до полной АВ-блокады. При сочетании с сердечными гликозидами повышается риск развития сердечных аритмий.

При сочетании амфетаминов и гормонов щитовидной железы может усиливаться побочное действие на сердце, в частности повышается риск развития коронарной недостаточности. Амфетамины могут снижать эффективность некоторых антигипертензивных средств, в том числе диуретиков. Средства для ингаляционного наркоза (фторотан и в меньшей степени энфлуран) могут повышать чувствительность миокарда к действию адрено- и симпатомиметических средств, в том числе амфетаминов, увеличивая тем самым риск развития тяжёлых желудочковых аритмий. При одновременном применении с амфетаминами возможно замедление всасывания в кишечнике некоторых противосудорожных средств (этосуксимида, фенобарбитала и фенитоина). Средства, повышающие кислотность желудочного сока (например, аскорбиновая и глутаминовая кислоты, фруктовые соки), а также ЛС, повышающие кислотность мочи (например, аммония хлорид), могут снижать эффект амфетаминов вследствие уменьшения их всасывания и ускорения выведения. Средства, подщелачивающие мочу (например, натрия гидрокарбонат, антацидные препараты, содержащие кальций и магний, ингибиторы карбоангидразы), усиливают действие амфетамина вследствие замедления его выведения из организма.

Благодаря вторичным антихолинергическим эффектам амфетамин может усиливать действие холиноблокирующих средств. Сочетание кофеина с другими производными ксантина (аминофиллином, теофиллином), а также с бронхорасширяющими средствами из группы адреностимуляторов может усилить основные и побочные эффекты. Циметидин, макролиды (эритромицин), ципрофлоксацин, пероральные контрацептивы, дисульфирам снижают метаболизм кофеина и увеличивают его концентрацию в крови. Фенитоин, примидон и барбитураты увеличивают общий клиренс кофеина. Совместное назначение кофеина с β-адреноблокаторами может приводить к взаимному ослаблению терапевтических эффектов. Кофеин увеличивает выведение лития из организма и может снижать его концентрацию в плазме крови, а также препятствует всасыванию кальция из ЖКТ. Мексилетин может уменьшить выведение кофеина на 50% и усилить его стимулирующие эффекты.

Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебропротекторы)

Нейрометаболические стимуляторы — ЛС, способные активизировать нейрометаболические процессы в головном мозге и оказывать антигипоксическое действие.

В психиатрической практике к церебропротекторам или ноотропам относят пирацетам, аминалон, пиритинол, гопантеновую кислоту, пикамилон, фенибут, меклофеноксат, бемитил и церебролизин.

Ноотропные средства усиливают энергетические процессы в тканях головного мозга. Циклическое производное ГАМК пирацетам — нейрометаболический стимулятор коркового действия, препарат нормализует умственную деятельность, а также ослабляет вестибулярные расстройства.

Фармакокинетика

Пирацетам быстро всасывается при приёме внутрь, пик его концентрации в плазме крови отмечают через 40 мин. Биодоступность составляет 100%. Препарат легко проникает через ГЭБ, а также распределяется в печени, почках, селезёнке, лёгких. Пирацетам не связывается с белками плазмы, не метаболизируется, в основном выводится почками и только 1–2% — с жёлчью. $T_{1/2}$ равен 4 ч. Пирацетам быстро проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Показания

Острая или резидуальная церебрально-органическая недостаточность, когнитивные расстройства ЦНС, астенические состояния различного происхождения, интеллектуально-мнестические нарушения при сосудистых, травматических, инфекционных, токсических, дегенеративных и других поражениях головного мозга.

Препараты с отчётливыми стимулирующими свойствами (меклофеноксат, пиритинол, бемитил, пирацетам) применяют при астенодепрессивных и астеноапатических состояниях, некоторых депрессиях органического происхождения.

Сбалансированный спектр действия гопантеновой кислоты обусловливает более широкие показания к её применению, включая неврозоподобные и диссомнические расстройства.

В неврологической практике доказана эффективность ноотропов при мигренях, невралгиях и других болевых синдромах, в офтальмологии — у больных с первичной открытоугольной глаукомой (натрия оксибат).

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость.

Режим дозирования и применение

В психиатрической практике церебропротекторы обычно назначают в виде курса лечения (1–3 мес) в следующих дозах (г/сут): аминалон — 1,5–3,0, меклофеноксат — 0,3–1,0, пикамилон — 0,1–0,2, пиритинол — 0,3–0,5, бемитил — 0,5–1,5, гопантеновая кислота — 1,5–3,0, фенибут — 0,5–1,5, пирацетам — 2,4–8,0. При острых органических психозах и коматозных состояниях пирацетам назначают в дозе до 20–30 г/сут, включая парентеральное и особенно внутривенное капельное введение.

При острой патологии (инсульты, коматозные состояния) фармакологический эффект пирацетама проявляется прежде всего в пробуждающем воздействии, при этом на некоторое время может восстанавливаться ясное сознание, уменьшается неврологическая симптоматика. К сожалению, в большинстве случаев эффект носит временный и истощающий характер. При лечении препаратами этой группы хронической патологии (резидуальная органическая недостаточность ЦНС, психоорганический синдром) редуцируются астенические, эпилептиформные расстройства, уменьшаются нарушения памяти и др. Ноотропное действие препаратов обнаруживают также и у здоровых лиц, причём прежде всего речь идёт об усилении активности и повышении эффективности высших интегративных (корковых) функций мозга, т.е. повышении умственной работоспособности.

Необходимо учитывать, что ноотропное действие не ограничивается только повышением интеллектуально-мнестических возможностей; оно также связано с психостимулирующим (усилением побуждений) и антиастеническим (поддержанием концентрации внимания) действиями. Адаптогенный эффект частично реализуется посредством вегето-стабилизирующего, антипаркинсонического и транквилизирующего эффектов. Многие из перечисленных

воздействий присущи другим классам психотропных средств, но их совокупность характерна только для нейрометаболических стимуляторов.

Большинство препаратов в той или иной степени обладает психостимулирующими свойствами. В наибольшей мере они выражены у меклофеноксата, пиритинола и бемитила. Лишь фенибут, пикамилон, гопантеновая кислота имеют отчётливое транквилизирующее (седативное) действие, что позволяет их назначать в вечернее время при органических нарушениях с гиперстеническими чертами, а также сильно возбудимым пациентам с интеллектуальной недостаточностью. Гопантеновая кислота и пикамилон обладают противосудорожной активностью, поэтому их назначают больным эпилепсией. Кроме того, гопантеновая кислота, пикамилон и фенибут оказывают антипаркинсоническое и антидискинетическое действия, что особенно важно при лечении больных нейролептиками.

Ноотропные свойства обнаружены у отечественного транквилизатора мебикара, а также у димефосфона, мексидола, семакса.

Побочное действие

Нейрометаболические стимуляторы, как правило, хорошо переносятся. В некоторых случаях (у пожилых лиц) при применении средств с психостимулирующей активностью (меклофеноксат, пиритинол, бемитил, пирацетам) могут развиваться транзиторные явления гиперстимуляции в виде тревожности, раздражительности и нарушений сна. При быстром внутривенном введении натрия оксибата возможно появление двигательного возбуждения, судорожного синдрома, а при длительном применении — гипокалиемии.

НОРМОТИМИКИ (ТИМОИЗОЛЕПТИКИ)

Нормотимики (тимоизолептики) — ЛС, способные уменьшать циркулярные расстройства аффективной сферы (колебания настроения), а при профилактическом применении предотвращать развитие депрессивной и маниакальной симптоматики.

К препаратам нормотимического действия относят следующие:

- соли лития (карбонат, глюконат, хлорид, цитрат, оксибат, пролонгированные препараты лития);
- производные карбазепина (карбамазепин);

• вальпроевую кислоту (натриевая, кальциевая, магниевая соли);
• блокаторы кальциевых каналов: верапамил, нифедипин, дилтиазем.

Фармакодинамика

Нормотимический эффект этой группы препаратов связывают с активацией ГАМК-ергической передачи. Высокие дозы карбамазепина и вальпроевой кислоты подобно солям лития снижают метаболизм ГАМК путём ингибирования ГАМК трансаминазы в гиппокампе, базальных ганглиях и коре головного мозга. Дофаминергическое действие связано отчасти с тем, что ГАМК — пресинаптический модулятор дофаминергических нейронов. Нормотимики повышают активность холинергической системы. Некоторые препараты влияют на транспорт Na^+ через мембраны центральных нейронов. Центральное действие нормотимиков связано также с подавлением активации аденилатциклазы, влиянием на бензодиазепиновые и опиатные рецепторы. Подобным многообразием механизмов действия можно объяснить широкий спектр показаний к применению солей лития и противосудорожных препаратов с нормотимической активностью.

Нормотимические препараты вызывают отчётливый антиманиакальный эффект, антидепрессивное действие при лечебном и в меньшей степени при профилактическом применении выражено значительно слабее. По некоторым данным все они оказывают регулирующее влияние на биологические ритмы в целом, в том числе на циркадианный, что, в частности, проявляется нормализацией цикла сон-бодрствование при его нарушении.

Фармакокинетика

Независимо от пути введения соли лития в организме быстро диссоциируют и циркулируют в виде ионов. Ионы лития легко всасываются из ЖКТ, C_{max} в крови при пероральном приёме лития карбоната отмечают через 1–3 ч. Ионы лития не связываются с белками, быстро распределяются в тканях организма. Быстрее всего ионы лития проникают в почки, медленнее всего — в мозговую ткань. В СМЖ содержится в среднем в 2 раза меньше лития, чем в плазме крови. 95% дозы лития выводится почками. Хотя для полного выведения из организма необходимо 10–14 дней, половина дозы элиминируется через сутки. Выведение лития происходит пропорционально его кон-

центрации в плазме крови, при этом 4/5 части фильтруемых через клубочки ионов лития реабсорбируется вместе с ионами натрия и водой в проксимальных извитых канальцах. В дистальных извитых канальцах ионы лития практически не реабсорбируются. Поэтому почечный клиренс лития весьма постоянен и составляет около 1/5 части уровня его клубочковой фильтрации. При отрицательном балансе ионов натрия и воды увеличивается и реабсорбция лития. Кроме того, литий обладает собственным диуретическим (салуретическим) действием.

Карбамазепин медленно всасывается из ЖКТ, и пик его концентрации в крови отмечают только через 4–10 ч после приёма. $T_{1/2}$ карбамазепина колеблется от 36 до 15 ч (после повторного приёма). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет около 25–60% содержания препарата в плазме крови.

Показатели фармакокинетики лития карбоната, карбамазепина и вальпроевой кислоты (натриевой соли) представлены в табл. 28-15.

Таблица 28-15. Некоторые фармакокинетические параметры лития карбоната, карбамазепина и вальпроевой кислоты

Параметры	МНН		
	лития карбонат	карбамазепин	вальпроевая кислота
1	2	3	4
Наиболее частый интервал среднесуточных доз, г	0,6–1,2	0,4–1,0	0,6–1,4
Оптимальный интервал терапевтической концентрации в плазме крови	0,5–0,8 ммоль/л	6–8 мкг/мл	50–100 мкг/мл
Зависимость между концентрацией препарата в крови и эффектом профилактической терапии	++ (чёткая, прямая)	? (сомнительная)	+ (непрямая, менее очевидна по сравнению с лития карбонатом)
Токсическая концентрация	1,5 ммоль/л	18 мкг/мл	200 мкг/мл
Аутоиндукция печёночных ферментов (возможность спонтанного снижения	–	+	–

Окончание табл. 28-15

1	2	3	4
концентрации препарата в крови с необходимостью корректировки дозы)			
Максимальная концентрация в крови при пероральном приёме	Через 1–3 ч	Через 4–10 ч	Через 1–4 ч
Связывание с белками крови, %	0	75	90
$T_{1/2}$	8–41 ч (в среднем 24 ч)	30–40 ч (8–17 ч при длительном применении вследствие ферментативной аутоиндукции)	8–17 ч
Достижение стабильной фазы концентрации в плазме крови	Через 2–6 дней (не меняется при длительном приёме)	Через 7–10 дней сначала и через 3–5 дней при изменении дозы после длительного приёма	Через 2 дня (не меняется при длительном приёме)
Основные пути выведения из организма	80–90% почками в неизменённом виде	2% почками и кишечником в неизменённом виде, метаболизируется в печени путём гидроксилирования и последующей конъюгации с глюкуроновой кислотой	3% почками и кишечником в неизменённом виде, остальное метаболизируется в печени путём конъюгации с глюкуроновой кислотой

Показания

С профилактической целью применяют при фазно протекающих аффективных нарушениях (психотических расстройствах настроения).

Противопоказания

Противопоказания к применению лития карбоната, карбамазепина и вальпроевой кислоты представлены в табл. 28-16.

Таблица 28-16. Противопоказания к применению лития карбоната, карбамазепина и вальпроевой кислоты

Противопоказания	Лития карбонат	Карбамазепин	Вальпроевая кислота
1	2	3	4
Абсолютные противопоказания	Заболевания почек со снижением их функций (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.)	АВ-блокада и другие нарушения сердечного ритма. Непереносимость карбамазепина или трициклических антидепрессантов. Сочетание с ингибиторами МАО или применение ранее чем через 2 нед после их отмены. Тяжёлые заболевания печени со снижением её функций	Аллергическая гиперчувствительность к препаратам вальпроевой кислоты. Тяжёлые заболевания печени со снижением её функций (острые и хронические гепатиты и др.). Геморрагический синдром
Относительные противопоказания	Эу- и гипотиреоидный зоб, микседема. Бессолевая диета. Помутнение хрусталика (катаракта). Заболевания, сопровождающиеся остеопорозом. Заболевания, протекающие с высокой температурой тела и обильным потоотделением. I триместр беременности и период лактации (50% содержания препаратов в	Повышение внутриглазного давления (глаукома). Аденома предстательной железы (задержка мочи). Сердечно-сосудистая недостаточность. Почечная и печёночная недостаточность. Пожилой возраст. Заболевания крови, сопровождающиеся угнетением лейкопоэза.	Сердечно-сосудистая недостаточность. Почечная и печёночная недостаточность. Заболевания крови (особенно сопровождающиеся тромбоцитопенией). I триместр беременности и период лактации (1–10% содержания препаратов в крови проникает в молоко, поэтому в этих случаях

Окончание табл. 28-16

1	2	2	2
	крови проникает в молоко)	I триместр беременности и период лактации (30–60% содержания препаратов в крови проникает в молоко)	предпочтительна натриевая соль)
Предосторожности	Контроль за функциями щитовидной железы 1 раз в 6 мес. Общий анализ крови 1 раз в 6 мес. Контроль за функциями почек (анализ мочи, определение концентрационной способности почек, клиренса креатинина, электролитов, азота, мочевины в крови) 1 раз в 6 мес. Обследование окулистом (выявление помутнения хрусталика) 1 раз в год. Содержание электролитов в крови 1 раз в 6 мес	Запрет на вождение автомобиля и управление различными механизмами. Контроль форменных элементов крови 1 раз в месяц (еженедельно в первый месяц лечения). Контроль за функциями печени 1 раз в 6 мес. Анализ мочи 1 раз в год. ЭКГ 1 раз в 6 мес. Содержание электролитов в крови 1 раз в 6 мес	Определение форменных элементов крови и свёртываемости крови 1 раз в 6 мес. Контроль за функциями поджелудочной железы 1 раз в 6 мес. Обследование желудка 1 раз в год. Контроль за функциями печени 1 раз в 6 мес (в первый месяц лечения допускается транзиторное повышение активности трансаминаз). Анализ мочи 1 раз в год (может давать ложноположительную реакцию на ацетон)
На что в анамнезе обратить особое внимание	Воспалительные заболевания почек. Нарушение функций щитовидной железы	Кожные аллергические реакции. Гепатиты. Угнетение кроветворения. Нарушения сердечного ритма	Аллергические гепатиты. Нарушение системы свёртывания крови

Режим дозирования и особенности применения

• Лечебное действие солей лития обусловлено постоянным присутствием определённого количества лития в организме. Однократный приём препарата не оказывает терапевтического действия, поэтому необходимо поддержание постоянной концентрации лития в крови. Для эффективной терапии солями лития большое значение имеет правильный подбор дозы, рассчитываемой таким образом, чтобы концентрация лития в плазме крови была не ниже 0,5 и не выше 1,2 ммоль/л (при более низких концентрациях как лечебное, так и профилактическое действие лития, как правило, не проявляется, а при более высоких могут появляться начальные симптомы литиевой интоксикации). Оптимальный интервал концентрации для достижения антиманиакального эффекта составляет 0,8–1,2 ммоль/л, для профилактического — 0,4–0,8 ммоль/л. Концентрацию лития определяют через 8–12 ч после приёма последней дозы препарата, чаще утром натощак. Пациентам пожилого возраста в связи со снижением уровня клубочковой фильтрации для поддержания адекватной концентрации лития необходимы значительно меньшие дозы, чем молодым. Например, больному в возрасте 65 лет следует назначить дозу в среднем на 34% меньшую, чем больному в возрасте 25 лет.

– В настоящее время наиболее распространено применение лития карбоната. Лечение маниакальных состояний рекомендуют начинать с 900 мг/сут в 3 приёма, постепенно повышая дозу за 4–5 дней до 1500–2100 мг/сут. В первую неделю, особенно при быстром увеличении дозы, концентрацию лития в крови желательно определять двукратно. При отсутствии побочных явлений и концентрации лития в плазме не более 1,2 ммоль/л дозу препарата под контролем его содержания в крови продолжают увеличивать до достижения отчётливого терапевтического эффекта. После купирования основных симптомов маниакального состояния (к концу 2–3-й недели) дозу препарата постепенно снижают и поддерживают концентрацию лития в крови на уровне 0,5–0,8 ммоль/л. При установлении постоянной дозы определение содержания лития в крови можно проводить 1 раз в месяц.

– Профилактическую терапию карбонатом лития начинают с минимальных суточных доз (300–600 мг). Через неделю определяют концентрацию лития в плазме крови. Если она не достигает оптимального уровня (0,6 ммоль/л), дозу повышают на 300 мг и

через неделю вновь определяют концентрацию. Постепенно повышая таким образом дозу, подбирают режим дозирования, обеспечивающий концентрацию лития в плазме крови 0,4–0,6 ммоль/л. Обычно профилактическая доза составляет 900–1200 мг/сут в 3 приёма. Далее концентрацию лития в крови определяют сначала не реже одного раза в 2 мес, в последующем — 1 раз в 4–6 мес. При изменении дозы лития концентрацию вновь необходимо проверить через неделю.

– Несколько облегчает проведение профилактической терапии применение пролонгированных форм лития карбоната (например, микалит, контемнол), которые можно принимать 1 раз в сутки.

- Карбамазепин назначают в таблетках по 200 мг или в виде ретардированных форм (например, тегретол ЦР, финпепсин ретард) по 200 и 400 мг в таблетках, постепенно всасывающихся в течение 24 ч и обеспечивающих более постоянную концентрацию в плазме крови в течение суток. Увеличение дозы карбамазепина проводят постепенно: от 1–2 таблеток в первую неделю с последующим увеличением на 1 таблетку в неделю. Замедленный темп увеличения дозы карбамазепина связан с возникновением в первые дни лечения или при резком повышении дозы временных побочных явлений в виде тошноты, сонливости, вялости, мышечной слабости, диплопии, дизартрии, головокружения, атаксических нарушений походки и координации движений. При медленном темпе повышения доз подобных явлений обычно не наблюдают. В случае их возникновения необходимо уменьшить дозу на 1–2 таблетки в сутки. Через 2–3 нед лечения при отсутствии побочных явлений дозу увеличивают, так как содержание препарата в крови может снижаться на 20–30% вследствие аутоиндукции биотрансформации карбамазепина печёночными ферментами. Однако не выявлена прямая связь между содержанием карбамазепина в крови и его эффективностью. Большую прогностическую ценность имеет определение концентрации в крови метаболитов карбамазепина, в частности 10,11-карбамазепинэпоксида.
- Вальпроевая кислота раздражает слизистую оболочку желудка, поэтому препарат назначают после еды в минимальных дозах (150–300 мг) с последующим постепенным увеличением дозы 1 раз в 2–3 дня. Медленный темп повышения дозы необходим для предотвращения развития диспептических расстройств и тремора. Эффективная профилактическая доза обычно составляет 600–1400 мг/сут, реже необходимо применение более высоких доз (до 1800 мг/сут).

Терапевтическая концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови составляет 50–100 мкг/мл. У препарата доказана связь между выраженностью эффекта и содержанием препарата в плазме крови, поэтому для более эффективного контроля безопасности его применения необходимо проведение фармакокинетического мониторинга.

- Блокаторы кальциевых каналов, как и другие нормотимики, обладают антиманиакальными свойствами, в большей степени выраженными у нифедипина. С профилактической целью блокаторы кальциевых каналов применяют в основном при неэффективности или непереносимости других нормотимических препаратов. При длительном применении желательно контролировать содержание кальция в плазме крови. Верапамил у некоторых пациентов может приводить к усилению выраженности тревоги и депрессивной симптоматики.

Классическая модель клинического применения нормотимиков — маниакально-депрессивный психоз (при профилактическом применении в 70–90% случаев предупреждают развитие как маниакальных, так и депрессивных фаз). ЛС этой группы оказывают антиманиакальное действие, поэтому их можно применять в маниакальной фазе, чаще в сочетании с нейролептиками. Наиболее быстрый антиманиакальный эффект вызывает вальпроевая кислота (эффект развивается через 5–7 дней от начала лечения), затем карбамазепин (7–14 дней) и лития карбонат (10–14 дней). При лечении препараты назначают в дозах в 1,5–2 раза выше средних профилактических. Карбамазепин оказывает также антидепрессивное действие, что позволяет применять его при развитии депрессии. Однако он по активности существенно уступает трициклическим антидепрессантам, поэтому при тяжёлых депрессивных состояниях необходимо проведение комбинированной терапии.

Побочные эффекты

Принято выделять побочные эффекты, возникающие в период адаптации к препарату и развивающиеся, как правило, в течение первого месяца лечения, и побочные явления, возникающие на поздних этапах терапии, т.е. при длительном профилактическом приёме. Ранние побочные явления обычно исчезают в процессе лечения, поэтому при их возникновении препарат не отменяют. При необходимости коррекции ранних побочных эффектов достаточно изменить

кратность приёма суточной дозы, назначить ретардированные лекарственные формы или временно снизить дозу.

Побочные явления нормотимических ЛС представлены в табл. 28-17.

Таблица 28-17. Побочные эффекты нормотимических лекарственных средств

Побочные эффекты	Лития карбонат	Карбамазепин	Вальпроевая кислота
Ранние (адаптационные)	Жажда, частое мочеиспускание, тремор, тошнота, слабость, вялость, лёгкая заторможенность, снижение полового влечения, металлический привкус во рту, боли в животе, изжога, неустойчивый стул	Сонливость, нарушение аккомодации глаз, заторможённость, атаксия, головокружение, тремор, снижение аппетита, тошнота, сухость во рту, нарушения менструального цикла	Тошнота, изжога, горечь во рту, искажение вкуса, боли в животе, увеличение массы тела, тремор, алопеция, нарушения менструального цикла
Поздние (отдалённые)	Стойкий тремор, дизартрия, мышечная слабость, вялость, увеличение массы тела, явления несахарного мочеизнурения, реже отёки и симптомы почечной недостаточности, жалобы на снижение памяти и концентрации внимания, снижение полового влечения, диарея или запоры, снижение функций щитовидной железы (микседема), нарушения сердечного ритма, дерматит, обострения акне, псориаза, феномен «автоматизма существования», алопеция, множественный кариес, нейтрофилия, эритроцитоз	Тошнота, сухость во рту, повышенное потоотделение, мышечные и головные боли, снижение половой функции, печёночные жалобы (аллергический гепатит), аллергический дерматит, повышенная чувствительность к ультрафиолетовому облучению, лейкопения	Повышение активности печёночных ферментов, идиосинкразический гепатит, потеря аппетита, алопеция, боли в животе, тошнота, диарея, увеличение массы тела, тремор, панкреатит, тромбоцитопения (увеличение времени свёртывания крови)

Некоторые из указанных в таблице ранних побочных явлений могут принимать затяжной характер. Отравление литием обычно наступает при его концентрации в плазме крови более 2,0 ммоль/л, хотя у некоторых пациентов симптомы интоксикации могут появиться и при более низких концентрациях лития.

В процессе профилактической терапии лития карбонатом существенно чаще (по сравнению с противосудорожными препаратами) возникают слабость, вялость, быстрая утомляемость, тремор, симптомы несахарного мочеизнурения, повышение аппетита и увеличение массы тела, а также снижение полового влечения, жалобы на ухудшение памяти, интеллектуальных возможностей, способности к концентрации внимания и другие расстройства.

Почти у 50% больных отмечают характерный тремор: неритмичное медленное крупноразмашистое дрожание пальцев рук, языка, век, а также нарушение почерка, не носящее характера микрографии. Противопаркинсонические средства в этих случаях неэффективны. Необходимо либо снизить дозу лития, либо назначить β-адреноблокаторы, снимающие тремор почти у 50% пациентов или уменьшающие его выраженность.

Часто наблюдают функциональные почечные расстройства, характеризующиеся симптомами несахарного диабета, например жаждой, полиурией (иногда больные выпивают до 5–10 л жидкости в сутки), никтурией; иногда развивается энурез. Некоторые пациенты жалуются на отёки голеней и стоп, реже лица; в большинстве случаев отёки носят временный характер. Непосредственная причина развития несахарного диабета — прямое снижение чувствительности клеток дистальных канальцев почек к действию АДГ, а также угнетение литием синтеза последнего.

При длительном применении лития иногда возникает интерстициальный нефрит, проявляющийся фиброзом и первичным воспалением интерстициальной ткани.

Довольно часто отмечают увеличение массы тела. В некоторых случаях возможно развитие стойкой диареи. Реже у пациентов наблюдают кожные проявления, аллергические дерматиты, экземы, снижение либидо, импотенцию, ухудшение памяти, потерю аппетита, облысение, а также развитие множественного кариеса вследствие разрушения зубной эмали. Иногда возможно развитие гипотиреоидного зоба (увеличение щитовидной железы, понижение её функций, микседематозность и другие явления гипотиреоза). Возможны расстройства сердечного ритма (экстрасис-

толии, частичные блокады), депрессия сегмента $S–T$ и инверсия зубца T на ЭКГ.

При применении карбамазепина развиваются нарушения аккомодации глаз (диплопия), атаксия, головные боли. При применении вальпроевой кислоты возникают диспептические расстройства: потеря аппетита, тошнота, горечь во рту. Эти явления возникают обычно на ранних этапах терапии и исчезают после снижения дозы или замедления темпов её повышения. Иногда при длительном приёме вальпроевой кислоты развиваются алопеция и увеличение массы тела.

Из более редких побочных эффектов следует отметить возможность развития при назначении карбамазепина лейкопении и аллергических кожных реакций, сопровождающихся мучительным зудом, а также тромбоцитопении, тремора и атаксии при использовании вальпроевой кислоты. В литературе имеются указания на возможность возникновения при приёме карбамазепина и вальпроевой кислоты агранулоцитоза, гепатита и нарушений сердечного ритма. В этих случаях терапию рекомендуют немедленно прекратить.

Лекарственное взаимодействие

При необходимости все нормотимические препараты можно сочетать с другими психотропными средствами — нейролептиками, антидепрессантами или транквилизаторами. При этом в редких случаях могут возникать нежелательные лекарственные взаимодействия, чего можно избежать применением более низких доз нормотимиков. В частности, соли лития могут усиливать серотонинергическое действие антидепрессантов (особенно селективных) и вызывать характерные желудочно-кишечные и неврологические побочные явления. Карбамазепин и вальпроевая кислота — сильнейшие индукторы активности печёночных ферментов, способные влиять на метаболизм многих ЛС, снижая их эффективность или повышая риск развития токсических явлений.

Необходимо исключить совместное применение ингибиторов МАО с карбамазепином или солей лития с диуретиками (кроме осмотических и ингибиторов карбоангидразы). Блокаторы медленных кальциевых каналов на 30–50% могут увеличивать содержание карбамазепина в плазме крови. Практически такой же эффект оказывают антибиотики-макролиды, изониазид. Карбамазепин усиливает метаболизм глюкокортикоидов и поэтому может давать ложноположительную реакцию на дексаметазоновый тест.

Карбамазепин снижает эффективность пероральных контрацептивов, уменьшает концентрацию в крови теофиллина, непрямых антикоагулянтов, противосудорожных препаратов (включая вальпроевую кислоту и фенитоин). Карбамазепин усиливает метаболизм имипрамина. Вследствие лекарственного взаимодействия может увеличиваться риск развития токсических проявлений или непредвиденных парадоксальных реакций (например, при сочетании карбамазепина с флуоксетином или средствами для наркоза). Следует избегать сочетанного применения блокаторов кальциевых каналов с солями лития вследствие опасного усиления побочных эффектов (тошнота, атаксия, мышечные подёргивания и другие токсические явления). Кроме того, при совместном применении их с карбамазепином содержание последнего в плазме крови увеличивается, что может приводить к развитию токсических реакций.

Вальпроевая кислота вдвое увеличивает содержание свободной фракции диазепама и некоторых других бензодиазепинов в крови, но не влияет на метаболизм клоназепама. Флуоксетин, хлорпромазин и особенно ацетилсалициловая кислота замедляют метаболизм вальпроевой кислоты и увеличивают содержание свободной фракции в крови. Вальпроевая кислота может снижать метаболизм других противосудорожных препаратов (этосуксимида, фенитоина), но удлиняет $T_{1/2}$ фенобарбитала. Последний, однако, способен уменьшать концентрацию вальпроевой кислоты в крови.

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства — ЛС, вызывающие сон или облегчающие его наступление. Снотворные средства выделены в отдельную группу, однако снотворным эффектом обладают ЛС многих классов.

Все снотворные средства укорачивают длительность засыпания (латентный период сна) и удлиняют продолжительность сна, но поразному влияют на соотношение фаз парадоксального и медленноволнового сна. Препараты, оказывающие минимальное воздействие на основные фазы сна, наиболее предпочтительны при лечении бессонницы. Классификация снотворных средств и препаратов со снотворным эффектом по длительности действия приведена в табл. 28-18.

- Барбитураты оказывают быстрый снотворный эффект даже в тяжёлых случаях бессонницы, но существенно нарушают физиологическую структуру сна, укорачивая парадоксальную фазу. Основной

Таблица 28-18. Классификация по длительности действия снотворных средств и препаратов со снотворной активностью

Химическая группа или класс препаратов	МНН		
	короткого действия (1–5 ч)	средней продолжительности действия (5–8 ч)	длительного действия (более 8 ч)
Барбитураты			Фенобарбитал, амобарбитал, барбитал
Бензодиазепины	Триазолам, мидазолам	Темазепам	Флунитразепам, эстазолам, нитразепам, диазепам
Циклопирролоны	Зопиклон		
Имидазопиридины	Золпидем		
Производные глицерола			Мепробамат
Альдегиды		Хлоралгидрат	
Седативные нейролептики			Хлорпромазин, клозапин, хлорпротиксен, промазин, левомепромазин, тиоридазин
Седативные антидепрессанты		Пипофезин, бензоклидин	Амитриптилин, флуацизин,
Антигистаминные препараты			Дифенгидрамин, гидроксизин, доксиламин, прометазин
Бромуреиды			Бромизовал
Тиазоловые производные	Клометиазол		

механизм снотворного, противосудорожного и седативного влияний барбитуратов — аллостерическое взаимодействие с участком ГАМК-рецепторного комплекса, что приводит к повышению чувствительности ГАМК-рецептора к медиатору и увеличению продолжительности активированного состояния хлорных каналов, связанных с этим рецепторным комплексом. В результате возникает, например, угнетение стимулирующего влияния ретикулярной формации стволовой части головного мозга на его кору.

- В качестве снотворных препаратов наиболее широко применяют бензодиазепиновые производные. В отличие от барбитуратов, они в меньшей степени нарушают нормальную структуру сна, значительно менее опасны в отношении формирования зависимости, не вызывают выраженных побочных эффектов.
- Зопиклон и золпидем — представители новых классов химических соединений. Золпидем избирательно взаимодействует с бензодиазепиновыми ω_1-рецепторами, что облегчает ГАМК-ергическую передачу. Зопиклон непосредственно связывается с хлорным ионофором, регулируемым ГАМК. Увеличение поступления ионов хлора в клетку вызывает гиперполяризацию мембраны и, соответственно, сильное торможение нейрона. В отличие от бензодиазепинов новые препараты связываются только с центральными бензодиазепиновыми рецепторами и не обладают сродством к периферическим. Зопиклон в отличие от бензодиазепинов не влияет на длительность парадоксальной фазы сна, необходимой для восстановления психических функций, памяти, способности к обучению, и несколько удлиняет медленноволновую фазу, важную для физического восстановления. Золпидем в меньшей степени увеличивает длительность медленноволнового сна, но более часто, особенно при длительном применении, удлиняет парадоксальную фазу сна.
- Подобно барбитуратам, мепробамат также угнетает парадоксальную фазу сна, к нему развивается зависимость.
- Клометиазол и хлоралгидрат обладают очень быстрым снотворным эффектом и практически не нарушают структуру сна, но клометиазол относят к препаратам, обладающим выраженной способностью вызывать лекарственную зависимость.
- Бромуреиды в последние годы используют редко. Они быстро всасываются, но обладают крайне замедленным метаболизмом, что часто служит причиной развития кумуляции и «бромизма» (кожные воспалительные заболевания, конъюнктивит, атаксия, пурпура, агранулоцитоз, тромбоцитопения, депрессия или делирий).
- В качестве снотворных до сих пор нередко используют некоторые антигистаминные средства: дифенгидрамин, гидроксизин, доксиламин, прометазин. Они вызывают угнетение парадоксальной фазы сна, сильное «последействие» (головные боли, сонливость по утрам) и обладают холиноблокирующими свойствами. Наиболее важным преимуществом антигистаминных препаратов считают

отсутствие формирования зависимости даже при длительном применении.

- В «большой» психиатрии при психотических состояниях для коррекции нарушений сна в зависимости от ведущего синдрома применяют седативные нейролептики или седативные антидепрессанты.

Сравнительное влияние снотворных средств на стадии сна представлено в табл. 28-19.

Таблица 28-19. Сравнительное влияние снотворных средств на стадии сна

Стадии сна	Барбитураты	Бензодиазепины	Зопиклон	Золпидем
Период засыпания	↓	↓	↓	↓
I стадия сна	↓	↓	↓	↓
II стадия сна	↑	↑	–	–
III и IV стадии сна	↓	↓	↑	–
Парадоксальный сон	↓	–	↓	–

Примечание. ↓ — укорочение; ↑ — удлинение; (–) — не оказывает влияния.

Фармакокинетика

- Барбитураты быстро всасываются, хорошо растворяются в жирах, частично связываются с альбуминами плазмы крови, легко проникают через тканевые барьеры, в том числе и плацентарный, в небольшом количестве секретируются с грудным молоком. Барбитураты — мощные индукторы цитохрома P450, стимулируют микросомальное окисление, повышают активность таких ферментов, как синтетаза дельта-аминолевулиновой кислоты, печёночная глюкуронил трансфераза и связывающий билирубин Y-протеин. Индукцию микросомальных ферментов после введения барбитуратов отмечают через 10 ч, скорость ферментативных реакций возрастает в несколько раз. Поэтому барбитураты могут снижать клиническую эффективность непрямых антикоагулянтов, хинидина, хлорпромазина, фенилбутазона, стероидных гормонов, трициклических антидепрессантов, пероральных контрацептивов, а также некоторых антибиотиков и сульфаниламидов. При регулярном приёме барбитуратов признаки кумуляции отмечают на 4–5-й день, поэтому при

лечении ими необходимо делать перерывы на 1–2 дня. К барбитуратам постепенно развивается толерантность. При нарушении функций почек и печени вероятность кумуляции барбитуратов повышается.

- Из короткодействующих производных бензодиазепина триазолам вызывает наибольшее количество побочных явлений (усиление тревоги, агрессивности, психотической симптоматики, антероградную амнезию, нарушения памяти, рецидив бессонницы после отмены препарата), а темазепам достаточно медленно всасывается, что затрудняет его использование при нарушении засыпания.
- Зопиклон и золпидем быстро всасываются из ЖКТ. Их пиковые концентрации в плазме крови отмечают через 1,5–2 ч, снотворное действие развивается в пределах 30 мин после приёма. Биодоступность зопиклона равна 80%, что позволяет предположить отсутствие у него эффекта первого прохождения через печень. Биодоступность золпидема составляет 66%. Распределение препаратов по органам и тканям происходит довольно быстро. Препараты не образуют активных метаболитов. $T_{1/2}$ зопиклона составляет 3,5–6 ч, а золпидема — 1,5–4 ч, поэтому их можно назвать снотворными быстрого и короткого действия. При тяжёлой печёночной недостаточности $T_{1/2}$ золпидема увеличивается и составляет у пациентов с циррозом печени в среднем 11 ч.

Показания

Нарушения сна (затруднённое засыпание, раннее или ночное пробуждение), в том числе вторичные нарушения сна при психических расстройствах.

Противопоказания

Возраст до 15 лет, беременность, лактация, выраженная дыхательная недостаточность, повышенная чувствительность к препаратам.

Режим дозирования и применение

При выборе снотворного ЛС следует учитывать причины и характер нарушений сна, а также фармакокинетические свойства препарата.

Короткодействующий препарат практически не вызывает кумуляции, но может недостаточно увеличивать длительность сна. Время

снотворного действия препаратов со средним и длительным $T_{1/2}$ составляет в среднем 8 ч, однако они вызывают утреннюю сонливость. В отличие от препаратов длительного действия, снотворные короткой и средней длительности действия вызывают более выраженный синдром отмены с рецидивом нарушений сна и обострением дневной тревоги.

В терапевтических дозах барбитураты не влияют на функции почек, однако при их внутривенном введении отмечают уменьшение количества мочи из-за снижения скорости клубочковой фильтрации вследствие как непосредственного их действия на почечные канальцы, так и стимуляции секреции АДГ. Олигурия при остром отравлении барбитуратами связана главным образом с тяжёлой артериальной гипотензией.

В последние годы барбитураты всё реже применяют в качестве снотворных средств, что обусловлено следующими причинами: быстрое формирование сильной зависимости, опасность угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров с развитием комы и смерти при их передозировке, наличие множества противопоказаний к применению (например, алкоголизм, почечная, печёночная или дыхательная недостаточность, порфирия), многочисленные побочные эффекты (дневная сонливость, заторможенность, ощущение пустоты и отсутствия мыслей в голове, ослабление концентрации внимания, атаксия, парадоксальные реакции возбуждения); индукция микросомальных ферментов печени, что уменьшает эффективность многих ЛС (например, непрямых антикоагулянтов, глюкокортикоидов, пероральных антидиабетических и контрацептивных препаратов).

При лечении длительной невротической бессонницы, в которой ведущую роль играют тревожные переживания, хороший результат даёт однократное (на ночь) применение бензодиазепинов с длительным $T_{1/2}$ (например, диазепама, феназепама, флунитразепама, нитразепама, клоразепама). При транзиторных или временных нарушениях сна, связанных, например, с эмоционально-стрессовыми переживаниями, смещением циркадианных ритмов, в ночь перед хирургическими вмешательствами желательно применение снотворных препаратов с коротким (мидазолам, триазолам, зопиклон, золпидем) или средним (темазепам) $T_{1/2}$. Следует избегать длительного применения снотворных средств в связи с возможностью быстрого развития зависимости.

Побочное действие

Побочные эффекты наблюдают чаще при длительном применении снотворных средств. Наиболее часто отмечают остаточные явления или симптомы последействия, характеризующиеся повышенной сонливостью в течение дня, снижением работоспособности, концентрации внимания, ухудшением настроения. Эти симптомы иногда называют поведенческой токсичностью препарата, затрудняющей выполнение работ, требующих концентрации внимания и быстрых реакций. Поведенческая токсичность более выражена у снотворных с длительным $T_{1/2}$. Хлоралгидрат оказывает выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ, имеет очень небольшую широту терапевтического действия, а также часто вызывает кожные аллергические реакции.

Нередко при приёме снотворных средств, преимущественно бензодиазепиновых производных, отмечают нарушения памяти в виде антероградной амнезии. При назначении снотворных средств пациентам пожилого возраста следует учитывать возможность изменения чувствительности к препаратам, а также их фармакокинетических показателей; поэтому терапию начинают с небольших доз (примерно вдвое меньше обычных) с очень постепенным их повышением при тщательном контроле за состоянием больных.

Особенно осторожно снотворные средства следует применять у больных с нарушениями дыхательной функции, при хронических заболеваниях дыхательных путей и синдроме ночного апноэ. Считают, что большинство снотворных препаратов вызывает угнетение дыхательного центра (наименьшим влиянием обладает зопиклон).

Длительное назначение снотворных средств может приводить к развитию толерантности и лекарственной зависимости. Начальные признаки зависимости проявляются в виде невозможности отменить препарат вследствие быстрого рецидива бессонницы. У некоторых больных симптомы зависимости появляются уже через 2–3 нед терапии. Риск развития зависимости можно уменьшить применением прерывистых курсов со сменой препаратов, а также тщательным наблюдением за больным и постоянным контролем принимаемой дозы.

По сравнению с наиболее распространёнными снотворными препаратами (нитразепамом, триазоламом) зопиклон и золпидем оказывают более физиологичное действие. Они не обладают миоре-

лаксирующим, противосудорожным и остаточным снотворным или седативным действием, не влияют на дневное функционирование пациента и имеют более низкую вероятность формирования зависимости и развития толерантности. Препараты хорошо переносятся. У отдельных пациентов зопиклон может вызывать ощущение горечи или сухости во рту, а золпидем — лёгкие нарушения памяти и психомоторной координации.

Лекарственное взаимодействие

Следует учитывать, что снотворные средства взаимодействуют со множеством ЛС, влияя на их фармакокинетику и/или фармакодинамику. Например, они потенцируют действие ЛС и веществ, угнетающих ЦНС (в частности, алкоголя).

ГЛАВА 29

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Лекарственными растениями называют виды растений, содержащие БАВ, оказывающие лечебный эффект на организм человека и животных и используемые для заготовки лекарственного сырья. В настоящее время на земном шаре в качестве лекарственных растений используют около 21000 видов. Растения, разрешённые к применению уполномоченными организациями, называют официнальными. Основные официнальные растения включают в Государственные фармакопеи и называют фармакопейными.

Фармакопейные лекарственные растения в России используют в следующих целях:

- в качестве сырья для получения чистых активных веществ, синтез которых пока неосуществим или экономически не выгоден;
- для получения галеновых препаратов;
- для приготовления чайных сборов (применяют в виде отвара или настоя);
- как сырьё для улучшения качества пищевых изделий, обогащения их витаминами, микроэлементами, аминокислотами, ферментами и другими веществами;
- в качестве моделей для синтеза новых более эффективных лекарственных веществ;
- для поиска новых видов растений, обладающих лечебным эффектом.

Биологически (фармакологически) активные вещества лекарственных растений

В данной главе представлены характеристики некоторых наиболее изученных и часто используемых на практике БАВ лекарственных растений.

Слизи — смесь гетеро- и гомополисахаридов. Образуются в результате нормального слизистого перерождения клеточных стенок или

клеточного содержимого. В значительных количествах слизь содержится в корнях алтея, листьях подорожника большого, мать-и-мачехи, семенах льна, цветках коровяка, слоевищах ламинарии японской и некоторых других растениях. Слизи оказывают обволакивающее и мягчительное действие, их применяют для уменьшения раздражающего действия на слизистые оболочки, например пищевода, желудка, тонкой кишки, различных веществ, а также при отравлениях. При приёме внутрь слизи могут замедлить всасывание других БАВ растения или иных ЛС.

Терпеноиды наиболее часто являются компонентом эфирных масел. Их подразделяют на следующие подклассы: изопрен (широко распространён в природе), монотерпены (входят в состав эфирных масел), сесквитерпены (горечи), дитерпены (смолы и бальзамы, также входят в состав эфирных масел), тритерпены (в растениях распространены повсеместно), тетратерпены (включают каротины), политерпены (каучук, гутта, используемые для производства лейкопластырей, горчичников, изделий медико-фармацевтической практики).

- Моноциклические монотерпеноиды — циклические соединения, преимущественно производные метилизопропилциклогексана. К ним относят углеводороды (лимонен, фелландрен, терпинен), кислородсодержащие соединения (спирты — терпинеол, ментол; кетоны — ментон, карвон; оксиды — цинеол). Эти соединения в больших количествах содержатся в листьях мяты перечной, шалфея и эвкалипта прутовидного, плодах укропа пахучего и тмина, шишках ели европейской. Листья мяты в виде настоя применяют как спазмолитическое, желчегонное, противорвотное средство. Настойка листьев мяты оказывает и аналгезирующее действие. Ментол как обезболивающее (отвлекающее) средство входит в состав многих мазей, косметических спиртовых растворов. Настой листьев шалфея, содержащий терпены (цинеол, пинен, камфору, туйон, сальвен), обладает вяжущим противовоспалительным свойством, его применяют для полосканий полости рта, глотки. Препараты из листьев эвкалипта обладают дезинфицирующими свойствами, их используют в виде влажных ингаляций, полосканий, а также как отвлекающее средство при радикулитах, артралгиях. Масло пихты содержит борнилацетат, борнеол, камфен; применяют как раздражающее и отвлекающее средство. Плоды укропа оказывают ветрогонное действие, их используют при метеоризме, синдроме раздражённой кишки.
- Бициклические монотерпеноиды — соединения с двумя конденсированными неароматическими кольцами и одной этиленовой свя-

зью. Бициклические монотерпеноиды преобладают в эфирном масле корневищ и корней валерианы, плодов можжевельника, цветков пижмы, камфорном дереве (камфорный лавр), пихте сибирской и др. Хорошо известны такие терпеноиды валерианы, как борнилизовалерианат, изовалериановая кислота, борнеол, пинен, сесквитерпеноиды, свободная валериановая кислота, валепотриаты, тритерпеновые гликозиды и др. С ними связано седативное действие препаратов валерианы, что позволяет применять их при многих заболеваниях, сопровождающихся астеническими проявлениями. Бициклические монотерпеноиды плодов можжевельника обусловливают антимикробный эффект при ингаляциях его препаратов или входят в состав ряда мочегонных средств, применяемых при циститах, пиелонефритах.

- Сесквитерпеноиды в эфирно-масличных растениях представлены группой соединений (спирты, альдегиды, кетоны, лактоны и др.). В большом количестве сесквитерпеноиды содержатся в эфирном масле цветков ромашки аптечной и пахучей (хамазулен), в цветках арники (арнифолин), цитварной полыни (артабсин и абсинтин), корневищах и корнях девясила, почках и листьях берёзы, соплодиях хмеля (мирцен), побегах багульника болотного (ледол), корневищах аира, траве и листьях полыни горькой, цветках тысячелистника. Цветки ромашки используют в составе различных желудочных, мягчительных сборов, для получения жидкого экстракта и ротокана. Препараты ромашки, как правило, назначают в качестве противовоспалительных, седативных, спазмолитических средств при заболеваниях желудка и кишечника. Хамазулен и его синтетические аналоги применяют при бронхиальной астме, ревматизме, аллергических заболеваниях, ожогах, экземе.

Ароматические соединения. В эфирных маслах растений из ароматических соединений преобладают фенолы и ароматические спирты. Фенилпропаноиды в значительном количестве содержатся в эфирном масле травы тимьяна обыкновенного, чабреца и душицы, в плодах аниса обыкновенного и фенхеля, коричнике цейлонском и китайском, гвоздичном дереве, бадьяне, душистом перце, шафране и др.

Горечи — вещества преимущественно растительного происхождения, возбуждающие аппетит и улучшающие пищеварение в ЖКТ. Горечи раздражают вкусовые рецепторы, что приводит к рефлекторному усилению секреции слюны, желудочного, панкреатического и кишечного соков, стимуляции перистальтики кишечника. По химической структуре большинство горечей относят к терпеноидам (моно-,

сескви-, ди- и тритерпеноидам). Растения и сырьё, содержащие горечи, подразделяют на две подгруппы: горько-ароматическое, или горько-пряное, сырьё (трава полыни и тысячелистника, корневища аира) и сырьё, содержащее «чистые» горечи (корни горечавки и одуванчика, листья вахты трёхлистной, трава золототысячника). Препараты корневища аира, содержащие моно- и сесквитерпены (α-пинен, камфен и др.), а также гликозид акорин, повышают аппетит, оказывают желчегонное, мочегонное, противомикробное и противовоспалительное действия. Горький вкус полыни обусловлен бициклическими монотерпенами и азуленогенными сесквитерпеновыми лактонами. Препараты полыни назначают для стимуляции аппетита при анорексии, истощении после тяжёлых заболеваний. В народной медицине траву полыни применяли в качестве тонизирующего, возбуждающего средства. Трава тысячелистника входит в состав желчегонных и слабительных лекарственных сборов, обладает и кровоостанавливающими свойствами, поэтому её применяют при маточных и геморроидальных кровотечениях. Препараты из корней одуванчика (содержат стерины, тритерпеновые соединения, гликозиды тараксацин и тараксацерин) применяют в качестве горечи и желчегонного средства, они оказывают также мочегонное действие. Основные действующие вещества листьев вахты трёхлистной — монотерпеноидные горечи логанин, сверозид, менианти́н и другие, стимулируют секрецию желёз органов пищеварения.

Сердечные гликозиды — гетерозиды, агликоны которых представлены стероидами (производными циклопентанпергидрофенантрена). Стероиды содержат C_{17}-ненасыщенное лактонное, пятичленное бутенолидное (карденолиды) или шестичленное кумалиновое (буфадиенолиды) кольцо. Сердечные гликозиды обнаружены в видах растений, относящихся к 13 семействам (ластовневым, кутровым, лютиковым, бобовым, крестоцветным, ландышевым, гиацинтовым, норичниковым и др.).

Наиболее распространённые источники сердечных гликозидов — листья наперстянки, трава ландыша, горицвета весеннего, семена строфанта, трава и семена желтушника раскидистого, корневища и корни кендыря конопле́вого, семена джута, листья олеандра, кора обвойника греческого, корневища с корнями морозника красне́ющего и др.

Сапонины в зависимости от строения агликона подразделяют на стероидные и тритерпеновые. Сапонины обладают широким спектром фармакологического действия: стимулирующее и тонизирующее (женьшень, аралия), противовоспалительное, регулирующее водно-

солевой обмен, противоаллергическое (солодка), отхаркивающее, седативное, мочегонное, слабительное. При передозировке сапонины могут вызвать гемолиз эритроцитов. В качестве сапонинопосного лекарственного растительного сырья наиболее часто используют корни солодки, женьшеня и аралии, траву астрагала шерстистоцветкового, корневища с корнями синюхи, семена конского каштана, листья ортосифона тычиночного и др. Препараты полиспонин (из диоскореи ниппонской) и трибуспонин (из якорцев стелющихся) обладают гиполипидемическим действием. Препараты солодки ликвиритон, флакарбин применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, глицирам — как противовоспалительное средство, глидеринин — при экземах, аллергических дерматитах. Корень женьшеня содержит смесь тритерпеновых сапонинов даммаронового ряда, обусловливающих его тонизирующие и адаптогенные свойства.

Фенолы, их гликозиды и фенолкислоты. Фенольные соединения представляют собой активные метаболиты, участвующие в дыхании, фотосинтезе, росте и развитии растения. Некоторые фенолы обладают противомикробной активностью. Препараты на основе фенольных соединений широко используют в качестве антисептических, противовоспалительных, кровоостанавливающих, желчегонных, диуретических, гипотензивных, тонизирующих, вяжущих и слабительных средств. Так, эвгенол, входящий в состав эфирного масла лаврового и гвоздичного деревьев, обладает противомикробными свойствами. Гидрохинон и его гликозид аротин листьев толокнянки, брусники, а также метиловый и этиловый эфиры гидрохинона (примверин, примуловерин), накапливающиеся в различных видах примул, оказывают антисептическое действие в мочевыводящих путях. Производные флоглюцина, содержащиеся в папоротниках, оказывают противоглистное действие, некоторые эфиры тетраоксибензола, например апиол, обнаруживаемый в плодах петрушки, — спазмолитическое и мочегонное. Оксикоричные кислоты (кумаровая, кофейная, феруловая, синаповая и др.), содержащиеся, например, в зёрнах кофе, листьях черники обыкновенной, арники горной и ромашки лекарственной, оказывают противовоспалительное и желчегонное действия. Фенолоспирты (тиразол) и их гликозиды (салидрозид) родиолы розовой оказывают тонизирующее и адаптогенное действие. Фенологлюкозид салицин корней пиона уклоняющегося (марьина корня) оказывает седативное действие.

Витамины накапливаются обычно в надземных частях растений (обычно в листьях, плодах), реже — в подземных органах. Витамино-

носными считают растения, содержание витаминов в которых может иметь промышленное значение или определяет возможность их применения как витаминного лечебного средства (см. также главу «Витамины. Средства, активирующие и корригирующие метаболизм. Препараты железа»).

Каротиноиды — жирорастворимые растительные пигменты жёлтого, оранжевого или красного цвета, предшественники витамина А в растениях (провитамины А). Каротиноиды синтезируются высшими растениями, грибами и бактериями. Широко распространены α-, β- и γ-каротины, ликопин, зеаксантин, виолаксантин, флавоксантин и др. Наиболее важные источники провитамина А — морковь, томаты, салат, шпинат, зелёный лук, петрушка, крапива, плоды облепихи, рябины обыкновенной, смородины, шиповника, абрикоса, черники, ежевики, крыжовника, тыквы, цветки календулы.

Флавоноиды — многочисленная группа растительных фенольных соединений, основу химической структуры которых составляет скелет, состоящий из двух бензольных колец. Флавоноиды содержатся практически во всех растениях, многие обладают Р-витаминной активностью. В качестве сырья, содержащего флавоноиды, используют, например, плоды аронии черноплодной, листья и цветки астрагала серпоплодного, траву череды, володушки многожильчатой, пастушьей сумки, хвоща полевого, сушеницы топяной, цветки василька синего, цветки и плоды боярышника.

Кумарины — производные орто-гидроксикоричной (кумариновой) кислоты. Они участвуют в регуляции роста растений, защищают их от избыточного солнечного облучения, вирусных заболеваний. Одна из характерных особенностей кумаринов — антикоагулянтная активность (особенно у дикумарола и скополатина). На основе дикумарола синтетическим путём получено много антикоагулянтов. Фурокумарины обладают фотосенсибилизирующей активностью, что позволило создать препараты (аммифурин, псорален, бероксан), применяемые при витилиго, псориазе, круговидной плешивости. Ряд производных кумаринов обладает бактериостатическими, спазмолитическими (фловерин, применяемый при спазмах периферических сосудов) и коронарорасширяющими свойствами, у куместрола и его аналогов выявлена эстрогенная активность. Наиболее изучено следующее сырьё, содержащее кумарины: трава донника, плоды амми большой, псоралеи костянковой, пастернака посевного, моркови дикой, корневища и корни вздутоплодника сибирского, листья смоковницы обыкновенной.

Антрацены (эмодины, хризофанол, реин, фисцион) широко представлены в растениях (коре крушины, плодах жостера слабительного, корнях ревеня, конского щавеля, листьях сенны, алоэ древовидного, траве зверобоя, корневищах и корнях марены). Они оказывают послабляющее действие.

Дубильные вещества (танниды) — высокомолекулярные соединения растительного происхождения, способные осаждать белки, алкалоиды и обладающие вяжущим действием. В растениях танниды накапливаются в основном в подземных органах растений, коре, древесине и в значительно меньших количествах — в листьях и плодах. Лекарственные растения, содержащие большое количество дубильных веществ, применяют в качестве вяжущих, гемостатических, противовоспалительных, антисептических, противодиарейных средств. К ним относят галлы (патологические наросты на органах растений, вызываемые вирусами, грибами, червями, бактериями, насекомыми), листья скумпии, сумаха дубильного, корневища змеевика, бадана и лапчатки, корневища и корни кровохлёбки, плоды и побеги черники, соплодия ольхи, кору дуба. Препараты, содержащие танниды: танальбин, танин, тансал, галаскорбин, дерматол и др.

Алкалоиды (позднелат. *alkali*, *alcali* — щёлочь, от арабск. *al-qali* растительная зола + греч. *eidos* вид) — азотсодержащие органические соединения природного, преимущественно растительного происхождения, обладающие свойствами оснований и фармакологической активностью (транквилизирующей, психостимулирующей, сосудосуживающей, сосудорасширяющей и т.д.). Источниками алкалоидов, применяемых в медицине, служат листья красавки, белены и дурмана, корневища скополии карниолийской, кубышки жёлтой, трава крестовника плосколистного, термопсиса ланцетного, софоры толстоплодной, чистотела, мачка жёлтого, маклейи, пассифлоры, барвинка малого, паслёна дольчатого, баранца обыкновенного, побеги анабазиса, эфедры хвощевой, листья барбариса обыкновенного, клубни с корнями стефании гладкой, корни раувольфии змеиной, семена чилибухи, плоды стручкового перца, корневища с корнями чемерицы и др.

Примеры алкалоидов, применяемых в медицине.

- Морфин — основной алкалоид мака снотворного (в России не возделывают). Из лекарственного сырья получают морфин, омнопон (наркотические анальгетики), кодеин (угнетает кашлевой и дыхательный центры).
- Атропин содержится в растениях семейства паслёновых (красавке, белене, скополии, дурмане), блокирует м-холинорецепторы.

- Гиосциамин и скополамин, подобно атропину, содержатся в красавке, белене, скополии, дурмане и блокируют м-холинорецепторы.
- Кофеин содержится в листьях чая, семенах кофе, орехах кола и обладает психостимулирующим действием.
- Хинин вместе с хинидином, цинхонином, цинходином, хиницином, эпихинином и другими алкалоидами содержится в листьях, стеблях и корнях хинного дерева, применяют для лечения и профилактики малярии. Стереоизомер хинина хинидин обладает антиаритмической активностью.
- Кокаин содержится в листьях растения кока, оказывает, в частности, местноанестезирующее действие.
- Резерпин — производное индола, наряду с алкалоидами (аймалином, серпентином и др.) выделен из корней вечнозеленого кустарника раувольфии. Препараты резерпин и раунатин (сумма алкалоидов) применяют при артериальной гипертензии, аймалин — при аритмиях.
- Секуринин содержится в побегах культивируемого кустарника секуринеги полукустарниковой, оказывает аналептическое действие.
- Берберин — производное изохинолина, содержится во многих растениях, в том числе в листьях и корнях барбариса обыкновенного. Берберина бисульфат используют как желчегонное средство.

Жиры (жирные масла) состоят из ТГ высокомолекулярных жирных кислот. Входящие в состав ТГ жирные кислоты могут быть насыщенными и ненасыщенными. Жиросодержащие растения: шоколадное дерево, кокосовая и масличная пальмы, лавр благородный, оливковое дерево, земляной орех, кунжут, клещевина, чаульмугра, хлопковое дерево и др.

Пигменты — красящие вещества растений, содержатся главным образом в корнях, цветках, листьях, кожуре плодов. Растения, содержащие пигменты (например, хна, сумах, клён, клевер, гранат), издавна использовались в народной медицине, особенно в качестве дезинфицирующих и стимулирующих заживление средств. Листья крапивы двудомной, например, содержат витамины С, К, B_2, пантотеновую кислоту, а также до 5% хлорофилла, в виде настоя их применяют как витаминное средство, а также для повышения свёртываемости крови при различных кровотечениях, для повышения содержания в крови гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов.

Смолы — вещества растительного происхождения, сложного химического состава, близкие к эфирным маслам, обычно нерастворимые в воде, но растворимые в органических растворителях. Они не

прогоркают, легко воспламеняются, обладают приятным запахом и фитонцидными свойствами. Смолы, применяемые в фармации, подразделяют на смолы, маслосмолы, или бальзамы, и камедесмолы. В бобьшом количестве смолы содержатся в сосне обыкновенной, ревене тангутском, зверобое продырявленном, имбире лекарственном, берёзе повислой, алоэ древовидном. В медицине смолы применяют для приготовления пластырей, настоек. Смолистые растительные вещества (ладан, мирра, канифоль) использовали в Египте для бальзамирования трупов.

Минеральные вещества. Многие лечебные свойства растений обусловлены содержащимися в них минеральными веществами, например благоприятное действие при гипотиреозе и атеросклерозе ламинарии японской — высоким содержанием йода, кровоостанавливающие свойства лагохилуса опьяняющего — кальция, лечебный эффект горца птичьего (спорыша) при лёгочных заболеваниях — кремния.

Особенности фитотерапии

Совокупность БАВ и их конечный лечебный эффект. Известно, что совокупность химически активных соединений в лекарственном растении не всегда позволяет с полной уверенностью прогнозировать конечный клинический эффект их применения. Так, терпеноиды, флавоноиды и другие химические соединения растения обладают многочисленными лечебными действиями (мочегонным, анальгетическим, антиоксидантным, коронарорасширяющим, желчегонным и др.), поэтому при применении препарата, содержащего растения или лекарственный сбор сложно предсказать конечный лечебный эффект.

Характер лечебного эффекта в зависимости от сырья (органа растения)

В корнях солодки голой содержится до 23% глицирризина (калиевой и кальциевой солей глицирризиновой кислоты), флавоноиды и другие химические вещества. Глицирризин стимулирует активность реснитчатого эпителия трахеи и бронхов, стимулирует секрецию и применяется при заболеваниях верхних дыхательных путей. Помимо этого, экстракты корня, содержащие флавоноиды (например, ликвиритозид), оказывают спазмолитическое действие и используются при заболеваниях ЖКТ. Противовоспалительные свойства корня солодки обусловлены глицирризиновой кислотой и проявляются в ослабле-

нии реакций, вызванных гистамином, серотонином и брадикинином. В надземной части растения глицирризиновая кислота отсутствует, а содержащиеся дубильные вещества, сапонины, флавоноиды не обладают лечебными свойствами, присущими корню растения, поэтому препараты этой части растения не применяют в медицине.

В листьях мяты перечной максимальное содержание эфирного масла обнаруживают в начале и середине цветения, затем оно уменьшается. Изменяется и состав мятного масла — ментол в начале лета находится преимущественно в свободном состоянии, а к осени постепенно образует сложные эфиры, и концентрация его снижается.

Листья брусники обыкновенной содержат до 9% арбутина, органические кислоты, флавоноиды и другие вещества, применяются преимущественно при заболеваниях почек и мочевого пузыря. В ягодах брусники преобладают аскорбиновая кислота, глюкоза, дубильные вещества, каротин, органические кислоты, их назначают, как правило, в качестве витаминного, вяжущего, мочегонного средства.

Настой листьев подорожника большого повышает активность ресничек мерцательного эпителия бронхов, повышает секрецию слизи и оказывает отхаркивающее действие. Семена подорожника разбухают в кишечнике и действуют как слабительное средство.

В листьях болиголова пятнистого содержится до 0,1% алкалоидов, до 0,02% эфирного масла, кофейная кислота, в цветках — преимущественно кверцетин и кемпферол, в плодах — до 2% алкалоидов, в том числе кониин (ядовитое вещество). Поэтому в народной медицине сок растения использовали при эпилепсии, коклюше и мигрени, настой травы — при отёках и желтухе, экстракт травы — для промывания язв и ран, свежую траву прикладывали к зобу.

Семена пикульника обыкновенного содержат до 50% жирного масла (ядовитого вещества, используемого иногда для приготовления олифы). Трава пикульника содержит сапонины и соли салициловой кислоты, её применяют как отхаркивающее средство.

Цветы кувшинки белой содержат эфирные масла и применяются в качестве седативного, снотворного, болеутоляющего средства, а корневища и корни, содержащие много смолистых, горьких веществ и алкалоиды, используют преимущественно при лечении воспалительных процессов кожи в качестве отвлекающего средства.

В хинном дереве алкалоиды накапливаются преимущественно в коре, в наперстянке сердечные гликозиды определяют в основном в листьях, а в фенхеле обыкновенном эфирное масло содержится в плодах.

Зависимость лечебного эффект препарата от способа приготовления сырья

Эфирные экстракты солодки голой задерживают рост *Candida albicans* и *Microsporum lanosum* сильнее, чем спиртовые, при этом экстракт эффективнее наиболее активной фракции фенолов, в нём содержащихся.

Настой, экстракт или сироп из сушёных ягод черники обыкновенной оказывает вяжущее, антисептическое, противодиарейное действия, что связано с наличием в них пектиновых, дубильных веществ, антоцианов, катехинов, органических кислот и других, и используется при энтеритах и колитах. Употребление же свежих ягод черники, особенно с молоком и сахаром, приводит к слабительному эффекту, что связано с действием сахаров (до 9,4%), органических кислот (до 7%) и рядом других химических веществ.

Ежевика сизая содержит большое количество БАВ: до 10% глюкозы, фруктозы, пектозы, лимонную, яблочную, винную, салициловую кислоты, витамины А, группы В, С, дубильные вещества, каротин, соли калия, меди, марганца, причём в листьях растения преобладают дубильные вещества (до 14%) и флавоноиды, в семенах — до 22% жирного масла. Поэтому способы лечебного применения растения различаются. Например, спелые плоды оказывают слабое слабительное действие, незрелые — закрепляющее. Чай из плодов рекомендован при климактерических неврозах в качестве седативного средства. Настой из листьев вызывает преимущественно потогонный эффект, а отвар (1:10) — кровоостанавливающий и вяжущий, а отвар корня в народной медицине используют как мочегонное средство.

Лечебный эффект петрушки кудрявой зависит от способа приготовления. Так, эфирное масло, получаемое перегонкой с водяным паром из семян петрушки, а также семена используют как мочегонное и спазмолитическое средство. Сок из свежих листьев и корней оказывает обезболивающее действие (можно применять при местном лечении дерматитов), мазь из семян — инсектицидное действие (применяют в народной медицине при головных вшах). Измельчённые семена втирают в кожу головы при облысении, а свежие или сушеные листья или корешки устраняют неприятный запах изо рта.

Основной лечебный эффект лекарственного растительного сырья может отличаться по силе от выделенного из него компонента. Например, мята перечная содержит эфирное (мятное) масло, в состав которого входят ментол (до 60%), танины, горечи, сапонины, флаво-

ноиды и др. Одно из основных действий мяты и содержащегося в ней эфирного масла — холеретическое, однако выделенный в чистом виде ментол оказывает более слабое действие (вызывает преимущественно местноанестезирующий эффект). Более мощный желчегонный эффект растения обусловлен наличием в его составе других БАВ (например, флавоноидов, горечей).

Авран лекарственный содержит гликозиды (грациозид, грациолин, грациотоксин), алкалоиды, сапонины, органические кислоты, жирное масло. Грациотоксин обусловливает мочегонное и кардиотоническое действия, а грациолин — слабительное.

Лечебный эффект комбинации нескольких растений не является алгебраической суммой эффектов каждого из компонентов в связи с возможным их антагонизмом или синергизмом. Например, при совместном применении ромашки аптечной, календулы лекарственной, тысячелистника обыкновенного усиливаются противовоспалительный, спазмолитический, ранозаживляющий эффекты, так как противовоспалительное действие обусловлено азуленом, хамазуленом ромашки, флавоноидами календулы, эфирными маслами тысячелистника, спазмолитический — потенцированием действий апигенина, апиина и других веществ ромашки, эфирных масел календулы и тысячелистника, ранозаживляющий связан с сочетанным действием азулена ромашки, проазулена, витаминов и других веществ тысячелистника.

При комбинации в сборе мяты перечной и мелиссы лекарственной в значительной мере усиливается седативное действие, что обусловлено потенцированием действия компонентов эфирного масла цитралем, цитронеллалем, гераниолом и другими веществами, содержащимися в мелиссе.

Для усиления мочегонного и противовоспалительного действий полевой хвощ (содержит флавоноиды) применяют вместе с толокнянкой обыкновенной (арбутин и метиларбутин расщепляются при гидролизе с образованием гидрохинона и метилгидрохинона).

Сочетание сырья растений не всегда целесообразно. Так, например, листья наперстянки пурпурной, цветки и трава ландыша майского, трава желтушника левкойного, содержащие сердечные гликозиды, несовместимы с лекарственным сырьём, содержащим дубильные вещества, например цветками тмина песчаного, травой зверобоя продырявленного, листьями шалфея лекарственного, травой пустырника пятилопастного в связи с образованием неактивных комплексов.

Народные и научные способы применения растительного сырья. Большинство галеновых препаратов из лекарственного растительного сырья нетоксичны (или малотоксичны), поэтому они рекомендованы для безрецептурного отпуска и нашли широкое применение для профилактического лечения. Однако существует множество используемых в медицине (в том числе народной) растений, содержащих сильнодействующие или ядовитые вещества. При этом сила действия растительного сырья или его ядовитость зависит от многих факторов, в том числе дозы, способа приготовления, правильности хранения сырья. Так, из листьев барвинка розового получены цитостатики винбластин и винкристин. Трава донника лекарственного содержит значительное количество кумаринов, препятствующих свёртыванию крови. Растение широко применяют в народной медицине, дозу и курс лечения подбирают эмпирически. Содержание дикумарина резко возрастает в траве растения лишь при длительном и неправильном хранении. Лютик едкий содержит ядовитое вещество (протоанемонин), однако водный настой свежих растений в народной медицине в малых дозах рекомендован при болях в животе и головных болях, отвар травы — при подагре, ревматизме, кожных заболеваниях в качестве наружного средства. Очиток едкий содержит алкалоиды, в том числе сильнодействующий седамин, и применялся в виде настоя в народной медицине как слабительное, мочегонное, рвотное средство (ядовитые компоненты в значительной степени разлагаются при приготовлении настоя). Копытень европейский содержит в корнях ядовитое вещество азарон, однако водный настой листьев в народной медицине использовали как противолихорадочное, мочегонное, противоглистное и противоалкогольное средство. Из паслёна сладко-горького выделены ядовитые вещества (глюкоалкалоид соланин и гликозид дулькамарин), оказывающие атропиноподобное действие. Отвар ягод паслёна в народной медицине применяли при эпилепсии, приступах головной боли, а отвар цветков — при лёгочных и острых респираторных заболеваниях.

Несомненно, безопасность применения растений, содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества, обусловлена эмпирически подобранной дозой препарата, способом приготовления (преимущественно термическим, способствующим инактивации ядовитых компонентов), выбором наиболее безопасного органа растения, а также способом его заготовки. Например, прострел широкоцветный содержит токсическое вещество анемонин, вызывающее воспаление кожи и слизистых оболочек, но при сушке травы и корней оно разрушается.

Токсичность ломоноса виноградолистного также снижается при высушивании (разрушается ядовитое вещество протоанемонин).

Фармакокинетика БАВ растений, обладающих лечебными свойствами, до конца не изучена. Основная часть этих веществ всасывается в верхних отделах тонкой кишки. Поэтому от скорости эвакуации содержимого желудка зависят время начала действия и его интенсивность. При снижении кислотности содержимого желудка уменьшается всасывание кумаринов, сердечных гликозидов, салицилатов. На скорость всасывания активных веществ в кишечнике могут существенно влиять лекарственные растения, замедляющие (например, белладонна обыкновенная, белена чёрная) или стимулирующие (например, крушина ольховидная, жостер слабительный, кассия остролистная) перистальтику кишечника.

Всасывание многих лекарственных веществ зависит от активности ферментов и состояния транспортных систем мембран эпителия кишечника. Например, слизь, выделяющаяся из семян льна посевного, покрывая слизистую оболочку тонкой кишки, может нарушать всасывание других растительных препаратов.

БАВ связываются с белками крови. От степени связывания и скорости последующего высвобождения вещества зависят время развития и длительность лечебного эффекта. Так, строфантин незначительно (2% дозы) связывается с белками, поэтому оказывает быстрое и кратковременное действие, а дигитоксин практически полностью (более 90%) связывается с белками, поэтому оказывает длительное действие. Следовательно, если в комплексе БАВ один компонент лучше других связывается с белками, это отражается на фармакологической активности фитопрепарата. Аналогичным образом на особенность действия препарата влияет различие в скорости выведения разных компонентов. Например, лечебное действие флавоноидных соединений, содержащихся, например, в солодке голой и уральской, ноготках лекарственных, обусловлено не только строением молекулы исходного вещества, но и продуктами её метаболизма, имеющими различную активность.

Распределение БАВ лекарственных растений в значительной степени может зависеть от состояния гемодинамики. Например, при сердечной недостаточности уменьшается кровоснабжение печени и почек, что может обусловить кумуляцию веществ в организме или существенно изменить их активность.

Различия во времени развития максимального эффекта каждого из компонентов комплекса БАВ растения. Практически невозможно до-

стичь одновременного развития максимального действия всех химически разнородных БАВ, содержащихся в растении (алкалоидов, гликозидов, флавоноидов, эфирных масел, горечей, ферментов, витаминов и др.), так как время развития эффекта зависит от многих факторов, в том числе растворимости в воде или жирах, функционального состояния ЖКТ, механизма действия.

Взаимодействие отдельных компонентов биологически активного комплекса растения. Как правило, одни БАВ в той или иной степени влияют на резорбцию, транспорт, метаболизм, экскрецию других. Например, ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая) содержат большое количество двойных связей и не синтезируются в организме. Их необходимо вводить в рацион питания как незаменимые компоненты пищи. Например, действие ненасыщенных жирных кислот, являющихся незаменимыми компонентами пищи (в сливочном масле их содержание 4%, в подсолнечном масле — 56%, в оливковом — 15%, в хлопковом — 50%, в кукурузном — 49%), может существенно усиливаться при добавлении лекарственных растений, содержащих аскорбиновую кислоту (шиповника коричного), витамин Е (девясила высокого, лимонника китайского, рябины черноплодной).

Сопутствующие вещества растения. Сопутствующие вещества (пектины, крахмал, органические кислоты, слизи, красители, сапонины, неорганические соли, микроэлементы и др.) могут влиять на кинетику некоторых основных БАВ. Например, сапонины в водных вытяжках из наперстянки улучшают и ускоряют всасывание сердечных гликозидов.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ТАБЛИЦА 1. Субстраты, ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома Р450

МНН, группа ЛС	Метаболизирующий изофермент цитохрома Р450	Ингибируемый изофермент цитохрома Р450	Индуцируемый изофермент цитохрома Р450
1	2	3	4
Азитромицин	CYP3A4	–	–
Алколоиды спорыньи	CYP3A4	–	–
Алпразолам	CYP3A4	–	–
Амиодарон	CYP3A4	CYP2C9, CYP2D6	–
Амитриптилин	CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	–	–
Амлодипин	CYP3A4	–	–
Амфетамин	CYP2D6	–	–
Анастрозол	CYP3A4	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4	–
Аторвастатин	CYP3A4	–	–
Бисопролол	CYP2D6	–	–
Буспирон	CYP3A4	–	–
Бусульфан	CYP3A4	–	–
Вальпроевая кислота	CYP2C19	–	–
Верапамил	CYP1A2, CYP3A4	–	–
Винбластин	CYP3A4, CYP3A5	–	–
Винкристин	CYP3A4, CYP3A5	–	–
Галоперидол	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	–
Галотан	CYP2E1	–	–

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
Гексобарбитал	CYP2C19, CYP2C9	–	–
Гидрокортизон	CYP2D6, CYP3A4	–	–
Глибутид	CYP3A4	–	–
Глимепирид	CYP2C9	–	–
Гранисетрон	CYP3A4	–	–
Дапсон	CYP2C9, CYP3A4	–	–
Дексаметазон	CYP3A4	–	CYP3A4
Декстрометорфан	CYP2D6, CYP3A4	–	–
Диазепам	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP3A4	–	–
Диклофенак	CYP2C8, CYP2C9	CYP2C9	–
Дилтиазем	CYP3A4	CYP1A2, CYP3A4	–
Доксорубицин	CYP3A4	–	–
Донепезил	CYP2D6	–	–
Зафирлукаст	CYP2C9	CYP2C9, CYP3A4	–
Зилеутон	CYP1A2,CYP2C9, CYP3A4	CYP3A4	–
Золмитриптан	CYP1A2	–	–
Ибупрофен	CYP2C9	–	–
Изониазид	CYP2E1	–	–
Изофлуран	CYP2E1	–	–
Имипрамин	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	–	–
Индинавир	CYP2D6, CYP3A4	CYP3A4,	–
Индометацин	CYP2C9	–	–
Исрадипин	CYP3A4	–	–
Итраконазол	CYP3A4	–	–
Карбамазепин	CYP3A4	–	CYP3A4
Карведилол	CYP2C9, CYP2D6	–	–
Кетоконазол	CYP3A4	CYP3A4, CYP3A5	–
Кларитромицин	CYP3A4	CYP1A2, CYP3A4	–

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
Клиндамицин	CYP3A4	–	–
Клозапин	CYP1A2,CYP2D6	–	–
Кломипрамин	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	–
Клоназепам	CYP3A4	–	–
Кодеин	CYP2D6, CYP3A4	–	–
Кокаин	CYP3A4	–	–
Кортизол	CYP3A4, CYP3A5	–	–
Кофеин	CYP1A2	–	–
Лансопразол	CYP2C19, CYP3A4	–	–
Лидокаин	CYP3A4	–	–
Ловастатин	CYP3A4, CYP3A5	–	–
Лозартан	CYP3A4, CYP2C9	–	–
Лоратадин	CYP3A4	–	–
Мапротилин	CYP2D6	–	–
Мексилетин	CYP2D6	CYP1A2	–
Метопролол	CYP2D6	–	–
Мидазолам	CYP3A4, CYP3A5	–	–
Миконазол	CYP3A4	CYP3A4, CYP3A5	–
Миртазапин	CYP1A2, CYP3A5	–	–
Морфин	CYP2D6	–	–
Напроксен	CYP1A2, CYP2C18	–	–
Нелфинавир	CYP3A4	CYP3A4	–
Никотин	2A6	–	CYP1A2
Нимодипин	CYP3A4	–	–
Нитрендипин	CYP3A4	–	–
Нифедипин	CYP3A4, CYP3A5	–	–
Оланзапин	CYP1A2	–	–
Омепразол	CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8	CYP2C19, CYP3A4	CYP1A2

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
Ондансетрон	CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	–	–
Паклитаксел	CYP3A4	–	–
Парацетамол	CYP1A2, CYP2E1	–	–
Пароксетин	CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4	–
Пироксикам	CYP2C18, CYP2C9	–	–
Правастатин	CYP3A4	–	–
Преднизон	CYP3A4	–	–
Прогестерон	CYP3A4	–	–
Прогуанил	CYP2C18, CYP2C19	–	–
Пропафенон	CYP1A2, CYP2D, CYP3A4	CYP2D6	–
Пропранолол	CYP1A2, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6	–	–
Ретиноиды	CYP1A2, CYP2C8, CYP3A4	–	–
Рисперидон	CYP2D6	–	–
Ритонавир	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP1A2
Рифабутин	CYP3A4	–	CYP3A4
Рифампин	CYP3A4	–	CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5
Саквинавир	CYP3A4	CYP3A4	–
Салметерол	CYP3A4	–	–
Селегилин	CYP2D6	–	–
Сертралин	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	–
Силденафил	CYP2C9, CYP3A4	–	–
Симвастатин	CYP3A4	–	–

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
Тамоксифен	CYP1A2, CYP3A4	–	–
Темазепам	CYP3A4	–	–
Теофиллин	CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4	–	–
Тестостерон	CYP3A4, CYP3A5	–	–
Тимолол	CYP2D6	–	–
Тиоридазин	CYP2D6	CYP2D6	–
Толбутамид	CYP2C8, CYP2C9	CYP2C19	–
Трамадол	CYP2D6	–	–
Триазолам	CYP3A4, CYP3A5	–	–
Фексофенадин	CYP3A4	–	–
Фелодипин	CYP3A4	–	–
Фенацетин	CYP1A2	–	–
Фенитоин	CYP2C19, CYP2C9	–	CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5
Фентанил	CYP3A4	–	–
Финастерид	CYP3A4	–	–
Флувоксамин	CYP2D6	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	–
Флуконазол	CYP3A4	CYP2C9, CYP3A4,	–
Флуоксетин	CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4	–
Флутамид	CYP3A4	–	–
Фторхинолоны	–	CYP1A2	–
Хинидин	CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4	–
Хинин	CYP3A4	–	–
Хлорпромазин	CYP2D6, CYP3A4	–	–
Циклоспорин	CYP3A4	–	–
Циклофосфамид	CYP2B6, CYP3A4	–	–

Окончание табл. 1

1	2	3	4
Циметидин	CYP3A4	CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	–
Энфлуран	CYP2E1	–	–
Эритромицин	CYP3A4	CYP1A2, CYP3A4	–
Эстрадиол	CYP1A2, CYP3A4	–	–
Эстрогены	CYP3A5	–	–
Этанол	CYP2E1	–	CYP2E1
Этинилэстрадиол	CYP3A5	–	–
Этопозид	CYP3A4	–	–
Этосуксимид	CYP3A4	–	–

ТАБЛИЦА 2. Взаимодействие лекарственных средств

ЛС	Совместно применяемое ЛС	Тип и уровень взаимодействия	Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия
1	2	3	4	5
I. Агонисты центральных α_2-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов (клонидин, гуанфацин, метилдопа, моксонидин и др.)	Индометацин и его аналоги	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Снижение синтеза сосудорасширяющих простагландинов	Уменьшение гипотензивного эффекта
	Производные пиразолона (фенилбутазон и др.)	То же	Задержка Na^+ и воды	То же
	Глюкокортикоиды	То же	То же	То же
	Нейролептики	То же	Центральное α_2-адреностимулирующее действие и влияние на имидазолиновые рецепторы усиливается адреноблокирующим действием	Увеличение гипотензивного эффекта и риска развития ортостатической гипотензии
	Тиазидные салуретики	То же	Повышение экскреции Na^+, K^+ и воды	Усиление гипотензивного эффекта
	Этиловый спирт	Фармакодинамическое, угнетение ЦНС	Суммация эффектов	Усиление седативного действия
	ЛС, угнетающие ЦНС (антидепрессанты, кроме селективных ингибиторов МАО, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, барбитураты, бензодиазепины, снотворные, транквилизаторы, нейролептики и др.)	То же	Аддитивность и суммация центрального действия антигипертензивных средств	Усиление угнетающего действия на ЦНС

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Йохимбин	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Антагонистическое влияние на α-адренорецепторы	Уменьшение гипотензивного эффекта
Метилдопа	Имипрамин	То же	Аддитивное взаимодействие вследствие дополнительного α-адреноблокирующего действия	Усиление гипотензивного эффекта и увеличение риска развития ортостатической гипотензии
Клонидин, гуанфацин, моксонидин	Ингибиторы МАО	То же	Ослабление действия вследствие повышения содержания катехоламинов в синаптической щели и чувствительности рецепторов к ним	Возможность развития гипертонического криза
	β-Адреноблокаторы	Фармакодинамическое, ЦНС (вазомоторные центры)	Суммация эффектов стимуляции постсинаптических α_2-адренорецепторов тормозных структур головного мозга и фармакодинамических эффектов β-адреноблокаторов	Усиление гипотензивного, отрицательного хроно-, ино- и дромотропного действий, что опасно при брадикардии и нарушениях проводимости и ритма сердца. Тяжёлые проявления синдрома отмены, поэтому необходима постепенная отмена препарата в течение недели
Гуанфацин	Фенобарбитал	Фармакокинетическое, метаболизм	Увеличение клиренса гуанфацина (индукция микросомального окисления в печени)	Уменьшение гипотензивного эффекта, особое внимание при отмене фенобарбитала у больных ХПН

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Метилдопа	Леводопа	Фармакодинамическое, ЦНС (система регуляции АД)	Уменьшение тормозного влияния сосудодвигательного центра продолговатого мозга на тонус сосудов, повышение ОПСС вследствие стимуляции дофамином α- и β-адренорецепторов	Уменьшение гипотензивного действия метилдопы, ослабление побочных эффектов леводопы
	Сердечные гликозиды	Фармакокинетическое, выведение (?). Фармакодинамическое, электролитный баланс (?)	Уменьшение почечной экскреции сердечных гликозидов, а также некоторое уменьшение концентраций в крови калия и магния (?)	Кумуляция сердечных гликозидов
	Средства для наркоза	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Антигипертензивный эффект метилдопы усиливается блокадой симпатических ганглиев	Опасность развития артериальной гипотензии
	Непрямые антикоагулянты	Физико-химическое, ЖКТ	Антагонизм	Уменьшение гипотензивного действия
	Препараты лития	Фармакодинамическое, электролитный баланс (?)	Возможно уменьшение содержания внутриклеточного натрия в нейронах	Интоксикация препаратами лития
	Ингибиторы МАО	Фармакодинамическое, ЦНС (сосудодвигательный центр)	Метилдопа повышает чувствительность к катехоламинам, накапливающимся в ЦНС вследствие ингибирования МАО	Возможность развития гипертонического криза

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
II. Ганглиоблокаторы	Индометацин и его аналоги	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Уменьшение синтеза сосудорасширяющих простагландинов	Уменьшение гипотензивного эффекта
	Производные пиразолона (фенилбутазон и др.)	То же	Задержка Na^+ и воды	То же
	Глюкокортикоиды	То же	Задержка Na^+ и воды	То же
	Тиазидные диуретики	То же	Задержка Na^+, K^+ и воды	Усиление гипотензивного эффекта
	Адреномиметики	Фармакодинамическое, α- и β-адренорецепторы	Антагонизм вследствие стимуляции адренорецепторов ССС (сужение сосудов органов брюшной полости, кожи и, в меньшей степени, скелетных мышц)	Увеличение силы и частоты сердечных сокращений, повышение АД
	Антигистаминные, наркотические, снотворные средства, нейролептики, трициклические антидепрессанты, местные анестетики	Фармакодинамическое, система регуляции АД (ЦНС, периферические сосуды)	Синергизм	Усиление гипотензивного эффекта
	Антихолинэстеразные средства	Фармакодинамическое, холинорецепторы	Антагонизм: блокада н-холинорецепторов вегетативных ганглиев ослабляется непрямым холиномиметическим действием	Можно применять при передозировке ганглиоблокаторов для ослабления блокады парасимпатических ганглиев. Однонаправленное действие на АД (снижение)

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	н-Холиномиметики	То же	Антагонизм: блокада н-холинорецепторов вегетативных ганглиев ослабляется прямым холиномиметическим действием	То же
	Другие гипотензивные препараты	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Суммация эффектов	Усиление гипотензивного эффекта
III. α-Адреноблокаторы (фентоламин, празозин, доксазозин, теразозин, тамсулозин и др.)	Бензогексоний, дибазол, гуанетидин, папаверин	Фармакодинамическое, система регуляции АД (сосуды)	Суммация эффекта — снижения тонуса гладких мышц сосудов	Усиление гипотензивного эффекта
	α-Адреномиметики, ангиотензинамид	То же	Взаимное ослабление эффектов вследствие разнонаправленного действия на тонус ГМК сосудов	Уменьшение гипотензивного эффекта
	Блокаторы кальциевых каналов	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Суммация эффекта	Усиление гипотензивного эффекта, увеличение риска развития ортостатической гипотензии
Празозин, теразозин	β-Адреноблокаторы	Фармакодинамическое, сосуды, синусовый узел	Суммация антигипертензивных эффектов вследствие уменьшения ОПСС, пред- и постнагрузки, минутного объёма. Антагонистическое действие на ЧСС	Усиление гипотензивного действия, устранение рефлекторной тахикардии, увеличение опасности развития эффекта первой дозы
IV. β-Адреноблокаторы	Верапамил, дилтиазем	Фармакодинамическое, синусовый и АВ-узлы,	Аддитивное угнетающее действие на синусовый и	Брадикардия, нарушение АВ-проводимости, асисто-

1	2	3	4	5
(селективные и неселективные)		сосуды	АВ-узлы; снижение тонуса периферических артерий и ОПСС	лия (при в/в введении верапамила), сердечная недостаточность, чрезмерное снижение АД
	Амиодарон, антиаритмические препараты I класса	Фармакодинамическое, синусовый и АВ-узлы	Аддитивное угнетающее действие	Брадикардия, нарушение АВ-проводимости, сердечная недостаточность
	Эпинефрин	Фармакодинамическое, сосуды	Антагонистическое действие на β-адренорецепторы, стимуляция α-адренорецепторов	Повышение АД, вероятность развития инсульта
	Инсулин, пероральные гипогликемические препараты	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Усиление эффекта	Гипогликемия
	Тиазидные диуретики	Фармакодинамическое, система регуляции АД, липидный обмен	Аддитивное гипотензивное действие вследствие повышения экскреции Na^+, K^+, Cl^- и воды. Тенденция к повышению содержания ЛПВП	Усиление гипотензивного действия, ослабление нарушений липидного обмена, вызываемых β-адреноблокаторами
	Теофиллин	Фармакодинамическое, бронхи, сердце.	Антагонизм, в том числе вследствие усиления выделения адреналина надпочечниками, вызываемого теофиллином.	Взаимное ослабление действия на ЧСС, тонус бронхов.

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
		Фармакокинетическое, метаболизм	Снижение клиренса теофиллина вследствие уменьшения скорости печёночного кровотока	Увеличение $T_{1/2}$ теофиллина, увеличение его концентрации в крови и риска развития нежелательных лекарственных реакций
	Дигоксин	Фармакодинамическое, синусовый и АВ-узлы, электролитный баланс	Аддитивное угнетающее действие. Развитие гипернатриемии вследствие уменьшения β-адреноблокаторами почечной гемодинамики	Брадикардия, нарушение АВ-проводимости вплоть до блокады. Увеличение концентрации дигоксина в крови и риска развития гликозидной интоксикации
	Снотворные, седативные средства, наркотические анальгетики	Фармакодинамическое, ЦНС	Аддитивное анксиолитическое действие	Угнетение ЦНС
	Препараты раувольфии, м-холиномиметики	Фармакодинамическое, сердце	Синергизм в отношении отрицательного хроно- и дромотропного эффектов	Брадикардия, замедление АВ-проводимости
	Клонидин	То же	Отрицательное хроно- и инотропное действие β-адреноблокаторов дополняется уменьшением симпатической импульсации к сердцу вследствие понижения тонуса вазомоторных центров	Брадикардия, снижение сократимости левого желудочка
	Хинолоны	Фармакокинетическое, метаболизм	Увеличение биодоступности β-адреноблокаторов вследствие ингиби-	Усиление фармакологических эффектов β-адреноблокаторов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			рования активности цитохромов и уменьшения их биотрансформации	
	Лидокаин	То же	Уменьшение биотрансформации лидокаина в печени за счёт уменьшения печёночного кровотока	Увеличение концентрации лидокаина и повышение его аритмогенного действия
	Эстрогены	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Задержка Na^+ и воды	Ослабление гипотензивного эффекта β-адреноблокаторов
	Празозин	То же	Синергизм вследствие β-адреноблокирующего действия	Усиление гипотензивного эффекта, повышение риска развития ортостатического коллапса
Атенолол	Антациды	Фармакокинетическое, всасывание	Снижение абсорбции из ЖКТ	Уменьшение основных эффектов атенолола
	Антидепрессанты	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Дополнительная стимуляция центральных α_2-адренорецепторов	Усиление гипотензивного действия атенолола
	Гуанфацин, клонидин, метилдопа	Фармакодинамическое, система регуляции ЧСС	Отрицательное хронотропное действие β-адреноблокаторов дополняется уменьшением симпатической импульсации к сердцу за счёт стимуляции постсинаптических α_2-адренорецепторов тормозных структур головного мозга	Возможно появление выраженной брадикардии

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Миорелаксанты	Фармакокинетическое, выведение	Предположительно за счёт ухудшения почечного кровотока замедляется экскреция миорелаксантов	Возможно усиление и пролонгирование действия миорелаксантов
	Нейролептики	Фармакокинетическое, всасывание	Увеличение абсорбции атенолола вследствие замедления моторики ЖКТ	Усиление гипотензивного действия атенолола
	НПВС	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Задержка Na^+ и воды, уменьшение синтеза простагландинов	Снижение гипотензивного действия атенолола
	Транквилизаторы	То же	Синергизм за счёт центрального миорелаксирующего действия транквилизаторов	Усиление гипотензивного действия атенолола
Бисопролол	Алкалоиды спорыньи	Фармакодинамическое, периферические сосуды	Синергизм вазоконстрикции за счет прямого сосудосуживающего действия на гладкую мускулатуру сосудов алкалоидов спорыньи	Ухудшение периферического кровообращения
	Рифампицин	Фармакокинетическое, метаболизм	Уменьшение $T_{1/2}$ бисопролола за счет индукции рифампицином CYP 3A4	Ослабление фармакологических эффектов бисопролола
Метопролол	Пропафенон	То же	Увеличение концентрации метопролола в крови вследствие ингибирования пропафеноном CYP	Усиление фармакологических эффектов метопролола

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Циметидин	То же	Повышение концентрации метопролола в плазме крови за счет ингибирования циметидином CYP 2D6	Усиление фармакологических эффектов метопролола
Пиндолол	Ингибиторы МАО и пищевые продукты, богатые тирамином (сыр, куриная печень, пиво и др.)	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Антагонизм вследствие увеличения концентрации катехоламинов в синаптической щели и стимуляции α-адренорецепторов	Снижение антигипертензивного эффекта пиндолола
	Производные фенотиазина	Фармакокинетическое, метаболизм	Увеличение концентраций обоих препаратов в крови вследствие ингибирования производными фенотиазина CYP 2D6	Увеличение риска развития нежелательных лекарственных реакций
	Сальбутамол	Фармакодинамическое, β-адренорецепторы	Антагонизм	Взаимное ослабление фармакологических эффектов
Пропранолол	Атропин	Фармакодинамическое, система регуляции ЧСС	Уменьшение отрицательного хронотропного эффекта пропранолола за счёт м-холиноблокирующего действия атропина	Увеличение ЧСС

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Варфарин	Фармакокинетическое, метаболизм, связь с белками	Увеличение свободной фракции варфарина за счёт вытеснения из связи с белками, а замедления биотрансформации варфарина вследствие снижения печёночного кровотока	Усиление фармакологического действия варфарина, повышение риска кровотечений
	Гидралазин	Фармакодинамическое, система регуляции АД и ЧСС	Синергизм в отношении снижения АД и антагонизм в отношении ЧСС и секреции ренина	Уменьшение тахикардии и секреции ренина, вызванной гидралазином в результате рефлекторной симпатической стимуляции. Выраженная гипотензивная реакция
	Имипрамин	Фармакокинетическое, метаболизм	Увеличение концентрации пропранолола в крови за счёт ингибирования CYP 2D6 имипрамином, а также снижения скорости печёночного кровотока	Появление побочных эффектов пропранолола
	Парацетамол	То же	Замедление экскреции парацетамола за счёт уменьшения печёночного кровотока и биотрансформации в печени	Повышение плазменной концентрации парацетамола и пролонгирование его жаропонижающего и анальгезирующего эффектов
	Пропафенон	То же	Уменьшение биотрансформации пропранолола	Увеличение концентрации пропранолола

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			за счёт ингибирования CYP 2D6 пропафеноном	в плазме крови
	Рифампицин	То же	Усиление биотрансформации пропранолола в печени за счёт индукции функциональной активности CYP 1A2 рифампицином	Уменьшение плазменной концентрации пропранолола и ослабление его действия
	Фуросемид	Фармакокинетическое, выведение	Угнетение экскреции пропранолола за счет снижения почечной фильтрации фуросемидом	Повышение концентрации пропранолола в плазме крови
	Хинидин	Фармакокинетическое, метаболизм.	Снижение биотрансформации пропранолола за счёт ингибирования CYP 2D6 хинидином.	Увеличение плазменной концентрации пропранолола и его эффектов
		Фармакодинамическое, сердце, сосуды	Потенцирование отрицательных хроно-, дромо- и батмотропного эффектов препаратов. Синергизм в отношении гипотензивного действия	Лечение резистентных аритмий, опасность развития кардиодепрессивного эффекта. Чрезмерное снижение АД
V. Блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина,	Гипотензивные препараты	Фармакодинамическое, система регуляции АД	Суммация и потенцирование синергического действия ЛС	Чрезмерное снижение АД
	Тиазидные диуретики	То же	То же	Усиление гипотензивного действия

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
фенилалкиламина и бензотиазепина)	Ингибиторы АПФ	То же	То же	То же
	α-Адреноблокаторы	То же	Синергизм действия	Усиление гипотензивного действия, увеличение риска возникновения ортостатической гипотензии
	Препараты витамина D	Фармакодинамическое, электролитный обмен	Антагонистическое взаимодействие вследствие вызываемой препаратами витамина D гиперкальциемии	Ослабление сердечно-сосудистых эффектов
	Противогрибковые препараты (производные азола, например, кетоконазол, флуконазол)	Фармакокинетическое, метаболизм	Увеличение концентрации блокаторов медленных кальциевых каналов в крови вследствие ингибирования CYP 3A4 в печени	Усиление эффектов блокаторов медленных кальциевых каналов, возможность развития нежелательных лекарственных реакций
Нифедипин, нитрендипин, фелодипин, верапамил, дилтиазем	Дигоксин	Фармакокинетическое, выведение	Увеличение концентрации дигоксина в крови вследствие снижения его секреции в канальцах почек (при сочетании с нифедипином на 20%, нитрендипином на 100%, фелодипином на 40%, верапамилом на 60–90%; дилтиаземом на 20–60%)	Чрезмерное уменьшение ЧСС, замедление АВ-проводимости, развитие дигиталисной интоксикации

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Производные фенилалкиламина (селективные и неселективные) и бензотиазепина (дилтиазем)	Нитраты	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД, ЧСС, коронарные и периферические сосуды	Суммация и потенцирование эффектов. Антагонизм	Усиление антиангинального и гипотензивного эффектов. Уменьшение рефлекторной тахикардии, вызываемой нитратами
Все производные фенилалкиламина и бензотиазепина	β-Адреноблокаторы	Фармакодинамическое, синусовый и АВ-узлы	Синергизм	Чрезмерная выраженность отрицательных хронотропного (вплоть до развития острой левожелудочковой недостаточности) и дромотропного (вплоть до полной АВ-блокады) эффектов, особенно при исходных нарушениях функций сердца и при внутривенном введении препаратов. Оправдано применение при нарушениях ритма, тяжёлой стенокардии, протекающей на фоне выраженной тахикардии, не связанной с застойной сердечной недостаточностью
	Мембраностабилизирующие противоаритмические средства (класс Ia)	Фармакодинамическое, синусовый и АВ-узлы, кардиомиоциты, сосуды	То же	Чрезмерные отрицательные ино-, хроно- и дромотропный эффекты. Тахикардия вследствие антеградного

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
				проведения импульсов через добавочные пути проведения. Не рекомендовано назначение верапамила ранее 48 ч после завершения лечения препаратами Ia класса. Приём верапамила следует прекратить за 24 ч до начала лечения препаратами Ia класса
	Амиодарон	Фармакодинамическое, синусовый и АВ-узлы, кардиомиоциты	Синергизм вследствие дополнительной блокады калиевых, кальциевых и натриевых каналов	Опасность остановки сердца
Верапамил, дилтиазем	Карбамазепин	Фармакокинетическое, метаболизм	Угнетение метаболизма карбамазепина и повышение его концентрации в крови	Возможность развития токсического действия карбамазепина
	Циклоспорин	Фармакокинетическое, всасывание	Повышение концентрации циклоспорина в крови вследствие торможения выведения его в просвет кишечника	Вероятность развития токсических эффектов циклоспорина
	Теофиллин	Фармакокинетическое, метаболизм	Увеличение концентрации теофиллина в крови за счёт возможного ингибирования функциональной активности CYP 1A2 и 3A4	Появление симптомов передозировки теофиллина

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Фенитоин	То же	Снижение биодоступности верапамила за счет индукции CYP 1A2 и 3A4	Снижение концентрации верапамила и дилтиазема в крови
	Фенобарбитал	То же	То же	То же
Дилтиазем	Диазепам	То же	Снижение биотрансформации диазепама за счёт ингибирования активности CYP 1A2 и 3A4	Увеличение концентрации диазепама в плазме крови
Бепридил	ЛС, вызывающие гипокалиемию (например, тиазидные диуретики, глюкокортикоиды, амфотерицин В)	Фармакодинамическое, кардиомиоциты, синусовый и АВ-узлы	Усиление отрицательного дромо-, хроно- и батмотропного эффектов; возникновение эктопических очагов спонтанной деполяризации	Увеличение риска развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков
	Противоаритмические средства (амиодарон, бретилий, дизопирамид, хинидин, соталол), эритромицин в/в, винкамин	То же	Синергизм, обусловленный одновременной блокадой калиевых, кальциевых и натриевых каналов, что приводит к значительному увеличению ПД и эффективного рефрактерного периода, снижению автоматизма синусового узла, замедлению АВ-проводимости, снижению возбудимости кардиомиоцитов, возникновению эктопических очагов возбудимости	Увеличение риска развития фибрилляции желудочков

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Производные дигидропиридина (нифедипин, никардипин, исрадипин, нитрендипин, нимодипин, фелодипин, амлодипин)	Нитраты	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД, ЧСС, сосуды	Суммация эффектов	Усиление антиангинального эффекта, рефлекторной тахикардии и артериальной гипотензии
	β-Адреноблокаторы	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД, ЧСС, коронарные сосуды	Суммация и потенцирование эффектов. Антагонизм	Усиление антиангинального и гипотензивного эффектов. Устранение рефлекторной тахикардии, вызываемой производными дигидропиридина
Нифедипин	Пропранолол	Фармакокинетическое, метаболизм	Увеличение концентрации нифедипина в крови за счёт уменьшения печёночного кровотока и печёночного клиренса	Чрезмерное усиление гипотензивного действия
	Фенитоин	Фармакокинетическое, связь с белками, метаболизм	Увеличение концентрации фенитоина в крови вследствие вытеснения его из связи с белками плазмы крови. Возможное уменьшение концентрации нифедипина в крови за счёт индукции его метаболизма CYP 3A5 в кишечнике	Возможность развития нежелательных реакций фенитоина. Некоторое ослабление фармакодинамических эффектов нифедипина
	Теофиллин	Фармакокинетическое, метаболизм	Метаболическая конкуренция: нифедипин	Увеличение концентрации теофиллина в плазме крови

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			обладает более высоким аффинитетом к печёночным цитохромам (CYP 3A4), чем теофиллин, что, соответственно, приводит к уменьшению его биотрансформации	
Исрадипин	Пропранолол	То же	Увеличение биодоступности пропранолола за счёт метаболической конкуренции: исрадипин обладает более высоким аффинитетом к цитохромам, и, следовательно, тормозит биотрансформацию пропранолола	Риск развития чрезмерных фармакодинамических эффектов пропранолола
Нитрендипин	Атенолол	То же	Уменьшение печёночного кровотока и клиренса нитрендипина и увеличение его концентрации в плазме крови	Увеличение плазменной концентрации нитрендипина, усиление его эффектов
Фелодипин	Метопролол	То же (?)	Увеличение концентрации метопролола в плазме крови в результате метаболической конкуренции (?)	Чрезмерное снижение АД, урежение ЧСС

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Фенитоин	То же	Снижение биодоступности фелодипина за счёт усиления его биотрансформации посредством индукции CYP 3A4	Ослабление фармакодинамических эффектов фелодипина
VI. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II	Диуретики (кроме калийсберегающих и тиазидных в низких дозах)	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Потенцирование эффектов	Увеличение риска резкого снижения АД. Для профилактики диуретики отменяют за 2–3 дня до начала комбинированной терапии и/или снижают их дозу, и/или начинают терапию ингибиторами АПФ с минимальных доз
	Калийсберегающие диуретики	Фармакодинамическое, электролитный обмен	Уменьшение почечной экскреции ионов калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных ХПН
	Препараты калия	То же	Синергизм в отношении содержания кальция в крови	То же
	Препараты лития	Фармакокинетическое, выведение	Уменьшение почечной экскреции лития за счёт ингибирования его секреции	Увеличение концентрации лития в крови и его токсичности
	β-Адреноблокаторы	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Синергизм	Усиление гипотензивного действия

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	α-Адреноблокаторы	То же	Потенцирование антигипертензивных эффектов препаратов	То же
	Снотворные средства	То же	Синергизм антигипертензивного действия за счёт центрального седативного действия в отношении вазомоторных центров	То же
	Средства для ингаляционного наркоза	То же	Синергизм антигипертензивного действия за счёт блокады симпатических ганглиев и расширения кровеносных сосудов кожи и мышц, повышения тонуса блуждающего нерва	Возможно значительное снижение АД. По возможности следует отменить ингибиторы АПФ в предоперационный период
Все ингибиторы АПФ	Аллопуринол	Фармакодинамическое, система гемопоэза	Усиление угнетения кроветворения	Развитие лейкопении (редко) и инфекционных осложнений
	Иммунодепрессанты	То же	То же	Развитие лейкопении (редко)
	НПВС	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Нарушение синтеза простагландинов в почках, задержка Na^+, K^+ и воды	Уменьшение гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ
	Ацетилсалициловая кислота	То же	То же	По данным ретроспективных и проспективных

Продолжение табл 2

1	2	3	4	5
				исследований, следует избегать подобной комбинации из-за возможного ослабления гипотензивного действия ингибиторов АПФ
Периндоприл, рамиприл	Противодиабетические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины)	Фармакокинетическое, выведение	Уменьшение почечной экскреции гипогликемических средств	Усиление гипогликемического действия, поэтому необходим контроля глюкозы в крови в начале сочетанного применения, а также при отмене ингибитора АПФ
VII. Диуретики (тиазидные и петлевые)	Сердечные гликозиды	Фармакокинетическое, выведение Фармакодинамическое, содержание электролитов	Ингибирование канальцевои секреции дигоксина Развитие гикокалиемии за счет выделения ионов калия почками	Повышение риска развития нежелательных реакций сердечных гликозидов, их токсичности
	Антиаритмические средства I и III классов	Фармакодинамическое, содержание электролитов	Развитие гикокалиемии за счет выделение ионов калия почками	Повышение аритмогенного эффекта
	Инсулин, пероральные гипогликемические средства	То же	То же	Ослабление гипогликемического действия
	Глюкокортикоиды	Фармакодинамическое, электролитный уровень и система регуляции углеводного обмена	Развитие гипокалиемии и гипергликемии	Потенцирование эффектов

Продолжение табл 2

1	2	3	4	5
		(повышение глюконеогенеза и накопление гликогена в печени, уменьшение утилизации глюкозы)		
	Гипотензивные препараты	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Потенцирование гипотензивных эффектов	Усиление гипотензивного эффекта
	НПВС	Фармакодинамическое, выделительная система	Нарушение синтеза простагландинов в почках, задержка ионов натрия	Ослабление диуретического эффекта
	Инсулин, пероральные гипогликемические средства	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Антагонистическое взаимодействие за счет повышения содержания глюкозы в плазме крови в результате приема диуретиков	Ослабление гипогликемического действия
	Противоподагрические средства	Фармакодинамическое, обмен мочевой кислоты	Уменьшение экскреции мочевой кислоты	Ослабление противоподагрического действия
Петлевые диуретики	Аминогликозиды	Фармакодинамическое, орган слуха	Аддитивное действие в отношении побочного действия на слуховой аппарат за счет снижения скорости клубочковой фильтрации аминогликозидов петлевыми диуретиками, при длительном	Усиление ототоксичности

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			применении аминогликозидов — нарушение их почечной экскреции за счёт уменьшения количества функционирующих клубочков (нефротоксическое действие) и, соответственно, снижения скорости клубочковой фильтрации препаратов и увеличения их концентраций в крови	
	Аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин	Фармакодинамическое, почки	Аддитивное токсическое действие	Усиление нефротоксичности
Тиазидные диуретики	Препараты кальция	Фармакодинамическое, электролитный уровень	Аддитивное действие на содержание кальция в крови	Развитие гиперкальциемии
	Витамин D_3	Фармакодинамическое, ЖКТ, электролиты	Повышение абсорбции кальция в кишечнике и уменьшение его экскреции	То же
Прямые и непрямые антагонисты альдостерона	Ингибиторы АПФ, препараты калия	Фармакодинамическое, электролитный уровень	Аддитивное действие	Развитие гиперкалиемии
Прямые антагонисты альдостерона	Дигоксин	Фармакокинетическое, выведение	Угнетение канальцевой секреции дигоксина	Повышение концентрации дигоксина в плазме крови и риска развития гликозидной интоксикации

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
VIII. Дигоксин	Антациды	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции дигоксина	Снижение биодоступности и ослабление действия дигоксина
	Макролиды	То же	Повышение абсорбции за счёт подавления микрофлоры кишечника (*Eubacterium lentum*)	Повышение биодоступности дигоксина вплоть до развития гликозидной интоксикации
	Слабительные средства	То же	Снижение абсорбции за счёт увеличения моторики кишечника	Снижение биодоступности дигоксина, уменьшение его плазменной концентрации
	Метоклопрамид	То же	Снижение абсорбции дигоксина за счёт увеличения моторики желудка	То же
	Амиодарон, хинидин	Фармакокинетическое, выведение	Ингибирование канальцевой секреции дигоксина	Повышение концентрации дигоксина в плазме крови
	Блокаторы медленных кальциевых каналов (производные фенилалкиламина)	Фармакокинетическое, всасывание	Ингибирование поступления дигоксина из кишечной стенки в кровь	То же
	Пропафенон	Фармакокинетическое, распределение и выведение	Уменьшение распределения дигоксина в тканях и его почечной секреции	То же
X. Теофиллин	Аллопуринол (600 мг/сут и выше)	Фармакокинетическое, метаболизм	Угнетение биотрансформации теофиллина за счёт ингибирования активности цитохромов печени	Снижение клиренса теофиллина на 25%. Риск развития нежелательных эффектов теофиллина. Необходимо снижение дозы

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
				теофиллина на 25% при назначении аллопуринола в больших дозах
	Циметидин	То же	Угнетение биотрансформации теофиллина за счёт ингибирования активности цитохромов 1A2 и 3A4	Увеличение концентрации теофиллина на 40%. Эффект проявляется через 24 ч после начала приёма циметидина и исчезает через 3 дня после его отмены
	Эритромицин	То же	То же	Увеличение концентрации теофиллина на 25% через 5 дней приёма эритромицина
	Кларитромицин	То же	Угнетение биотрансформации теофиллина за счёт ингибирования активности цитохрома 3A4	Увеличение концентрации теофиллина в среднем на 50%
	Фенобарбитал	То же	Усиление биотрансформации теофиллина за счёт индукции активности цитохромов 1A2 и 3A4	Уменьшение концентрации теофиллина на 25% через 3–4 нед лечения фенобарбиталом
	Карбамазепин	То же	Усиление биотрансформации теофиллина за счёт индукции активности цитохрома 3A4	Уменьшение концентрации теофиллина на 50%
	Рифампицин	То же	Усиление биотрансформации теофиллина за счёт индукции активности цитохромов 1A2 и 3A4	Уменьшение концентрации теофиллина на 50–75%

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Фенитоин	Фармакокинетическое, метаболизм.	Усиление биотрансформации теофиллина за счёт индукции активности цитохромов.	Уменьшение концентрации теофиллина на 50–75% через 10 дней приёма фенитоина.
		Фармакокинетическое, всасывание	Замедление абсорбции фенитоина	Ослабление действия фенитоина
X. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст)	Эритромицин	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции аколата за счёт ускорения моторики ЖКТ	Снижение концентрации аколата на 40%
	Ацетилсалициловая кислота	То же (?)	Улучшение абсорбции аколата вследствие изменения pH желудочно-кишечной среды (?)	Увеличение концентрации аколата на 45%
	Теофиллин	?	?	Снижение концентрации зафирлукаста в крови на 30%.
		Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование активности CYP 3A4 зафирлукастом и уменьшение биотрансформации теофиллина	Повышение концентрации теофиллина в крови, увеличение риска развития побочных эффектов
	Варфарин	То же	Ингибирование ферментов цитохрома P450 2C9 зафирлукастом	Увеличение концентрации варфарина в крови и удлинение протромбинового времени в среднем на 35%

Продолжение табл 2

1	2	3	4	5
XI. Противоязвенные ЛС. Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов (циметидин, ранитидин)	Кетоконазол	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции кетоконазола из ЖКТ за счет изменения pH желудочного сока блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов	Ослабление противогрибкового эффекта кетоконазола
		Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование активности CYP 3A4 и уменьшение биотрасформации кетоконазола	Повышение концентрации кетоконазола в крови и усиление его фармакодинамического эффекта
	Фенитоин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование функциональной активности CYP 2C9	Уменьшение клиренса фенитоина, увеличение его концентрации в крови
	Варфарин	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции варфарина	Уменьшение концентрации варфарина в крови и ослабление его эффектов
	Диазепам	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование активности CYP 2C19 и биотрансформации диазепама в печени	Увеличение концентрации диазепама в крови и пролонгирование его фармакодинамических эффектов
	Прокаинамид	Фармакокинетическое, всасывание	Снижение абсорбции прокаинамида из ЖКТ	Уменьшение концентрации прокаинамида в крови и его антиаритмической активности
	Теофиллин	Фармакокинетическое, метаболизм	Замедление биотрансформации теофиллина за счет ингибирования активности CYP 1A2 и 3A4	Повышение концентрации теофиллина в крови и риска развития его передозировки

Продолжение табл 2

1	2	3	4	5
Фамотидин, низатидин, омепразол	Кетоконазол	Фармакокинетическое, всасывание	Снижение абсорбции кетоконазола	Уменьшение плазменной концентрации кетоконазола и его противогрибковой активности
Сукральфат	Теофиллин, фенитоин, варфарин, фторхинолоны	То же	Снижение абсорбции препаратов за счет образования хелатных соединений	Снижение концентрации препаратов в крови и ослабление их эффективности
XII. НПВС (ацетилсалициловая кислота)	Антикоагулянты (прямые)	Фармакодинамическое, система гемостаза	–	Повышение риска кровотечений
	Глюкокортикоиды	Фармакодинамическое, слизистая оболочка желудка	Угнетение синтеза гастропротективных простагландинов и увеличение риска кровотечений	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и ульцерогенного действия
	Спиронолактон	Фармакодинамическое, выделительная система	Угнетение ацетилсалициловой кислотой синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках	Снижение диуретического эффекта
	Антациды	Фармакокинетическое, всасывание	Снижение абсорбции ацетилсалициловой кислоты	Снижение эффективности ацетилсалициловой кислоты
	Метоклопрамид	То же	Усиление всасывания ацетилсалициловой кислоты за счет быстрого поступления в тонкую кишку	Повышение эффективности ацетилсалициловой кислоты
	Метотрексат	Фармакокинетическое, выведение	Ингибирование канальцевой секреции метотрексата	Повышение токсичности метотрексата
	Фенитоин	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение фенитоина из связи с белком	Повышение риска побочных эффектов фенитоина

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Варфарин	То же	То же	Повышение риска кровотечений
	Гепарин	Фармакодинамическое, система гемостаза	–	Повышается риск развития желудочно-кишечных кровотечений за счёт увеличения времени свёртывания
	Пероральные противодиабетические средства	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение сульфаниламидов из связи с белками	Повышение гипогликемического эффекта
	Трициклические антидепрессанты	Фармакокинетическое, выведение	Повышение экскреции антидепрессантов за счёт угнетения их канальцевой реабсорбции	Уменьшение концентрации антидепрессантов в плазме крови, и, соответственно, уменьшение риска развития побочных эффектов
	Тиопентал натрия и другие барбитураты	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение барбитуратов из связи с белками	Повышение концентрации барбитуратов в плазме крови
Ибупрофен	Моклобемид	Фармакодинамическое, ЦНС (?)	?	Повышение эффективности ибупрофена
	Фенилин	Фармакокинетическое, связь с белком	Вытеснение фенилина из связи с белками плазмы крови	Повышение риска кровотечений
	Препараты лития	Фармакокинетическое, выведение	Ингибирование канальцевой секреции лития	Повышение токсичности препаратов лития
	Баклофен	То же	Ингибирование канальцевой секреции баклофена	Повышение токсичности баклофена
Парацетамол	Метотрексат	То же	Ингибирование канальцевой секреции метотрексата	Повышение токсичности метотрексата

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Метоклопрамид	Фармакокинетическое, всасывание	Увеличение всасывания парацетамола за счёт ускорения моторики ЖКТ	Повышение эффективности парацетамола
Кеторолак	Кумарины	?	?	Антикоагулянтное действие усиливается при длительном применении парацетамола
	Антикоагулянты	Фармакодинамическое, система гемостаза	–	Повышение риска кровотечений
	Диуретики	Фармакодинамическое, выделительная система	Угнетение кеторолаком вазодилатирующих простагландинов в почках	Снижение диуретического эффекта
	Ингибиторы АПФ	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	То же	Снижение гипотензивного действия. Повышение риска гиперкалиемии
	Препараты лития	Фармакокинетическое, выведение	Ингибирование канальцевой секреции лития	Повышение токсичности лития
Фенилбутазон	Пентоксифиллин	Фармакодинамическое, тромбоциты	Усиление антиагрегантного действия	Повышение риска кровотечений
	Непрямые антикоагулянты, антидиабетические средства, барбитураты, глюкокортикоиды, трициклические антидепрессанты, дигитоксин	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение фенилбутазоном перечисленных препаратов из связи с белками	Увеличение концентрации перечисленных препаратов в плазме крови и усиление их фармакодинамических эффектов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Пенициллины, ПАСК	Фармакокинетическое, выведение	Уменьшение почечного клиренса пенициллинов и ПАСК за счёт ингибирования их канальцевой секреции	Возрастание концентраций пенициллинов и ПАСК и усиление их фармакодинамических эффектов
	Хингамин	Фармакокинетическое, метаболизм	Угнетение активности печёночных цитохромов 2С9	Повышение риска развития дерматозов
Индометацин	Дигоксин	Фармакокинетическое, выведение и метаболизм	Активация активности печёночных цитохромов 3А4	Угнетение эффективности дигоксина
	Фуросемид	Фармакокинетическое, выведение.	Ингибирование канальцевой секреции индометацина.	Повышение концентрации индометацина и усиление его эффектов.
		Фармакодинамическое, выделительная система	Уменьшение натриуреза	Ослабление диуретического эффекта
	Пропранолол, тиазидные диуретики	Фармакокинетическое, метаболизм и выведение.	Замедление биотрансформации индометацина в печени CYP 2С9 за счёт замедления печёночного кровотока, уменьшение его почечного клиренса вследствие ингибирования канальцевой секреции.	Повышение концентрации индометацина в крови и усиление его фармакодинамических эффектов.
		Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Задержка жидкости, угнетение индометацином вазодилатирующих простагландинов в почках	Ослабление гипотензивного эффекта

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
XIII. Глюкокортикоиды	Барбитураты, дигитоксин, пенициллины, хлорамфеникол	Фармакокинетическое, метаболизм	Ускорение биотрансформации препаратов в печени	Снижение концентраций указанных препаратов в плазме крови, укорочение $T_{1/2}$
	Барбитураты, примидон, эфедрин, рифампицин	То же	Индукция ферментов микросомального окисления в печени (CYP 3A4, 3A5)	Снижение концентрации глюкокортикоидов в плазме крови
	Сердечные гликозиды	Фармакодинамическое, электролитный баланс	Усиление выведения ионов кальция	Вследствие гипокальциемии возможность чрезмерно выраженных фармакодинамических эффектов сердечных гликозидов, вплоть до интоксикации
	Диуретики, слабительные	То же	Усиление выведения ионов калия	Развитие гипокалиемии
	Азатиоприн, колхицин	Фармакодинамическое, белковый обмен	Нарушение структуры нервно-мышечных синапсов и катаболизма мышечных белков	Возможность возникновения миопатий
	β_2-Адреностимуляторы, теофиллин	Фармакодинамическое, верхние дыхательные пути	Повышение чувствительности β_2-адренорецепторов к катехоламинам, увеличение плотности β_2-адренорецепторов	Усиление бронхорасширяющего эффекта
	α-Адреномиметики	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Повышение чувствительности адренорецепторов к катехоламинам, активация ренин-ангиотензиновой системы	Возможность развития гипертонического криза

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	НПВС	Фармакодинамическое, ЖКТ, выделительная система, функциональная система регуляции АД	Блокада синтеза простагландинов, задержка ионов натрия и воды	Увеличение риска развития стероидных язв, отёков и артериальной гипертензии
	Антиметаболиты	Фармакодинамическое, белковый обмен	Аддитивное катаболическое действие	Атрофия мышц, снижение массы тела
	Психостимуляторы, резерпин, изониазид, адреностимуляторы	Фармакодинамическое, ЦНС	Повышение чувствительность β-адренорецепторов, гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия	Возможность бессонницы, тревоги, эйфории, возбуждения, депрессии, психоза
XIV. Базисные противоревматические средства. Препараты золота	Иммунодепрессанты	Фармакодинамическое, система кроветворения, почки, ЖКТ, кожа, глаза	Аддитивное и суммационное действие в отношении нежелательных лекарственных эффектов	Усиление токсических эффектов (нарушение кроветворения, гепато- и нефропатия, диарея, зуд, стоматит, конъюнктивит, кожная сыпь и др.)
	Пеницилламин	Фармакодинамическое, опорно-двигательный аппарат	Образование хелатных комплексов	Снижение эффективности препаратов золота
	НПВС, глюкокортикоиды	То же	Суммация эффектов	Усиление противовоспалительного действия
Пеницилламин	Хинолоновые, противоопухолевые средства, левамизол, фенилбутазон	Фармакодинамическое	Аддитивность и суммация побочных эффектов	Возрастание риска развития побочных эффектов
	Антациды	Фармакокинетическое, всасывание	Снижение абсорбции пеницилламина из ЖКТ	Ослабление фармакодинамических эффектов пеницилламина

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Препараты алюминия, магния, меди и железа	Фармакодинамическое, костная и другие ткани	Образование хелатных соединений с ионами металлов	Уменьшение фармакодинамических эффектов пеницилламина, уменьшение концентрации ионов металлов в тканях (например, меди при болезни Коновалова–Вильсона, железа при гемосидерозе, отравлениях)
	Глюкокортикоиды	Фармакодинамическое, иммунная система	Суммация иммунодепрессивного действия, торможение синтеза коллагена	Усиление антиревматоидного эффекта
Производные хинолона	Препараты золота, пеницилламин	Фармакодинамическое, ЦНС, периферическая нервная система, кожа	Аддитивность и суммация токсических эффектов	Повышение риска развития токсических эффектов (нейротоксичность, возникновение кожных реакций)
	Фенилбутазон, препараты золота, пеницилламин, цитостатики, левамизол	То же	То же	То же
	Ингибиторы МАО	Фармакодинамическое	Аддитивность побочных и токсических эффектов	Повышение риска развития токсических эффектов
	Этиловый спирт	Фармакодинамическое, печень	Усиление токсического действия	Повышение риска развития гепатотоксичности
	НПВС	Фармакодинамическое, ЖКТ	Противоположное воздействие на желудочную секрецию	Возможны тошнота, рвота, диарея

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Сердечные гликозиды	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение выделения дигоксина в просвет кишечника, увеличение его концентрации в плазме крови	Повышение риска развития гликозидной интоксикации
	Циметидин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование функциональной активности печёночных цитохромов	Повышение плазменной концентрации хинолоновых препаратов
	Антациды	Фармакокинетическое, всасывание	Угнетение абсорбции из ЖКТ за счёт образования невсасывающихся комплексов	Снижение плазменной концентрации хинолоновых препаратов. Рекомендован интервал между приёмами ЛС не менее 4 ч
	Калия оротат, рибоксин	Фармакодинамическое, мышечная ткань	Улучшение передачи нервных импульсов, сокращения скелетных мышц (?)	Предупреждение тяжёлых миопатий
	Метилурацил	Фармакодинамическое, органы кроветворения	Стимуляция лейкопоэза	Предупреждение или устранение лейкопении
Азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, левамизол	Цитостатики, ингибиторы кроветворения, сульфаниламиды, хлорамфеникол, производные пиразолона	Фармакокинетическое, связь с белками	Повышение свободной фракции перечисленных препаратов	Усиление токсического действия, в первую очередь, на кроветворение, ЖКТ, печень, ЦНС, репродуктивную функцию
Циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат	Глюкокортикоиды	Фармакодинамическое, иммунная система	Иммунодепрессивное действие	Усиление иммуносупрессивных эффектов
Циклофосфамид, азатиоприн	Сукцинилдихолин	Фармакодинамическое, нервно-мышечный синапс	Угнетение синтеза и активности холинэстеразы	Потенцирование нервно-мышечной блокады

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Циклофосфамид	Барбитураты, галотан	Фармакодинамическое, ЦНС	Синергизм побочных эффектов	Возрастание токсического действия на ЦНС
	Производные сульфонилмочевины	Фармакокинетическое, всасывание (?)	Повреждение слизистой оболочки ЖКТ и усиление абсорбции гипогликемических препаратов	Усиление гипогликемического эффекта
	Антиоксиданты	Фармакокинетическое, метаболизм (?)	Активация биотрансформации в печени	Уменьшение токсичности
	Месна	Фармакодинамическое, мочевой пузырь	Высвобождение сульфгидрильных групп	Снижение опасности развития геморрагического цистита
Азатиоприн	Аллопуринол	Фармакодинамическое	Повышение эффективности и токсичности	Уменьшение гиперурикемии, снижение дозы азатиоприна на 25–50% от средней терапевтической
	Тубокурарин	Фармакодинамическое, нервно-мышечный синапс (?)	?	Уменьшение миорелаксирующего действия
Метотрексат	НПВС, сульфаниламиды, фенитоин, тетрациклин, хлорамфеникол, ПАСК	Фармакокинетическое, связь с белками	Повышение плазменной концентрации	Возможно повышение риска развития нежелательных лекарственных реакций
	Ацетилсалициловая кислота	Фармакокинетическое, связь с белками, выведение	Повышение плазменной концентрации метотрексата за счёт вытеснения из связи с белками плазмы крови, уменьшение выведения почками	Повышение риска развития токсического действия метотрексата на систему кроветворения, ЖКТ, печень, репродуктивную систему

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Антикоагулянты	Фармакодинамическое, тромбоциты	Потенцирование эффектов антикоагулянтов	Усиление нежелательных реакций, особенно со стороны гемостаза
	Сульфасалазин	Фармакодинамическое, кишечник	Синергизм	Клиническое улучшение при резистентности к метотрексату
	Фолиевая кислота и её производные	Фармакодинамическое (?)	Устранение антиметаболического действия: за счёт дополнительного поступления фолиевой кислоты реактивируется образование тетрагидрофолата, необходимого для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований и, соответственно, РНК и ДНК	Снижение эффекта метотрексата
	Гидрокортизон, метилпреднизолон, цефалотин, блеомицин, пенициллин, канамицин, аспарагиназа, винкристин, винбластин	Фармакодинамическое	Нарушение поглощения метотрексата клетками	Уменьшение клинического и токсического эффектов метотрексата
	Этиловый спирт	Фармакодинамическое, печень	Потенцирование эффектов	Усиление гепатотоксичности
	Кетоконазол, макролиды, пероральные контрацептивы, пропафенон,	Фармакокинетическое, метаболизм	Угнетение функциональной активности печёночных цитохромов (CYP 3A4)	Повышение концентрации циклоспорина в плазме крови и риска развития

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	блокаторы медленных кальциевых каналов (фенилалкиламины и бензотиазепины)			нежелательных лекарственных реакций
	Преднизолон	Фармакокинетическое, выведение	Снижение клиренса преднизолона и метотрексата за счёт развития нефротоксичности	Повышение плазменной концентрации циклоспорина, а также преднизолона
	Нифедипин	Фармакодинамическое	Потенцирование неблагоприятного эффекта	Возрастание риска развития отёка и необратимой гиперплазии десен
	Препараты калия, калийсберегающие диуретики	Фармакокинетическое, выведение	Уменьшение экскреции калия почками	Увеличение риска развития гиперкалиемии
	Барбитураты, карбамазепин, фенитоин, анальгин, рифампицин, изониазид	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция функциональной активности печёночных цитохромов (CYP 3A4)	Снижение плазменной концентрации метотрексата и уменьшение иммунодепрессивного действия
Циклоспорин	Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, мелфалан, колхицин, триметоприм, НПВС	Фармакодинамическое, почки	Потенцирование токсических эффектов	Увеличение нефротоксичности
	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, колхицин	Фармакодинамическое, скелетная мускулатура	Усиление рабдомиолиза (?)	Развитие миопатий и мышечной слабости
	Антибиотики	Фармакодинамическое, микроорганизмы	Уменьшение бактериального расщепления сульфаниламидных препаратов в толстой кишке	Усиление антибактериального действия

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Сульфаниламидные препараты	Железа сульфат	Фармакокинетическое, всасывание	Связывание препаратов железа в кишечнике и увеличение выведения через ЖКТ	Ослабление фармакологического действия сульфаниламидных препаратов
	НПВС	Фармакодинамическое, микроорганизмы	Уменьшение бактериального размножения на фоне иммунодепрессии в ЖКТ	Уменьшение ульцерогенного действия НПВС
XV. Пероральные контрацептивы	Карбамазепин, рифампицин, барбитураты, кетоконазол, флуконазол, кларитромицин, хинидин	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция микросомального окисления в печени за счёт активации CYP 3A4	Снижение плазменной концентрации пероральных контрацептивов и их фармакологического эффекта
	Пенициллин, ампициллин, сульфаниламиды, тетрациклин, изониазид	Фармакокинетическое, всасывание	Подавление нормальной микрофлоры кишечника, благодаря которой происходит энтерогепатическая рециркуляция этинилэстрадиола	
	Кофеин, витамины, транквилизаторы, антидепрессанты, антидиабетические средства, глюкокортикоиды, антигипертензивные средства, антикоагулянты	Фармакодинамическое (?)	?	Уменьшение эффективности перечисленных ЛС
XVI. Антикоагулянты непрямые	Амиодарон	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование CYP 2C9	Усиление антикоагулянтного эффекта
	Циметидин	То же	Ингибирование CYP 2C9 и 1A2	

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Фторхинолоны	То же	Ингибирование CYP 1A2	
	Дисульфирам	То же	Ингибирование CYP 2C9	
	Флуконазол	То же	То же	
	Эритромицин	То же	Ингибирование CYP 3A4	
	Метронидазол	То же	То же	
	НПВС	Фармакодинамическое, система гемостаза	?	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений
	Фенилбутазон	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование CYP 2C9	Усиление антикоагулянтного эффекта
	Хинидин	?	?	
	Сульфаниламиды	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение из связи с белками	
	Карбамазепин, барбитураты	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция CYP 1A2, 2C9, 3A4	Ослабление антикоагулянтного эффекта
XVII. Гипогликемические средства. Репаглинид	Неселективные β-адреноблокаторы	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Суммация эффектов при влиянии β-адреноблокаторов на β_2-адренорецепторы клеток поджелудочной железы	Усиление гипогликемического действия репаглинида
	Ингибиторы АПФ	То же	Уменьшение инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ	
	Ингибиторы МАО	То же	?	
	НПВС	То же	?	

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Глюкокортикоиды	То же	Антагонизм при влиянии на углеводный обмен	Снижение эффективности репаглинида
	Пероральные контрацептивы	То же	Повышение инсулинорезистентности под влиянием синтетических прогестинов	
	Тиазидные диуретики	То же	Повышение инсулинорезистентности под влиянием тиазидов	
	Гормоны щитовидной железы	То же	Антагонизм при влиянии на углеводный обмен	
	Противогрибковые средства (производные имидазола и триазола)	Фармакокинетическое, метаболизм	Нарушение метаболизма репаглинида в печени за счёт ингибирования производными азолов цитохрома CYP 3A4	Повышение концентрации репаглинида в плазме крови, повышение риска гипогликемического действия
	Эритромицин	То же	Нарушение метаболизма репаглинида в печени за счёт ингибирования эритромицином цитохрома CYP 3A4	
	Рифампицин	То же	Нарушение метаболизма репаглинида в печени за счёт индукции рифампицином цитохрома CYP 3A4	Снижение концентрации репаглинида в плазме крови, уменьшение гипогликемического действия
Метформин	Производные сульфонилмочевины	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Суммация эффектов	Взаимное усиление действия

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Инсулин	То же	Увеличение чувствительности периферических тканей к действию инсулина	Потенцирование действия инсулина
	Ингибиторы АПФ	То же	Уменьшение инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ	Усиление гипогликемического действия метформина
	Ингибиторы МАО	То же	?	
	Ацетилсалициловая кислота	То же	?	
	Глюкокортикоиды	То же	Антагонизм при влиянии на процессы всасывания глюкозы в кишечнике и глюконеогенез	Снижение эффективности метформина
	Пероральные контрацептивы	То же	Повышение инсулинорезистентности под влиянием синтетических прогестинов	
	Тиазидные диуретики	То же	Повышение инсулинорезистентности под влиянием тиазидов	
	Гормоны щитовидной железы	То же	Антагонизм при влиянии на углеводный обмен	
	Производные фенотиазина	То же	?	
Производные сульфонилмочевины	Рифампицин	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция цитохрома P450 рифампицином	Возможно ускорение метаболизма и снижение активности производных сульфонилмочевины

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Глюкокортикоиды	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Усиление под влиянием преднизолона процессов глюконеогенеза, гликогенолиза и повышение всасывания глюкозы в кишечнике	Возможно ослабление гипогликемического действия препаратов сульфонилмочевины
	Гормоны щитовидной железы	То же	Гормоны щитовидной железы стимулирует гликогенолиз	
	НПВС (салицилаты, фенилбутазон)	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение производных сульфонилмочевины из связи с белками	Усиление действия препаратов сульфонилмочевины
	Противогрибковые средства (производные имидазола и триазола)	Фармакокинетическое, метаболизм	Нарушение метаболизма производных сульфонилмочевины в печени за счёт ингибирования производными азолов изоферментов цитохрома Р450	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия препаратов сульфонилмочевины
	Сульфаниламидные препараты	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение производных сульфонилмочевины из связи с белками, снижение экскреции производных сульфонилмочевины почками	Усиление действия препаратов сульфонилмочевины
	Циметидин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование изоферментов цитохрома Р450 циметидином	Возможно повышение концентрации в крови глипизида, глибенкламида и усиление действия препаратов сульфонилмочевины

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Тиазидные диуретики	Фармакодинамическое, калиевые каналы β-клеток поджелудочной железы, рецепторы к инсулину	Тиазидные диуретики препятствуют эффекту производных сульфонилмочевины, вызывая открытие калиевых каналов, повышают инсулинорезистентность	Снижение эффективности производных сульфонилмочевины
	Неселективные β-адреноблокаторы	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Суммация эффектов при влиянии β-адреноблокаторов на β_2-адренорецепторы клеток поджелудочной железы	Возможно усиление гипогликемического эффекта и маскирование симптомов гипогликемии (тремора, тахикардии)
	Пентоксифиллин	Фармакодинамическое	?	Потенцирование действия пероральных противодиабетических средств
	Кетотифен	То же	?	Возможна обратимая тромбоцитопения
	Хлорамфеникол	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование изоферментов цитохрома Р450 циметидином	Усиление действия пероральных противодиабетических препаратов
	Пероральные контрацептивы	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Повышение инсулинорезистентности под влиянием синтетических прогестинов	Снижение эффективности производных сульфонилмочевины
XVIII. Антигистаминные препараты. Препараты I поколения	Снотворные, седативные средства	Фармакодинамическое, ЦНС	Блокада гистаминовых рецепторов в ЦНС, суммация угнетающего действия на ЦНС	Потенцирование действия снотворных и седативных средств

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Нейролептики	То же	Блокада гистаминовых рецепторов в ЦНС, суммация угнетающего действия на ЦНС	Потенцирование действия нейролептиков
	Транквилизаторы	То же		Потенцирование действия транквилизаторов
	Средства для наркоза	То же		Потенцирование действия средств для наркоза
	Резерпин	То же	Суммация угнетающего действия на ЦНС резерпина и антигистаминных препаратов	Усиление центрального действия антигистаминных средств
	Кетотифен	Фармакодинамическое, гистаминовые H_1-рецепторы	Суммация действия	Усиление эффекта антигистаминных препаратов
	Холиноблокаторы	Фармакодинамическое, холинорецепторы	То же	Усиление эффектов холиноблокаторов
	Ревипарин	Фармакодинамическое	?	Ослабление действия ревипарина и его профилактического эффекта
Дифенгидрамин	Местные анестетики	Фармакодинамическое, мембраны нервных волокон и их окончаний	Суммация действия вследствие снижения антигистаминными средствами проницаемости мембран для ионов натрия	Усиление действия местных анестетиков
Терфенадин, астемизол	Противогрибковые средства (производные имидазола и триазола)	Фармакокинетическое, метаболизм	Нарушение метаболизма антигистаминных средств в печени за счёт ингибирования CYP 3F4	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови и риска кардиотоксического действия
	Макролиды (кларитромицин, эритромицин)			

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Антиаритмические препараты 3 класса (соталол, амиодарон)	Фармакодинамическое, проводящая система сердца	Удлинение интервала $Q-T$	Нарушения сердечного ритма
Лоратадин	Макролиды (кларитромицин, эритромицин)	Фармакокинетическое, метаболизм	Нарушение метаболизма лоратадина в печени за счёт ингибирования CYP 3A4	Повышение концентрации лоратадина в плазме крови (без клинических проявлений)
	Кетоконазол			
	Циметидин			
Фексофенадин	Макролиды (кларитромицин, эритромицин)	То же	Нарушение метаболизма фексофенадина в печени за счёт ингибирования активности CYP 3A4	Повышение концентрации фексофенадина в плазме крови (без клинических проявлений)
	Кетоконазол			
XIX. Нейролептики. 1. Производные фенотиазина	Алкоголь	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Угнетение ЦНС, дыхания, усиление гипотензивного эффекта; возможно повышение риска развития теплового удара
	Транквилизаторы, наркотические анальгетики	То же	?	Угнетение ЦНС, дыхания, потенцирование гипотензивного действия
	Барбитураты	То же	?	
	Барбитураты	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция микросомальных ферментов печени (CYP 3A4)	Уменьшение сывороточной концентрации фенотиазинов (кроме тиоридазина), уменьшение антипсихотического действия и экстрапирамидных нарушений

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Апоморфин	Фармакодинамическое, рецепторы дофаминовых D_2-рецепторов	Конкуренция за связывание с рецепторами	Уменьшение эффективности апоморфина как рвотного средства; угнетение ЦНС, дыхания, кровообращения
	Антипаркинсонические и антигистаминные средства, атропин	Фармакодинамическое, центральные и периферические м-холинорецепторы	Блокада м-холинорецепторов	Усиление холиноблокирующих эффектов. Потенцирование гиперпиретического действия фенотиазинов, особенно при повышении температуры окружающей среды
	Циклодол	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция специфических изоферментов семейства цитохрома Р450	Возможно снижение концентрации фенотиазинов в плазме крови вследствие усиления их метаболизма и снижение их антипсихотической активности
	Амфетамины	Фармакодинамическое, центральные α-адренорецепторы	Конкуренция за связывание с рецепторами	Ослабление стимулирующего действия амфетаминов и антипсихотической активности фенотиазинов
	Антациды, содержащие соли алюминия или магния, антидиарейные средства	Фармакокинетическое, всасывание	Связывание фенотиазинов с образованием малорастворимых комплексов	Торможение всасывания назначаемых внутрь фенотиазинов, особенно хлорпромазина, поэтому одновременного назначения этих ЛС следует избегать

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Противосудорожные средства, в т.ч. барбитураты	Фармакодинамическое	?	Фенотиазины могут понижать судорожный порог
	Фенитоин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование активности изоферментов системы цитохрома P450	Возможно угнетение метаболизма фенитоина и проявление его токсичности
	Трициклические и тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы МАО	Фармакодинамическое, гистаминовые H_1-рецепторы, м-холинорецепторы, α-адренорецепторы ЦНС.	Блокада рецепторов	Взаимное усиление и удлинение седативного и антихолинергического эффектов.
		Фармакокинетическое, метаболизм фенотиазинов и антидепрессантов	Ингибирование функциональной активности изоферментов цитохрома P450	Возможно повышение концентраций препаратов в плазме крови за счёт взаимного подавления печёночного метаболизма; повышение риска развития злокачественного нейролептического синдрома
	Средства для лечения гипертиреоза	Фармакодинамическое, стволовые гранулоцитопоэтические клетки костного мозга	?	Повышение риска развития агранулоцитоза
	Средства, понижающие аппетит	Фармакодинамическое, центральные α-адренорецепторы	Конкурентные взаимоотношения за связывание с рецепторами	Фенотиазины ослабляют действие анорексигенных препаратов, за исключением фенфлурамина, фенметразина

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	β-Адреноблокаторы	Фармакокинетическое, метаболизм фенотиазинов и β-адреноблокаторов	Ингибирование функциональной активности CYP 2D6	Повышение концентрации препаратов обеих групп в крови; возможно усиление гипотензивного эффекта, возникновение необратимой ретинопатии, аритмии сердца, поздних дискинезий
	Бромокриптин	Фармакодинамическое, дофаминовые рецепторы клеток аденогипофиза	Конкуренция за связывание с рецепторами	Возможно ослабление эффектов бромокриптина за счёт стимуляции секреции пролактина фенотиазинами
	Циметидин, парацетамол, тетурам, фуразолидон, ингибиторы МАО	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование изоферментов цитохрома Р450	Возможно повышение стабильных концентраций фенотиазинов и увеличение риска развития нежелательных реакций
	Пероральные контрацептивы		То же	Повышение концентрации фенотиазинов в плазме крови и усиление их действия
	Антикоагулянты непрямого действия		То же	Повышение концентрации непрямых антикоагулянтов в плазме крови и усиление их фармакологических эффектов
	Тиазидные диуретики	Фармакодинамическое, ГМК артериол, клетки гипоталамуса, секретирующие вазопрессин	Фенотиазины вызывают дополнительную вазодилатацию за счёт блокады периферических α-адрено-	Усиление гипотензивного и кардиотоксического действия вследствие гипокалиемии

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			рецепторов, увеличивают секрецию вазопрессина нейрогипофизом, что ведёт к задержке воды в организме на фоне продолжающегося выведения Na^+ и K^+ (основной эффект тиазидных диуретиков)	
	Допамин, эфедрин, мезатон, норэпинефрин	Фармакодинамическое, α-адренорецепторы артериол	Конкуренция за связывание с рецепторами	Ослабление сосудосуживающих эффектов за счёт α-адреноблокирующих свойств фенотиазинов
	Эпинефрин	Фармакодинамическое, α-и β-адренорецепторы артериол	Эпинефрин не снимает блокирующий эффект фенотиазинов на α-адренорецепторы, но стимулирует β-адренорецепторы, что вызывает усиление вазодилатации	При использовании эпинефрина для лечения вызванной фенотиазинами артериальной гипотензии возможно развитие парадоксальной реакции (усугубление гипотензии вследствие α-адреноблокирующих свойств фенотиазинов и стимуляции β-адренорецепторов эпинефином)
	Клонидин	Фармакодинамическое, центральные пресинаптические α-адренорецепторы	Конкуренция за связывание с рецепторами	Уменьшение антигипертензивного действия клонидина и усиление его угнетающего влияния на ЦНС; при парентеральном введении фенотиазинов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
				больным, принимающим клонидин, возможно развитие гипертонического криза
	м-Холиномиметики, антихолинэстеразные препараты	Фармакодинамическое, м-холинорецепторы	Конкуренция за связывание с рецепторами	Двусторонний антагонизм, снижение холиноблокирующего действия нейролептиков
	Хинидин	Фармакодинамическое, кардиомиоциты	?	Возможен синергизм при сочетании препаратов, усиление отрицательного инотропного воздействия на сердце
	Вальпроевая кислота	Фармакодинамическое, ГАМК-рецепторы в базальных ганглиях	Увеличение количества ГАМК в базальных ганглиях, устранение дисбаланса дофаминергической и холинергической передачи в этих структурах, лежащего в основе лекарственного паркинсонизма	В обычных дозах потенцирует действие нейролептиков; в низких дозах уменьшает их побочные эффекты
	Леводопа	Фармакодинамическое, D_2-дофаминовые рецепторы базальных ганглиев	Конкуренция за связывание с рецепторами между метаболитами леводопы (дофамином) и фенотиазинами	Противопаркинсоническое действие леводопы может быть ослаблено
	Препараты лития	Фармакокинетическое, всасывание	Угнетение моторики тонкой кишки препаратами лития	Повышение всасывания фенотиазинов из ЖКТ и риска развития чрезмерных фармакодинамических эффектов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
		Фармакокинетическое, выведение	Стимуляция выделения вазопрессина нейрогипофизом фенотиазинами	Увеличение скорости выведения лития почками
		Фармакодинамическое, нейроны рвотного центра продолговатого мозга	?	Ранние признаки токсичности препаратов лития (тошнота, рвота) могут маскироваться противорвотным эффектом некоторых фенотиазинов
	Аминогликозиды, петлевые диуретики	Фармакодинамическое, системная организация психических функций	Высокая поведенческая токсичность фенотиазинов делает менее актуальными для больного нарушения со стороны органа слуха	Возможно «смазывание» некоторых проявлений ототоксичности перечисленных препаратов (шума в ушах, головокружения)
	Пробукол	Фармакодинамическое, кардиомиоциты	?	Дополнительное удлинение интервала $Q-T$, повышение риска желудочковой тахикардии
	Дитилин и другие миорелаксанты	Фармакодинамическое, экстрапирамидная система	?	Усиление действия миорелаксантов
	Антипиретики	Фармакодинамическое, дофамин- и простагландин Е- чувствительная аденилатциклаза нейронов центра терморегуляции	Повышение уровня цАМФ в клетках терморегуляторного центра (несмотря на снижение содержания простагландина Е), вследствие быстро	Повышение риска развития гипертермии

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			развивающейся при введении нейролептиков гиперчувствительности дофаминовых рецепторов	
	Ингибиторы АПФ	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Суммирование вазодилатирующих эффектов за счёт блокады α-адренорецепторов и снижения содержания ангиотензина II	Возможно развитие ортостатической гипотензии, особенно при сочетании с хлорпромазином
	Местные анестетики	Фармакодинамическое, ионные каналы ГМК артериол и кардиомиоцитов	?	Усиление гипотензивного эффекта
	Тетрациклины	Фармакодинамическое, митохондрии гепатоцитов	Разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов	Увеличение риска токсического поражения печени
	Инсулин, противодиабетические препараты (при разовом применении фенотиазинов)	Фармакодинамическое, центральные и периферические адренорецепторы	Блокада центральных и периферических адренорецепторов фенотиазинами	Усиление гипогликемического действия препаратов, вплоть до развития гипогликемической комы
	Инсулин, противодиабетические препараты (при длительном применении фенотиазинов)	Фармакодинамическое, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система	Повышение содержания контринсулярных гормонов (АКТГ, СТГ, кортизола) при хроническом введении фенотиазинов	Уменьшение гипогликемического действия препаратов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Трифтазин	Метилдопа	Фармакодинамическое, центральные пресинаптические α-адренорецепторы	Конкуренция за связывание с рецепторами	Возможно повышение АД
Хлорпромазин	Октадин	Фармакодинамическое, пресинаптические везикулы симпатических нервных окончаний, хромаффинные гранулы клеток мозгового вещества надпочечников	Хлорпромазин вытесняет октадин из данных структур	Снижение гипотензивного эффекта
Тиоридазин	Фенобарбитал	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция активности изоферментов цитохрома P450	Снижение концентрации фенобарбитала в крови, учащение пароксизмов
	Октадин	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Потенцирование гипотензивного действия октадина	Возможно чрезмерное снижение АД
2. Производные тиоксантена	Алкоголь, транквилизаторы, наркотические анальгетики, средства для наркоза, барбитураты	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление угнетающего влияния перечисленных препаратов на ЦНС
	Амфетамины	Фармакодинамическое, центральные α-адренорецепторы	Конкуренция за связывание с рецепторами	Взаимное ослабление основных фармакологических эффектов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Антациды, содержащие соли алюминия или магния, адсорбирующие и антидиарейные средства	Фармакокинетическое, всасывание	Связывание тиоксантенов с образованием малорастворимых комплексов	Торможение всасывания тиоксантенов из ЖКТ при приёме внутрь
	Антигистаминные препараты, атропин	Фармакодинамическое, центральные и периферические м-холинорецепторы	Блокада м-холинорецепторов	Усиление центральных и периферических холиноблокирующих эффектов
	Противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)	Фармакодинамическое	?	Возможно понижение судорожного порога
	Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО	Фармакодинамическое, гистаминовые H_1-рецепторы, м-холинорецепторы, α-адренорецепторы ЦНС	Блокада рецепторов	Взаимное усиление седативного и антихолинергического эффектов
	Допамин, эфедрин, мезатон	Фармакодинамическое, α-адренорецепторы гладкомышечных клеток артериол	Конкурентные взаимоотношения за связывание с рецепторами	Ослабление сосудосуживающего действия эфедрина, мезатона, допамина (сосудосуживающий эффект допамина уменьшается при использовании высоких доз тиоксантенов)
	Эпинефрин	Фармакодинамическое, α- и β-адренорецепторы артериол	Эпинефрин не устраняет блокирующий эффект тиоксантенов на α-адренорецепторы, но стимулирует β-адренорецепторы,	Возможно развитие тяжёлой артериальной гипотензии и тахикардии (см. фенотиазины)

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			что вызывает усиление вазодилатации	
	Октадин, гуанадрел	Фармакодинамическое, пресинаптические везикулы симпатических нервных окончаний, хромаффинные гранулы клеток мозгового вещества надпочечников	Вытеснение перечисленных препаратов из внутриклеточных гранул производными тиоксантена	Возможно уменьшение гипотензивного действия перечисленных препаратов вследствие вытеснения их из адренергических нейронов производными тиоксантена
	Леводопа	Фармакодинамическое, дофаминовые D_2-рецепторы базальных ганглиев	Конкуренция за связывание с рецепторами между метаболитами леводопы (дофамином) и тиоксантенами	Торможение противопаркинсонических эффектов леводопы (блокада дофаминовых рецепторов производными тиоксантена)
	Аминогликозиды, петлевые диуретики	Фармакодинамическое, системная организация психических функций	Высокая поведенческая активность тиоксантенов делает менее актуальными для больного нарушения со стороны органа слуха	Симптомы ототоксичности перечисленных препаратов могут маскироваться при одновременном приёме с производными тиоксантена
	Тетрациклины	Фармакодинамическое, митохондрии гепатоцитов	Разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов	Усиление гепатотоксичности тетрациклинов
	Трициклические антидепрессанты	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование изоферментов системы цитохрома P450	Угнетение метаболизма трициклических антидепрессантов и повышение их концентрации в крови

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Ингибиторы МАО	То же	Ингибирование изоферментов системы цитохрома Р450	Замедление метаболизма производных тиоксантена
	Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	То же	Индукция специфических изоферментов системы цитохрома Р450 (CYP 3A4)	Ускорение метаболизма производных тиоксантена, уменьшение их концентрации в плазме крови
	Инсулин, пероральные противодиабетические препараты (при разовом применении тиоксантенов)	Фармакодинамическое, центральные и периферические адренорецепторы	Блокада центральных и периферических адренорецепторов тиоксантенами	Усиление гипогликемического действия препаратов, вплоть до развития гипогликемической комы
	Инсулин, пероральные противодиабетические препараты (при длительном применении тиоксантенов)	Фармакодинамическое, гипоталамо-гипофизарно- надпочечниковая система	Повышение уровня контринсулярных гормонов (АКТГ, СТГ, кортизола) при хроническом введении тиоксантенов	Уменьшение гипогликемического действия препаратов
	Хинидин	Фармакодинамическое, кардиомиоциты	?	Усиление кардиотоксического действия хинидина
3. Производные бутирофенона	Алкоголь, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, общие и местные анестетики, наркотические анальгетики	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление действия общих и местных анестетиков, наркотических анальгетиков; усиление угнетающего влияния на ЦНС, возможно угнетение дыхания
	Амфетамины	Фармакодинамическое, центральные α-адренорецепторы	Конкуренция за связывание с рецепторами	Взаимное ослабление фармакологического действия (антипсихотического и стимулирующего)

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Антигистаминные препараты, атропин	Фармакокинетическое, всасывание. Фармакодинамическое, центральные и периферические м-холинорецепторы	Угнетение моторики ЖКТ вследствие блокады м-холинорецепторов. Блокада м-холинорецепторов	Возможно снижение антипсихотической активности производных бутирофенона. Усиление антихолинергических эффектов (центральных и периферических)
	Антикоагулянты непрямого действия	Фармакокинетическое, метаболизм	Изменение активности изоферментов цитохрома P450	Галоперидол снижает активность непрямых антикоагулянтов, другие производные бутирофенона могут как повышать, так и снижать их активность
	Противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)	Фармакокинетическое, метаболизм. Фармакодинамическое	Индукция функциональной активности CYP 3A4 в печени ?	Ускорение метаболизма производных бутирофенона. Снижение порога судорожной активности
	Трициклические антидепрессанты	Фармакокинетическое, метаболизм трициклических антидепрессантов в печени	Ингибирование изоферментов цитохрома P450	Угнетение метаболизма трициклических антидепрессантов
	Ингибиторы МАО	Фармакокинетическое, метаболизм	То же	Угнетение метаболизма производных бутирофенона, возможно усиление экстрапирамидных расстройств и развитие артериальной гипертензии

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Бромокриптин	Фармакодинамическое, дофаминовые рецепторы клеток аденогипофиза	Конкуренция за связывание с рецепторами	Ослабление терапевтического действия бромокриптина
	Допамин, эфедрин, мезатон	Фармакодинамическое, α-адренорецепторы артериол	Конкуренция за связывание с рецепторами	Ослабление сосудосуживающих свойств перечисленных препаратов
	Эпинефрин	Фармакодинамическое, α- и β-адренорецепторы ГМК артериол	Эпинефрин не устраняет блокирующий эффект бутирофенонов на α-адренорецепторы, стимулирует β-адренорецепторы, что вызывает усиление вазодилатации	Возможно развитие выраженной артериальной гипотензии и тахикардии
	Октадин, гуанадрел	Фармакодинамическое, пресинаптические везикулы симпатических нервных окончаний, хромаффинные гранулы клеток мозгового вещества надпочечников	Вытеснение перечисленных препаратов из внутриклеточных гранул производными бутирофенона	Возможно снижение гипотензивного действия перечисленных препаратов
	Леводопа, перголид	Фармакодинамическое, дофаминовые D_2-рецепторы базальных ганглиев	Конкуренция за связывание с рецепторами	Возможно снижение терапевтического действия леводопы и перголида
	Препараты лития	Фармакодинамическое, экстрапирамидная система	?	Усиление экстрапирамидной симптоматики
	Метилдопа	Фармакодинамическое, центральные пресинап-	Конкуренция за связывание с рецепторами	Возможны нежелательные психические нарушения

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
		тические α_2-адренорецепторы		(дезориентация, замедление процессов мышления)
4. Производные дифенилбутилпиперидина	Алкоголь, транквилизаторы, наркотические анальгетики, средства для наркоза, трициклические антидепрессанты	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление угнетающего действия на ЦНС
	Антигистаминные препараты, атропин	Фармакодинамическое, центральные и периферические м-холинорецепторы	Блокада м-холинорецепторов	Усиление холиноблокирующих эффектов
	Трициклические антидепрессанты, мапротилин, фенотиазины, новокаинамид, хинидин, дизопирамид	Фармакодинамическое, ионные каналы кардиомиоцитов	?	Возможно усиление проаритмогенного действия препаратов, удлинение интервала $Q-T$
5. Производные бензамида	Алкоголь, транквилизаторы, наркотические анальгетики, средства для наркоза, трициклические антидепрессанты	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление депрессии ЦНС, возможно угнетение дыхательного центра
	Гипотензивные препараты	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Суммирование вазодилатирующих эффектов	Риск развития ортостатической гипотензии

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Леводопа	Фармакодинамическое, дофаминовые D_2-рецепторы базальных ганглиев	Конкуренция за связывание с рецепторами между дофамином и замещёнными бензамидами	Взаимное ослабление терапевтических эффектов
	Бромокриптин	Фармакодинамическое, дофаминовые рецепторы клеток аденогипофиза	Конкуренция за связывание с рецепторами	Ослабление терапевтического действия бромокриптина за счёт увеличения секреции пролактина производными бензамида
6. Производные бензизоксазола	Алкоголь, транквилизаторы, наркотические анальгетики, средства для наркоза, трициклические антидепрессанты	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление угнетающего действия на ЦНС, возможно угнетение дыхательного центра
	Пиперазин, метоклопрамид	Фармакодинамическое, дофаминовые D_2-рецепторы базальных ганглиев	Усиление блокады D_2-рецепторов базальных ганглиев	Повышение риска развития экстрапирамидных расстройств
	Леводопа, допамин	Фармакодинамическое, дофаминовые D_2-рецепторы базальных ганглиев и миокарда	Конкуренция за связывание с рецепторами между дофамином и производными бензизоксазола	Ослабление терапевтического действия препаратов за счёт блокады дофаминовых рецепторов производными бензизоксазола
	Нейролептики фенотиазинового ряда, трициклические антидепрессанты, β-адреноблокаторы	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование специфических изоферментов системы цитохрома P450	Повышение концентрации производных бензизоксазола в плазме крови

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
7. Производные дибензодиазепина	Алкоголь, транквилизаторы, наркотические анальгетики, средства для наркоза, трициклические антидепрессанты	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление угнетающего действия на ЦНС, дыхательный центр
	Антигистаминные препараты, атропин, антидепрессанты	Фармакодинамическое, центральные и периферические м-холинорецепторы	Блокада м-холинорецепторов	Усиление холиноблокирующих эффектов
	Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, НПВС (производные пиразолона), препараты золота, тиреостатики, пеницилламин, карбамазепин, котримаксозол, сульфаниламиды, хлорамфеникол, цитостатики	Фармакодинамическое, стволовые гранулоцитопоэтические клетки костного мозга	?	Повышение риска угнетения кроветворения
	Дигоксин, варфарин, фенитоин, гепарин	Фармакокинетическое, метаболизм, связывание с белками	Ингибирование изоферментов цитохрома Р450, вытеснение клозапина из участков связывания с белками плазмы крови	Возможно повышение концентраций перечисленных препаратов в крови
	Гипотензивные препараты	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Суммирование вазодилатирующих эффектов	Усиление гипотензивного действия

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Эпинефрин	Фармакодинамическое, α- и β-адренорецепторы ГМК артериол	Эпинефрин не устраняет блокирующий эффект дибензодиазепинов на α-адренорецепторы, но стимулирует β-адренорецепторы, что вызывает усиление вазодилатации и тахикардию	Возможна выраженная артериальная гипотензия и тахикардия
	Препараты лития	Фармакодинамическое, ионные каналы нейронов головного мозга	?	Повышение риска эпилептических припадков, возможно возникновение спутанности сознания, нейролептического злокачественного синдрома
	Никотин	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция специфических изоферментов цитохрома P450	Сывороточная концентрация клозапина снижается
8. Производные раувольфии	Алкоголь, транквилизаторы, наркотические анальгетики, средства для наркоза, метилдопа	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление угнетающего действия на ЦНС, дыхательный центр
	Клонидин	Фармакодинамическое, пресинаптические везикулы в адренергических нейронах ЦНС и	Истощение запасов катехоламинов в ЦНС и на периферии	Ослабление гипотензивного эффекта клонидина

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
		периферической нервной системы, хромаффинные гранулы надпочечников		
	Ингибиторы АПФ, диуретики, теофиллин	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Суммирование вазодилатирующих эффектов	Усиление гипотензивного эффекта
	Блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина), гидралазин, миноксидил	Фармакодинамическое, ГМК артериол, синусовый узел	Суммирование вазодилатирующих эффектов; ослабление резерпином рефлекторной тахикардии, вызываемой перечисленными препаратами	Потенцирование гипотензивного эффекта при взаимном ослаблении влияния на ЧСС
	Верапамил	Фармакодинамическое, синусовый узел	Резерпин уменьшает действие катехоламинов на клетки синусового узла и потенцирует отрицательный хронотропный эффект верапамила	Возможна брадикардия, АВ-блокада
	Гуанетидин	Фармакодинамическое, пресинаптические везикулы в адренергических нейронах ЦНС и периферической нервной системы, хромаффинные гранулы надпочечников	Истощение запасов катехоламинов в ЦНС и на периферии	Высокий риск развития ортостатического коллапса, брадикардии, депрессии
	β-Адреноблокаторы	Фармакодинамическое, клетки синусового узла	Резерпин уменьшает действие катехоламинов	Высокий риск возникновения брадикардии,

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			на клетки синусового узла и потенцирует отрицательный хронотропный эффект β-адреноблокаторов	АВ-блокады, снижения сердечного выброса
	Глибенкламид	Фармакодинамическое, хромаффинные гранулы надпочечников	Истощение запасов адреналина	Возможно усиление гипогликемического эффекта глибенкламида
	Сердечные гликозиды	Фармакодинамическое, клетки синусового узла	Резерпин уменьшает действие катехоламинов на клетки синусового узла и потенцирует отрицательный хронотропный эффект сердечных гликозидов	Возможно развитие брадикардии, АВ-блокады
	Барбитураты	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление фармакологических эффектов барбитуратов
	Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты	Фармакодинамическое, пресинаптические везикулы адренергических нейронов ЦНС	Резерпин вытесняет катехоламины из пресинаптических везикул в синаптическую щель; ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты повышают	Неконтролируемое возрастание уровня свободных катехоламинов в ЦНС; повышение риска развития гипертонического криза

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			содержание катехоламинов в ЦНС	
	Противосудорожные средства (карбамазепин)	Фармакодинамическое	?	Снижение фармакологического действия противосудорожных средств
	Фенитоин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование функциональной активности системы цитохрома *P450*	Повышение токсичности резерпина
XX. Транквилизаторы 1. Производные бензодиазепина	Ингибиторы микросомальных ферментов (циметидин, эритромицин пероральные контрацептивы, дисульфирам, флуоксетин, изониазид, кетоконазол, метопролол, пропранолол, пропоксифен, вальпроевая кислота)	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование специфических изоферментов семейства цитохрома P450 (2C8, 2C19, 3A4)	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия бензодиазепинов
	Зидовудин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование CYP 3A4	Снижение метаболизма зидовудина и повышение его концентрации в крови
	Фенитоин, непрямые антикоагулянты, глюкокортикоиды, карбамазепин, пероральные контрацептивы	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция CYP 3A4	Ускорение метаболизма препаратов за счёт стимуляции бензодиазепинами микросомального окисления, ослабление их клинических эффектов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Антацидные препараты, холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов	Фармакокинетическое, всасывание	Замедление абсорбции бензодиазепинов	Более позднее развитие эффектов бензодиазепинов
	Необратимые ингибиторы МАО	Фармакодинамическое, нейрональная МАО	Дополнительное ингибирование МАО, неконтролируемое увеличение концентрации свободных катехоламинов в синаптической щели	Несовместимость
	Наркотические анальгетики, центральные и местные анестетики, миорелаксанты	Фармакодинамическое, антиноцицептивная система среднего мозга, экстрапирамидная система	Увеличение ГАМК-ергических тормозных влияний	Бензодиазепины усиливают действие перечисленных препаратов
	Нейролептики, антидепрессанты, седативные препараты, алкоголь	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	То же	Усиление угнетающего влияния на ЦНС
	Клозапин	То же	То же	Увеличение риска развития коллапса, угнетения и остановки дыхания
	Производные фентанила	То же	То же	Высокий риск развития тяжёлой артериальной гипотензии, угнетения дыхания и удлинение выхода из

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
				наркоза (особенно при внутривенном введении бензодиазепинов)
	Психостимуляторы, адреномиметики, глюкокортикоиды	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга	То же	Антагонизм
	Антипаркинсонические средства	Фармакодинамическое, базальные ганглии	Увеличение ГАМК-ергических тормозных влияний, устранение дисбаланса дофаминергической и холинергической передачи	Повышение эффективности антипаркинсонических средств
	м-Холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, препараты с холиноблокирующим действием	Фармакодинамическое, м-холинорецепторы	Блокада м-холинорецепторов	Суммация холиноблокирующих эффектов
	Антигистаминные препараты	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга. м-Холинорецепторы	Увеличение ГАМК-ергических тормозных влияний. Блокада м-холинорецепторов	Усиление седативного и холиноблокирующего действия
	Сердечные гликозиды	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение сердечных гликозидов из связи с белками	Риск развития интоксикации сердечными гликозидами
	Леводопа	Фармакодинамическое, базальные ганглии	Увеличение ГАМК-ергических тормозных влияний	Снижение терапевтического эффекта леводопы

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Теофиллин, аминофиллин	Фармакокинетическое, метаболизм. Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга	Усиление метаболизма бензодиазепинов за счёт усиления печёночного кровотока. Повышение содержания цАМФ в клетках ретикулярной формации за счёт блокады фосфодиэстеразы, снижение тормозного действия бензодиазепинов	Ослабление седативного действия диазепама
	Глюкагон	Фармакокинетическое, метаболизм (?)	?	Снижение содержания бензодиазепинов (кроме хлордиазепоксида) в крови
Диазепам	Амитриптилин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование CYP 2C9	Повышение концентрации амитриптилина в крови вследствие угнетения его метаболизма
	Омепразол	То же	Ингибирование CYP 2C19, 3A4	Удлинение $T_{1/2}$ диазепама
	Рифампицин	То же	Индукция CYP 1A2 и 3A4	Ускорение выведения диазепама
Лоразепам, оксазепам, темазепам	Ингибиторы микросомальных ферментов (циметидин, эритромицин, пероральные контрацептивы, дисульфирам, флуоксетин, изониазид,	Фармакокинетическое, метаболизм	Метаболизм лоразепама, оксазепама, темазепама в печени не изменяется, так как перечисленные препараты, в отличие от других бензодиазепинов,	Клинический эффект перечисленных бензодиазепинов не меняется

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	кетоконазол, метопролол, пропранолол, пропоксифен, вальпроевая кислота)		подвергаются глюкуронированию	
Хлордиазепоксид, оксазепам, диазепам	Гепарин	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение препаратов из мест связывания	Увеличение содержания свободной фракции препаратов
Лоразепам	Скополамин	Фармакодинамическое, м-холинорецепторы	Блокада м-холинорецепторов	При парентеральном введении лоразепама на фоне приёма скополамина усиливается седативное действие, возможны галлюцинации и нарушение поведения
Алпразолам	Имипрамин, дезипрамин	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение препаратов из мест связывания	Повышение концентрации в крови
2. Производное пропандиола (мепробамат)	Алкоголь, наркотические анальгетики, нейролептики, антидепрессанты, общие и местные анестетики	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	Увеличение ГАМК-ергических тормозных влияний	Взаимное усиление угнетающего действия на ЦНС
3. Производное азапирона (буспирон)	Алкоголь, наркотические средства, нейролептики, антидепрессанты, центральные и местные анестетики	То же	То же	То же

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Дигоксин	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение дигоксина из мест связывания	Увеличение риска интоксикации сердечными гликозидами
	Ингибиторы МАО, включая прокарбазин, фуразолидон, селегилин	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД (серотониновые рецепторы ЦНС)	Увеличение содержания свободного серотонина при приёме ингибиторов МАО, стимуляция серотониновых рецепторов буспироном	Повышение АД
4. Гидроксазин	Анальгетики, этанол, местные и общие анестетики, миорелаксанты, антигистаминные средства	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, антиноцицептивная система среднего мозга	Увеличение ГАМК-ергических тормозных влияний	Усиление фармакологических эффектов перечисленных препаратов
	Этанол, нейролептики, транквилизаторы других групп, антидепрессанты, седативные препараты, барбитураты	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Усиление угнетающего влияния на ЦНС
	Эпинефрин	Фармакодинамическое, сосудодвигательный центр продолговатого мозга	?	Ослабление прессорного эффекта эпинефрина

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Фенитоин	Фармакокинетическое	?	Изменение противосудорожной активности фенитоина
XXI. Антидепрессанты 1. Циклические антидепрессанты (неизбирательные ингибиторы нейронального захвата моноаминов) — трициклические и тетрациклические	Алкоголь, нейролептики, транквилизаторы, наркотические анальгетики, общие и местные анестетики	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, антиноцицептивная система среднего мозга	?	Усиление седативного, угнетающего действия на ЦНС; угнетение дыхания, возможно появление гипотензивного эффекта; усиление обезболивающего действия анальгетиков
	Вальпроевая кислота, пероральные контрацептивы, эстрогенные препараты, циметидин, НПВС, изониазид, флуоксетин, тетурам, циклофосфамид	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование специфических изоферментов системы цитохрома P450 (CYP 1A2, 2C9, 3A4, 2D6)	Замедление метаболизма антидепрессантов, усиление их основного и побочного действия
	Фенитоин, карбамазепин, барбитураты	Фармакокинетическое, метаболизм.	Индукция специфических изоферментов системы цитохрома P450 (CYP 3A4, 1A2).	Усиление метаболизма антидепрессантов, снижение их концентрации в крови, ослабление фармакологических эффектов.
		Фармакодинамическое	?	Под влиянием антидепрессантов (особенно мелипрамина) повышается готовность к судорожным реакциям, что может

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
				потребовать увеличения дозы противоэпилептических средств
	Фенамин, непрямые антикоагулянты	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование функциональной активности печёночных цитохромов	Подавление метаболизма перечисленных препаратов и усиление их действия
	Психостимуляторы	Фармакодинамическое, центральные и периферические α-адренорецепторы	Антидепрессанты увеличивают содержание свободного норадреналина в синаптической щели и, тем самым, стимуляцию центральных адренорецепторов фенамином; периферическое адреноблокирующее действие антидепрессантов препятствует реализации периферических симпатомиметических эффектов фенамина	Усиление психостимулирующего действия фенамина и тимоаналептического эффекта антидепрессантов; ослабление периферических симпатомиметических эффектов фенамина
	Антихолинергические средства, антигистаминные, антипаркинсонические препараты, некоторые нейролептики, транквилизаторы	Фармакодинамическое, м-холинорецепторы	Блокада м-холинорецепторов	Суммирование холиноблокирующих эффектов
	Антихолинэстеразные препараты	Фармакодинамическое, м-холинорецепторы	Конкуренция антидепрессантов со свободным ацетилхолином за места	Снижение миотонического эффекта антихолинэстеразных средств; ослабление

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			связывания на м-холинорецепторах	центральных и периферических холиноблокирующих эффектов антидепрессантов
	Антиаритмические препараты (хинидин, новокаинамид, верапамил), β-адреноблокаторы	Фармакодинамическое, кардиомиоциты	?	Усиление кардиотоксического и отрицательного инотропного действия перечисленных препаратов
	Сердечные гликозиды	Фармакодинамическое, кардиомиоциты	?	Усиление кардиотоксичности сердечных гликозидов
	Необратимые ингибиторы МАО	Фармакодинамическое, синапс	Циклические антидепрессанты блокируют обратный нейрональный захват моноаминов; ингибиторы МАО блокируют их расщепление	Неконтролируемое увеличение содержания свободных катехоламинов в синаптической щели, увеличение риска развития гипертонического криза, стенокардии, повышения внутриглазного давления
	Эпинефрин, норэпинефрин, мезатон, эфедрин, нафтизин	То же	Антидепрессанты повышают уровень свободных катехоламинов в адренергических терминалях на периферии за счёт снижения их обратного нейронального захвата	Повышение сосудосуживающей активности перечисленных препаратов
	Гипотензивные препараты (клонидин, октадин, метилдопа, резерпин)	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД, ЦНС	Антагонистическое взаимодействие за счёт увеличения содержания	Уменьшение гипотензивного эффекта; возможны парадоксальные реакции в

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			свободных катехоламинов в ЦНС и на периферии	виде повышения АД, усиление седативного эффекта
	Периферические вазодилататоры (гидралазин, миноксидил, нитропруссид натрия)	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Суммация вазодилатирующих эффектов, адреноблокирующее действие антидепрессантов	Усиление гипотензивного действия
	Тироксин, трийодтиронин	Фармакодинамическое, синапс	Синергизм, антидепрессанты увеличивают содержание свободных катехоламинов в ЦНС и на периферии	Усиление адренергических эффектов, возможно развитие аритмии, стенокардии
	Витамин B_6	Фармакодинамическое, МАО	Витамин B_6 в качестве кофермента МАО способствует нейтрализации избытка свободных катехоламинов	Уменьшение побочных эффектов антидепрессантов
	Ноотропы	Фармакодинамическое, окислительный метаболизм в нейронах	?	Усиление тимоаналептического действия и уменьшение побочных эффектов антидепрессантов; возможно усиление тревоги
	Тиреостатики	Фармакодинамическое, стволовые гранулоцитопоэтические клетки костного мозга	?	Повышение риска развития агранулоцитоза
Трициклические антидепрессанты	Пимозид, пробукол	Фармакодинамическое, кардиомиоциты	?	Удлинение интервала *Q–T*, повышение риска развития желудочковых аритмий

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Амитриптилин	Противосудорожные средства (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин)	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, антиноцицептивная система среднего мозга	?	Усиление седативного эффекта противосудорожных средств; снижение порога судорожной активности
	Фуразолидон	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование активности печёночных цитохромов	Возрастание вероятности развития острого психоза, нарушение метаболизма фуразолидона с блокадой печёночных ферментов
Мелипрамин	Противосудорожные средства (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин)	Фармакодинамическое, ЦНС	?	Повышение вероятности развития судорог
Кломипрамин	Необратимые ингибиторы МАО	Фармакодинамическое, синапс	Кломипрамин в большей степени блокирует обратный нейрональный захват серотонина, чем других моноаминов; ингибиторы МАО тормозят дезаминирование серотонина	Неконтролируемое повышение содержания свободного серотонина в синаптической щели и возрастание риска развития серотонинового синдрома
2. Ингибиторы обратного захвата серотонина	Алкоголь, нейролептики, транквилизаторы, наркотические анальгетики, общие и местные анестетики	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный	?	Усиление седативного, угнетающего действия на ЦНС; угнетение дыхания, возможно появление гипотензивного эффекта;

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
		центры продолговатого мозга, антиноцицептивная система центрального серого вещества среднего мозга		усиление обезболивающего действия анальгетиков
	L-триптофан, ингибиторы МАО, включая фуразолидон, селегилин	Фармакодинамическое, синапс	Ингибиторы обратного захвата серотонина в большей степени блокируют обратный нейрональный захват этого медиатора, ингибиторы МАО блокируют его расщепление	Возрастание содержания свободного серотонина в синаптической щели и повышение риска развития серотонинового синдрома
	Соли лития	Фармакодинамическое, ядра шва ствола головного мозга	?	Усиление серотонинергических эффектов антидепрессантов и побочных эффектов солей лития, увеличение их концентрации в крови
	Противосудорожные средства (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин)	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция изоферментов семейства цитохрома P450	Ускорение метаболизма антидепрессантов, снижение их концентрации в крови
	Циметидин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование функциональной активности CYP 2D6	Угнетение метаболизма антидепрессантов, повышение их концентрации в крови, усиление основного и побочных эффектов
Тразодон	Трициклические антидепрессанты, галоперидол,	Фармакодинамическое, ретикулярная формация	?	Усиление седативного и антихолинергического

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	мапротилин, пимозид, фенотиазины, тиоксантены, гуанобенз, клонидин, метилдопа, алкалоиды раувольфии	среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, центральные и периферические м-холинорецепторы		действия
	Антихолинергические антидискинетические, антигистаминные препараты	Фармакодинамическое, центральные и периферические м-холинорецепторы	Блокада м-холинорецепторов	Усиление антихолинергических эффектов, взаимное усиление угнетающего действия на ЦНС антигистаминных препаратов и тразодона
	Гипотензивные средства	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Блокада рецепторов	Увеличение вероятности выраженного снижения АД
	Дигоксин	Фармакокинетическое, связь с белками плазмы	Вытеснение дигоксина из мест связывания с белками	Повышение концентрации дигоксина в крови и его токсичности
	Фенитоин	То же	Вытеснение фенитоина из мест связывания с белками	Повышение концентрации фенитоина в плазме крови
Флуоксетин	Трициклические антидепрессанты, мапротилин, тразадон, алпразолам, карбамазепин, вальпроевая кислота, β-адреноблокаторы	Фармакокинетическое, метаболизм	Угнетение активности изоферментов семейства цитохрома P450 (CYP 2D6 и 3A4)	Замедление метаболизма перечисленных препаратов, повышение их концентрации в крови, развитие токсических эффектов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Макролиды	То же	Угнетение функциональной активности изофермента семейства цитохрома P450 (CYP 3A4)	Замедление метаболизма флуоксетина, повышение его концентрации в крови, увеличение риска развития токсических эффектов
	Дигитоксин	Фармакокинетическое, связь с белками крови	Вытеснение дигитоксина из связи с белками	Увеличение концентрации в плазме крови свободной фракции препарата, повышение риска развития неблагоприятных эффектов
	Фенитоин	То же	Вытеснение фенитоина из связи с белками	Увеличение концентрации фенитоина в плазме крови
	Нейролептики (производные бутирофенона)	Фармакокинетическое, метаболизм флуоксетина и бутирофенонов в печени	Угнетение специфических изоферментов семейства цитохрома P450	Замедление метаболизма галоперидола, увеличение его концентрации в крови с одновременным повышением концентрации флуоксетина
Флувоксамин	Клозапин, трициклические антидепрессанты, β-адреноблокаторы, теофиллин, кофеин, алпразолам, карбамазепин	Фармакокинетическое, метаболизм	Угнетение активности специфических изоферментов семейства цитохрома P450 (2D6, 3A4)	Замедление биотрансформации перечисленных препаратов, с повышением их концентрации в крови и возможным развитием токсических эффектов
Пароксетин	Вальпроевая кислота	То же	Угнетение специфического изофермента семейства цитохрома P450 (CYP 2D6)	Замедление метаболизма пароксетина, повышение его концентрации в плазме крови

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
	Трициклические антидепрессанты, пимозид, этаперазин	То же	Угнетение функциональной активности CYP 2D6 и, в меньшей степени, 3A4	Замедление метаболизма перечисленных препаратов, повышение их концентрации в крови, возможное усиление побочного действия
Сертралин	Имипрамин, дезипрамин	То же	Угнетение функциональной активности CYP 2D6	Замедление метаболизма дезипрамина и имипрамина
	Диазепам, толбутамид	То же	Угнетение активности CYP 2D6	Снижение клиренса перечисленных препаратов и умеренное повышение их концентрации в крови
	Соли лития	Фармакодинамическое, экстрапирамидная система	?	Усиление побочных эффектов солей лития без изменения их концентрации в крови
3. Ингибиторы МАО	Нейролептики, бензодиазепины, антигистаминные препараты	Фармакокинетическое, метаболизм	Угнетение активности специфических изоферментов семейства цитохрома P450	Угнетение метаболизма перечисленных препаратов, усиление их основных и побочных эффектов
	Этанол, барбитураты, наркотические анальгетики	Фармакодинамическое, ретикулярная формация среднего и промежуточного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга	?	Возможно развитие артериальной гипотензии, угнетения дыхания, гипертермии, судорог
	Гипотензивные препараты, β-адреноблокаторы	Фармакодинамическое, ЦНС	Неконтролируемое увеличение содержания свободных моноаминов	Парадоксальный эффект с повышением АД

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Адреномиметики, аналептики	Фармакодинамическое, центральные α-адренорецепторы	Гиперстимуляция центральных α-адренорецепторов	Возможно развитие гипертонического криза, повышение внутричерепного давления, развитие сердечных аритмий, приступа стенокардии
	Пероральные контрацептивы	Фармакодинамическое, митохондрии гепатоцитов	Разобщение процессов окислительного фосфорилирования	Нарушение функций печени
	Тироксин, трийодтиронин	Фармакодинамическое, адренорецепторы	Синергизм свободных моноаминов и тиреоидных гормонов в отношении адренорецепторов	Усиление адренергических влияний ингибиторов МАО
	Антихолинергические средства	Фармакодинамическое, м-холинорецепторы	Блокада данных рецепторов	Усиление холиноблокирующих эффектов
	Трициклические и тетрациклические антидепрессанты	Фармакодинамическое, синапс	Циклические антидепрессанты блокируют обратный нейрональный захват моноаминов; ингибиторы МАО тормозят их расщепление	Увеличение содержания свободных катехоламинов в синаптической щели, опасность развития гипертонического криза, приступа стенокардии, повышения внутриглазного давления
	Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина	То же	Блокада обратного нейронального захвата серотонина и его окислительного дезаминирования	Неконтролируемое увеличение содержания свободного серотонина в синаптической щели и возрастание риска развития серотонинового синдрома

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Инсулин, антидиабетические препараты	Фармакодинамическое, β- адренорецепторы поджелудочной железы	Стимуляция рецепторов свободными моноаминами	Усиление гипогликемического действия препаратов
	Циметидин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование активности специфических изоферментов семейства цитохрома Р450	Замедление метаболизма антидепрессантов, усиление их основного и побочного действий
	Карбамазепин	Фармакодинамическое, структуры ЦНС, связанные с регуляцией мышечного тонуса и координации движений	?	Возможно появление токсических эффектов карбамазепина
XXII. Антибактериальные средства. Пенициллины	Антикоагулянты (прямые и непрямые), НПВС, тромболитические средства	Фармакодинамическое, система гемостаза	Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, ульцерогенное действие НПВС, торможение синтеза простациклинов	Повышение риска кровотечений (особенно при применении высоких доз карбенициллина и уреидопенициллинов)
	Гиполипидемические средства	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение всасывания пенициллинов	Снижение концентрации пенициллинов в плазме крови
	Метотрексат	Фармакодинамическое, клетки макроорганизма и кишечная микрофлора	Угнетение нормальной микрофлоры кишечника, приводящее к уменьшению синтеза фолиевой кислоты, что потенцирует эффективность метотрексата (антагониста фолиевой кислоты)	Усиление токсического действия метотрексата

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Сульфаниламиды, хлорамфеникол	Фармакодинамическое, микробная клетка	Антагонизм бактерицидных препаратов, действующих в фазу деления микробной клетки, и бактериостатических препаратов, тормозящих деление	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
Бензилпенициллина калиевая соль	Ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, препараты калия	Фармакодинамическое, электролитный обмен	Задержка ионов калия в организме	Развитие гиперкалиемии
Феноксиметилпенициллин	Неомицин	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина	Снижение фармакологической эффективности препарата
Феноксиметилпенициллин, амоксициллин, ампициллин	Пероральные контрацептивы (комбинированные)	То же	Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счёт подавления нормальной микрофлоры	Снижение эффективности контрацепции
Цефалоспорины	Аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики, другие средства, оказывающие нефротоксическое действие	Фармакодинамическое, почки	Потенцирование нефротоксического действия	Повышение риска нефротоксичности
Цефоперазон	Алкоголь	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование ацетальдегид дегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола	Развитие дисульфирамоподобной реакции
	Антикоагулянты (прямые и непрямые),	Фармакодинамическое, система гемостаза	Подавление нормальной микрофлоры кишечника,	Повышение риска развития кровотечений

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	тромболитические средства, НПВС		синтезирующей витамин К, ульцерогенный эффект НПВС, торможение синтеза простациклинов	
Аминогликозиды	Аминогликозиды при одновременном или последовательном применении двух и более препаратов	Фармакодинамическое, орган слуха, почки, синапс	Суммация побочных эффектов. Нервно-мышечная блокада развивается вследствие снижения чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину и высвобождения медиатора	Повышение риска ото- и нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
	Гликопептиды	Фармакодинамическое, орган слуха и почки	Потенцирование побочных эффектов	Повышение риска ото- и нефротоксичности
	Капреомицин	Фармакодинамическое, орган слуха, почки, синапс	То же	Повышение риска ото- и нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
	Полимиксин В	Фармакодинамическое, почки, синапс		Повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
	Петлевые диуретики, цисплатин	Фармакокинетическое, выведение	Торможение фильтрации аминогликозидов вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации диуретиками и нефротоксического действия препаратов	Повышение риска ототоксичности

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Средства для наркоза, наркотические анальгетики, антидеполяризующие миорелаксанты	Фармакодинамическое, дыхательный центр и периферическая нервная система	Суммация и потенцирование побочных эффектов	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения дыхания
	Антимиастенические средства	Фармакодинамическое, синапс	Антагонистическое взаимодействие вследствие угнетения аминогликозидами нервно-мышечной передачи	Ослабление действия антимиастенических средств
Хинолоны/ фторхинолоны	Диданозин	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции фторхинолонов	Снижение эффективности фторхинолонов
	Циклоспорин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование CYP 3A4 и замедление биотрансформации циклоспорина	Повышение концентрации циклоспорина в плазме крови и усиление его нефротоксического эффекта
	Пероральные противодиабетические средства, инсулин	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Фторхинолоны могут вызывать транзиторную гипергликемию	Гипо- или гипергликемия
	НПВС	Фармакодинамическое, ЦНС	Суммация неблагоприятных лекарственных реакций	Повышение риска возбуждения ЦНС и развития судорог
	Фенитоин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование CYP 3A4 и замедление биотрансформации фенитоина	Снижение концентрации фенитоина в плазме крови
Ципрофлоксацин	Ксантины (аминофиллин, теофиллин, кофеин)	То же	Ингибирование CYP 1A2 и 3A4	Повышение риска токсичности ксантинов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Налидиксовая кислота	Непрямые антикоагулянты	Фармакодинамическое, система гемостаза	Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин K	Усиление антикоагулянтного эффекта и повышение риска развития геморрагических осложнений
Макролиды	Бензодиазепины (мидазолам, триазолам), сердечные гликозиды, антиаритмические средства (дизопирамид)	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование функциональной активности CYP 3A4 и замедление биотрансформации перечисленных препаратов в печени	Усиление действия перечисленных препаратов
	Противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), ксантины	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение перечисленных препаратов из связи с белками и повышение их концентрации в крови	Повышение риска развития токсичности перечисленных препаратов
	Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов (астемизол, терфенадин), сердечные гликозиды, цизаприд	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование функциональной активности CYP 3A4, уменьшение биотрансформации перечисленных препаратов	Повышение концентраций препаратов в плазме крови и возрастание риска развития кардиотоксичности (удлинения интервала $Q-T$, аритмии)
	Циклоспорин	То же	Ингибирование функциональной активности CYP 3A4, снижение биотрансформации циклоспорина	Увеличение концентрации циклоспорина в плазме крови и повышение риска нефротоксичности
Эритромицин, кларитромицин	Алкалоиды спорыньи	То же	Ингибирование функциональной активности CYP 3A4, снижение	Ишемия конечностей, эрготизм с периферическим некрозом

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			биотрансформации алкалоидов спорыньи	
Кларитромицин	Рифампицин, рифабутин	То же	Индукция CYP 3A4 и усиление биотрансформации кларитромицина	Снижение концентрации кларитромицина в плазме крови и его эффективности
	Зидовудин	То же		Снижение концентрации зидовудина в плазме крови и его эффективности
Тетрациклины	Антациды, магнийсодержащие слабительные, препараты кальция и железа, гиполипидемические средства (колестипол)	Фармакокинетическое, всасывание	Образование невсасываемых соединений, ослабление всасывания тетрациклинов при приёме внутрь	Снижение эффективности тетрациклинов
	Пероральные контрацептивы (комбинированные)	То же	Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счёт подавления нормальной микрофлоры кишечника	Снижение эффективности контрацепции
	Непрямые антикоагулянты	Фармакодинамическое, система гемостаза	Угнетение нормальной микрофлоры кишечника и синтеза витамина K	Повышение риска кровотечений
	Витамин A	Фармакодинамическое	?	Повышение внутричерепного давления
	Метоксифлуран	Фармакодинамическое, почки	Суммация побочного действия на почки	Повышение риска нефротоксичности
	Сердечные гликозиды (дигоксин)	Фармакокинетическое, всасывание	Повышение всасывания сердечных гликозидов из	Усиление действия дигоксина при приёме

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
			ЖКТ вследствие подавления роста *Eubacterium lentum*, метаболизирующего 10–40% дозы сердечных гликозидов	тетрациклина внутрь (вплоть до гликозидной интоксикации)
Доксициклин	Барбитураты, противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин)	Фармакокинетическое, всасывание, метаболизм	Снижение абсорбции доксициклина за счёт снижения моторики ЖКТ, усиление его биотрансформации в печени за счёт индукции изоферментов цитохрома Р450	Снижение концентрации Доксициклина в плазме крови, ослабление его эффектов
Линкозамиды	Средства для наркоза, наркотические анальгетики, антидеполяризующие миорелаксанты	Фармакодинамическое, синапсы центральной и периферической нервной системы	Суммация и потенцирование нервно-мышечной блокады	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
	Адсорбирующие противодиарейные средства	Фармакокинетическое, всасывание	Значительное снижение абсорбции линкозамидов	Снижение эффективности линкозамидов
	Антимиастенические средства	Фармакодинамическое, синапс	Антагонистическое взаимодействие вследствие нервно-мышечной блокады, вызываемой линкозамидами	Ослабление эффекта антимиастенических средств
	Макролиды, хлорамфеникол	Фармакодинамическое, микробная клетка	Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов	Ослабление действия линкозамидов
Гликопептиды	Аминогликозиды, капреомицин,	Фармакодинамическое, орган слуха, почки	Суммация побочных эффектов	Повышение риска ото- и нефротоксичности

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	полимиксины, амфотерицин В, противоопухолевые средства (кармустин, цисплатин, стрептозоцин), петлевые диуретики, салицилаты, циклоспорин			
	Средства для наркоза, антидеполяризующие миорелаксанты	Фармакодинамическое, синапсы центральной и периферической нервной системы	Усиление неблагоприятных реакций	Усиление артериальной гипотензии и нервно-мышечной блокады, возрастание риска развития остановки дыхания
Ванкомицин	Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, фенотиазины, тиоксантены	Фармакодинамическое, орган слуха	Возможно, антагонистическое взаимодействие за счёт седативного эффекта и блокады дофаминовых рецепторов перечисленными средствами	Маскируется ототоксическое действие ванкомицина (шум в ушах, головокружение)
	Дексаметазон	Фармакодинамическое	Уменьшение проникновения ванкомицина в СМЖ при менингите	Уменьшение антибактериальной активности ванкомицина
Полимиксины	Гликопептиды	Фармакодинамическое, орган слуха, почки	Суммация эффектов	Повышение риска ото- и нефротоксичности
	Капреомицин	Фармакодинамическое, орган слуха, почки, синапс	Потенцирование побочных эффектов	Повышение риска ото- и нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
	Аминогликозиды	То же		

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Петлевые диуретики, цисплатин	Фармакодинамическое, орган слуха	Снижение скорости клубочковой фильтрации и количества функционирующих нефронов приводит к замедлению экскреции полимиксинов; суммация побочного действия на орган слуха	Повышение риска ототоксичности
	Антидеполяризующие миорелаксанты	Фармакодинамическое, синапс	Действие миорелаксантов дополняет блокада нервно-мышечной передачи полимиксинами	Усиление эффекта миорелаксантов
	Непрямые антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства, метотрексат	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование CYP 2C9	Повышение концентраций перечисленных ЛС, усиление их основных и побочных эффектов
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	Средства, вызывающие угнетение костномозгового кроветворения	Фармакодинамическое, стволовая клетка крови	Суммация неблагоприятного действия	Усиление лейко- и тромбоцитопенического эффектов
	Пероральные контрацептивы (комбинированные)	Фармакокинетическое, всасывание	Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счёт подавления нормальной микрофлоры кишечника	Снижение эффективности контрацепции
	Фенилбутазон	Фармакокинетическое, связь с белками крови	Вытеснение сульфаниламидов из связи с белками плазмы крови	Увеличение концентрации сульфаниламидов в плазме крови

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Циклоспорин	Фармакокинетическое, метаболизм. Фармакодинамическое, почки	Индукция функциональной активности CYP 3A4. Суммация побочного действия	Уменьшение концентрации циклоспорина в плазме крови. Повышение риска нефротоксичности
	Пенициллины	Фармакодинамическое. микробная клетка	Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
	Прокаинамид, фенитоин	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение фенитоина и прокаинамида из связи с белками и увеличение их свободных фракций в плазме крови	Усиление действия прокаинамида и фенитоина
	Рифампицин, рифабутин	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция CYP 2C9	Ускорение выведения триметоприма, снижение его антибактериальной эффективности
Хлорамфеникол	Средства, угнетающие костномозговое кроветворение	Фармакодинамическое. стволовая клетка крови	Суммация и потенцирование побочного действия	Угнетение функций костного мозга
	Пероральные противодиабетические средства (особенно толбутамид и хлорпропамид)	Фармакокинетическое, связь с белками	Вытеснение толбутамида из связи с белками и повышение его концентрации в крови	Усиление гипогликемического эффекта
	Эритромицин, линкозамиды	Фармакокинетическое, всасывание (?)	Снижение абсорбции эритромицина и линкозамидов вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ (?)	Ослабление эффектов эритромицина и линкозамидов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Пенициллины (кроме ампициллина)	Фармакодинамическое, микробная клетка	Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
	Пероральные контрацептивы (комбинированные)	Фармакокинетическое, всасывание	Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счёт подавления нормальной микрофлоры кишечника	Снижение эффективности контрацепции
	Противосудорожные средства (фенитоин)	Фармакокинетическое, связь с белками крови	Вытеснение фенитоина из связи с белками и повышение его концентрации в крови	Повышение риска развития токсичности фенитоина
	Барбитураты (фенобарбитал), рифампицин, рифабутин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ускорение биотрансформации хлорамфеникола	Снижение концентрации хлорамфеникола в плазме крови и его эффективности
	Цианокобаламин	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции цианокобаламина вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ	Снижение эффективности цианокобаламина
Фосфомицин	Метоклопрамид и другие прокинетики	То же	Усиление моторики ЖКТ и уменьшение абсорбции препарата	Снижение концентрации фосфомицина в плазме крови
Фузидиевая кислота	Гидрокортизон	Фармакодинамическое, микробная клетка	Антагонистическое взаимодействие вследствие снижения иммунитета и повышения риска развития инфекционных поражений	Снижение антибактериальной эффективности фузидиевой кислоты

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Пенициллины, цефалоспорины	Фармакодинамическое, микробная клетка	Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов	Ослабление бактерицидного действия пенициллинов и цефалоспоринов
Нитроимидазолы	Непрямые антикоагулянты	Фармакодинамическое, система гемостаза	Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К	Усиление действия антикоагулянтов, повышение риска развития кровотечений
	Противосудорожные средства (фенитоин)	Фармакокинетическое, связь с белками крови	Вытеснение фенитоина из связи с белками плазмы крови, увеличение концентрации его свободной фракции	Риск передозировки противосудорожных средств
	Алкоголь и спиртосодержащие препараты	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование ацетальдегид дегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола	Развитие дисульфирамоподобной реакции
Метронидазол	Барбитураты	То же	Индукция CYP 3A4	Снижение плазменной концентрации метронидазола и его эффективности
	Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов (циметидин)	То же	Ингибирование CYP 2C9 и 3A4	Повышение концентрации метронидазола в плазме крови и его эффективности
Нитрофураны	Антациды	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции нитрофуранов при приёме внутрь вследствие повышения pH содержимого желудка	Снижение эффективности нитрофуранов

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Пероральные контрацептивы (комбинированные)	То же	Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счёт подавления нормальной микрофлоры кишечника	Снижение эффективности контрацепции
	Налидиксовая кислота	Фармакодинамическое, микробная клетка	Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов	Ослабление эффекта налидиксовой кислоты
Фуразолидон, производные ГИНК	Трициклические антидепрессанты ингибиторы МАО, симпатомиметики	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Синергизм (фуразолидон ингибирует МАО)	Резкое повышение АД
	Алкоголь, спиртосодержащие препараты	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование ацетальдегид дегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола	Развитие дисульфирамоподобной реакции
	Стрептомицин	Фармакокинетическое, выведение	Замедление выведения производных ГИНК вследствие нефротоксического действия стрептомицина	Повышение концентрации препаратов ГИНК, усиление их противотуберкулёзной активности
	Рифампицин, рифабутин, этионамид	Фармакодинамическое, печень	Суммация неблагоприятного лекарственного воздействия	Повышение риска гепатотоксичности
	Пиразинамид	Фармакодинамическое, микобактерии туберкулёза, печень	Суммация противотуберкулёзного эффекта и побочного действия на печень	Усиление противотуберкулёзного действия, повышение риска гепатотоксичности

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Этамбутол	Фармакодинамическое, микобактерия туберкулёза	Потенцирование и ускорение развития фармакодинамического эффекта	Замедление развития устойчивости микобактерий туберкулёза
	Циклосерин	Фармакодинамическое, нервная система	Суммация побочного действия	Повышение риска нейротоксичности
	ПАСК	Фармакокинетическое, выведение	Уменьшение почечной экскреции изониазида за счёт снижения pH мочи и усиления его реабсорбции	Повышение концентрации изониазида в крови
	Пиридоксин	Фармакодинамическое, нервное волокно	Уменьшение нейротоксического действия ГИНК вследствие благоприятного влияния пиридоксина на нервную систему	Ослабление побочного действия ГИНК на нервную систему
	Антациды	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции препаратов	Снижение плазменных концентраций производных ГИНК и их фармакологической активности
	Дисульфирам, спиртосодержащие препараты и алкоголь	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование ацетальдегид дегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола	Повышение риска токсического действия на ЦНС
	Кетоконазол	Фармакокинетическое, выведение	Усиление экскреции кетоконазола	Снижение концентрации кетоконазола в плазме крови и его противогрибковой активности
Рифамицины	Изониазид, этионамид	Фармакодинамическое, печень	Суммация побочного действия	Повышение риска гепатотоксичности

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Пиразинамид	Фармакодинамическое, микобактерии туберкулёза, печень	Потенцирование фармакодинамического эффекта	Усиление противотуберкулёзного действия, повышение риска гепатотоксичности
	ПАСК	Фармакокинетическое, всасывание	Нарушение абсорбции рифампицина	Снижение концентрации рифампицина в плазме крови, уменьшение его антибактериальной активности
	Аминофиллин, теофиллин	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция CYP 1A2 и 3A4, приводящая к ускорению биотрансформации и клиренса ксантинов	Снижение концентраций ксантинов в крови и ослабление их эффектов
	Средства для наркоза (производные углеводородов)	?	?	Повышение риска токсического эффекта средств для наркоза
	Антациды	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции рифамицинов	Значительное снижение концентраций рифамицинов в крови и их эффективности
	Непрямые антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства, β-адреноблокаторы, антиаритмические средства, глюкокортикоиды, циклоспорин, сердечные гликозиды, пероральные контрацептивы, хлорамфеникол	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция печёночных цитохромов и ускорение биотрансформации препаратов	Снижение эффективности ЛС, вступающих во взаимодействие

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Ингибиторы протеаз ВИЧ (индинавир, нелфинавир, саквинавир)	Фармакокинетическое, всасывание, метаболизм	Ускорение абсорбции рифампицина, индукция CYP 3A4	Повышение риска токсичности рифамицина, снижение эффективности ингибиторов протеаз
	Флуконазол, кларитромицин	Фармакокинетическое, метаболизм	Ингибирование активности CYP 3A4	Повышение концентрации рифабутина в плазме крови
Этамбутол	Изониазид, фтивазид, метазид	Фармакодинамическое, микобактерия туберкулёза	Усиление противотуберкулёзной активности	Замедление развития устойчивости микобактерий туберкулёза
	ЛС, оказывающие нейротоксическое действие	Фармакодинамическое, нервная система	Усиление побочных эффектов	Повышение риска нейротоксичности (периферический и нейробульбарный невриты)
Этионамид, протионамид	Изониазид	Фармакодинамическое, печень, нервная система	То же	Повышение риска гепато- и нейротоксичности
	Рифампицин	Фармакодинамическое, печень		Повышение риска гепатотоксичности
	Циклосерин, спиртосодержащие препараты, алкоголь, ЛС с нейротоксическим действием	Фармакодинамическое, нервная система	То же	Повышение риска нейротоксичности
Этионамид	Этамбутол	Фармакодинамическое, микобактерии туберкулёза	Антагонизм	Снижение фармакологической активности
Пиразинамид	Офлоксацин, Ломефлоксацин	То же	Усиление противотуберкулёзной активности	Усиление противотуберкулёзной активности

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Изониазид, рифампицин	Фармакодинамическое, микобактерии туберкулёза, печень	Усиление противотуберкулёзной активности и неблагоприятного действия на печень	Усиление противотуберкулёзной активности, повышение риска гепатотоксичности
	Противоподагрические средства	Фармакодинамическое, мочевая кислота	Антагонистическое взаимодействие за счёт повышения содержания мочевой кислоты в плазме крови при лечении пиразинамидом	Ослабление действия противоподагрических средств
Циклосерин	Изониазид, фтивазид, этионамид, протионамид, алкоголь, кофеин, дисульфирам, ЛС с нейротоксическим действием	Фармакодинамическое, нервная система	Потенцирование неблагоприятного действия	Повышение риска нейротоксичности
ПАСК	Изониазид	Фармакокинетическое, выведение	Уменьшение почечной экскреции изониазида вследствие снижения pH мочи и усиления его реабсорбции	Повышение концентрации изониазида в плазме крови
	Рифампицин, эритромицин, линкомицин	Фармакокинетическое, всасывание	Нарушение абсорбции рифампицина, эритромицина и линкомицина из ЖКТ	Снижение концентраций препаратов в крови и их фармакологической активности
	Витамин B_{12}	То же	Нарушение усвоения витамина B_{12}	Повышение риска развития мегалобластной анемии

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Капреомицин	Полимиксины	Фармакодинамическое, почки, синапсы центральной и периферической нервной системы	Суммация неблагоприятных лекарственных реакций	Повышение риска нефротоксичности, нервно-мышечной блокады, угнетения дыхания
	Аминогликозиды и другие препараты, оказывающие ото- и нефротоксическое действие	Фармакодинамическое, орган слуха, почки, синапсы центральной и периферической нервной системы		Повышение риска ото- и нефротоксичности, нервно-мышечной блокады, угнетения дыхания
XXIII. Витамины Витамин С	Анаболические средства	Фармакокинетическое, всасывание, связь с белками крови	Ускорение всасывания аскорбиновой кислоты из ЖКТ, увеличение связывания её с белками плазмы	Снижение концентрации восстановленной аскорбиновой кислоты и повышение содержания её окисленной формы
	Ацетилсалициловая кислота	Фармакокинетическое, выведение	Увеличение экскреции аскорбиновой кислоты почками	Вероятность развития гиповитаминоза
	Пероральные контрацептивы	Фармакокинетическое, всасывание	Снижение абсорбции аскорбиновой кислоты	Снижение концентрации аскорбиновой кислоты в крови, развитие гиповитаминоза
	Пенициллины, препараты железа	То же	Увеличение всасывания перечисленных препаратов	Повышение концентраций препаратов в плазме крови
	Никотин, этанол, глюкокортикоиды	Фармакодинамическое	Антагонистическое взаимодействие	Взаимное ослабление фармакологической эффективности

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Витамин С (в дозе более 2 г/сут)	Салицилаты	Фармакокинетическое, выведение	Повышение кислотности мочи, увеличение реабсорбции воды в почках при снижении экскреции салицилатов	Развитие салицилизма (шума в ушах, головокружения, ухудшения слуха, рвоты, возбуждения); увеличение риска развития кристаллурии
Витамин B_2	Хлорпромазин, акрихин, трициклические антидепрессанты	Фармакодинамическое, флавин оксидаза	Блокада фермента перечисленными препаратами и торможение превращения рибофлавина в флавин мононуклеотид	Ослабление действия рибофлавина, особенно в миокарде
	Этанол, антибиотики	Фармакокинетическое, метаболизм	Ускорение биотрансформации рибофлавина	Вероятность развития гиповитаминоза
	Спиронолактон	Фармакодинамическое, ферментативные процессы	Ускорение превращения рибофлавина в коферментные формы	Изменение активности витамина
Витамин B_6	Пероральные контрацептивы, сульфаниламиды, фтивазид, изониазид, циклосерин (при длительном применении)	Фармакокинетическое, метаболизм	Ускорение метаболизма пиридоксина в печени	Снижение эффективности пиридоксина
Витамин А	Пероральные контрацептивы	Фармакодинамическое, ретинолсвязывающий белок	Повышение концентрации ретинолсвязывающего белка в плазме крови	Повышение риска развития гипервитаминоза А
	Тетрациклины (при длительном применении)	Фармакодинамическое	?	Возможно развитие внутричерепной гипертензии

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Глюкокортикоиды	То же	Антагонизм	Развитие симптомов гиповитаминоза А
Витамин Е	Препараты железа	Фармакокинетическое, всасывание	Уменьшение абсорбции токоферола	Снижение эффективности токоферола
Витамин B_1	Этанол	Фармакодинамическое, периферическая нервная система	Антагонизм	Снижение эффективности тиамина и ухудшение проведения нервного возбуждения
Фолиевая кислота	Этанол, фенитоин, примидон	Фармакокинетическое, метаболизм	Конкурентное взаимодействие на уровне печёночной биотрансформации	Изменение фармакологической эффективности фолатов и риск развития мегалобластной анемии
	Полимиксины, тетрациклин, неомицин	Фармакокинетическое, всасывание	Снижение абсорбции фолиевой кислоты вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ	Уменьшение эффективности фолиевой кислоты
XXIV. Этиловый спирт	Метамизол	Фармакокинетическое, метаболизм	Уменьшение активности алкоголь дегидрогеназы метамизолом, замедление окисления этанола	Снижение устойчивости к действию алкоголя
	Хлорамфеникол, метронидазол, гризеофульвин, цефалоспорины, сульфаниламиды, производные сульфонилмочевины, фуразолидон, производные имидазола (клотримазол, кетоконазол и др.)	То же	Ингибирование ацетальдегид дегидрогеназы	Развитие токсических осложнений (головной боли, тошноты, рвоты, шума в ушах, головокружения, тахикардии, болей в области сердца, покраснения кожных покровов)

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Ингибиторы АПФ (кроме лизиноприла и каптоприла)	То же	Нарушение активации ингибиторов АПФ (первого прохождения через печень) при хроническом алкоголизме	Снижение эффективности ингибиторов АПФ
	Клонидин	Фармакокинетическое, метаболизм (?)	Возможно замедление скорости метаболизма клонидина или этилового спирта	Глубокий сон, потеря сознания, памяти
	Парацетамол, нитрозамины	Фармакокинетическое, метаболизм	Активация этанолом CYP 2E1 в печени, увеличение образования гепатотоксического метаболита (N-ацетилбензохинонимина)	Канцерогенное действие
	Наркотические анальгетики	То же	Замедление метаболизма наркотических анальгетиков вследствие ингибирования CYP 2D6, увеличение проницаемости ГЭБ	Потенцирование и пролонгирование эффектов наркотических анальгетиков, повышение вероятности развития нежелательных реакций
	Кофеин	Фармакодинамическое, ЦНС	Увеличение проницаемости ГЭБ кофеином	Эффект «протрезвления» из-за увеличения объёма распределения этанола, затем усиление угнетающего действия этилового спирта на ЦНС
	Барбитураты, тетра- и трициклические антидепрессанты	Фармакокинетическое, метаболизм	Снижение метаболизма препаратов за счёт ингибирования активности CYP 2C19 и 2D6	Усиление седативного эффекта

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
	Барбитураты	Фармакодинамическое, ЦНС	Увеличение проницаемости ГЭБ	Угнетение дыхательного центра
	Ингибиторы МАО	То же	Стимуляция этанолом выброса катехоламинов, замедление их окисления ингибиторами МАО	Повышение АД, гипертонический криз, тахикардия
	Эфедрин, нафтизин и другие адренергические средства для симптоматического лечения ринита	Фармакодинамическое, синапс	Стимуляция этанолом выброса катехоламинов	Тахикардия, аритмии
	Инсулин, пероральные гипогликемические средства	Фармакодинамическое, углеводный обмен	Увеличение потребности тканей в глюкозе вследствие повышения содержания катехоламинов в крови, вызванного этиловым спиртом	Усиление гипогликемического эффекта
	Сердечные гликозиды, диуретики	Фармакодинамическое, электролитный баланс	Изменение содержания ионов калия	Аритмии, тахикардия
	Клонидин, нифедипин, β-адреноблокаторы, нитраты	Фармакодинамическое, функциональная система регуляции АД	Потенцирование антигипертензивного эффекта	Усиление гипотензивного эффекта , вплоть до развития коллапса
	Ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогел	Фармакодинамическое, система гемостаза	Потенцирование антиагрегантного эффекта	Повышение риска развития геморрагических осложнений
	Дизопирамид	Фармакодинамическое, углеводный обмен	?	Возможно развитие гипогликемических состояний

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
Этиловый спирт (длительное применение)	Варфарин	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция активности CYP 2C9 и ускорение биотрансформации варфарина	Ослабление антикоагулянтного эффекта варфарина
	Андрогенные препараты, анаболические стероиды, фенитоин	То же	Индукция функциональной активности CYP 2C9 и ускорение биотрансформации перечисленных препаратов	Снижение фармакологической эффективности взаимодействующих ЛС
Этиловый спирт (однократный приём в больших дозах)	Варфарин	То же	Ингибирование активности CYP 2C9 и замедление биотрансформации варфарина	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина и увеличение риска развития геморрагических осложнений
XXV. Лекарственные растения. Зверобой продырявленный	Теофиллин	Фармакокинетическое	?	Повышение концентрации теофиллина в крови
	Дигоксин	Фармакокинетическое, всасывание	Замедление всасывания дигоксина	Снижение максимальной концентрации дигоксина в крови
	Пероральные контрацептивы	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция CYP3A4	Спонтанные межменструальные кровотечения
	Циклоспорин	То же	То же	Снижение концентрации циклоспорина в крови
	Индинавир	Фармакокинетическое, всасывание	Замедление всасывания индинавира	Снижение концентрации индинавира в крови
	Лоперамид	?	?	Психотическая симптоматика

Продолжение табл 2

1	2	3	4	5
	Непрямые антикоагулянты	Фармакокинетическое	?	Снижение концентрации непрямых антикоагулянтов в крови
	Амитриптиллин	То же	?	Снижение концентрации амитриптиллина в крови
	Симвастатин	Фармакокинетическое, метаболизм	Индукция CYP3A4	Снижение концентрации симвастатина в крови
	Серталин	Фармакодинамическое, синапс	Угнетение МАО(?)	Серотониновый синдром
Чеснок	Непрямые антикоагулянты	Фармакокинетическое	?	Геморрагический синдром
	Антиагрегантны	?	?	То же
	Парацетамол	Фармакокинетическое	?	Снижение концентрации парацетамола в крови
	Хлопропамид	?	?	Гипогликемия
Гинкго Билобо	Ацетилсалициловая кислота	Фармакодинамическое	Ингибирование факторов агрегации тромбоцитов	Геморрагический синдром
	Непрямые антикоагулянты	То же	То же	Геморрагический синдром
	Тиазидные диуретики	?	?	Повышение АД вплоть до гипертонического криза
Женьшень	Непрямые антикоагулянты	Фармакокинетическое	?	Ослабление антикоагулянтного действия
Солодка голая	Преднизолон	То же	?	Уменьшение клиренса преднизолона

Продолжение табл 2

1	2	3	4	5
Подорожник	Соли лития	То же	?	Снижение концентрации лития в крови
Кава	Бензодиазепины	Фармакодинамическое	?	Возможно развитие сопорозного состояния
	Леводопа	?	?	Снижение эффективности леводопы
	Антиагреганты	?	?	Геморрагический синдром
Дягиль	Непрямые антикоагулянты	?	?	То же
	Антиагреганты	?	?	То же
Золотой корень	Дигоксин	Фармакокинетическое	?	Повышение концентрации дигоксина в крови
Йохимбин	Трициклические антидепрессанты	Фармакодинамическое	?	Повышение АД
	Клонидин	Фармакодинамическое, рецепторы	Блокада центральных α_2-адренорецепторов	Ослабление гипотензивного эффекта клонидина

Примечание ? — нет данных

Список лекарственных средств

В списке ЛС на первом месте стоит международное непатенованное название (МНН) ЛС, далее перечисляются торговые названия, зарегистрированные на территории РФ (по Информационно-поисковой системе КЛИФАР-ГОСРЕЕСТР [Государственный реестр ЛС] от 15.07.03).

Абциксимаб — Реопро

Аденозин — Аденокор

Аденозина фосфат — Фосфаден

Азаметония бромид — Пентамин

Азатиоприн — Азатиоприн, Имуран

Азеластин — Аллергодил

Азитромицин — Азивок, Азитромицин, Зимакс, Сумамед, Зитролид, Сумамед форте, Азитромицина дигидрат, Азитромицина моногидрат

Азлоциллин — Азлоциллина натриевая соль

Аймалин — Аймалин, Гилуритмал 10

Акарбоза — Глюкобай

Акривастин — Сепрекс

Алгелдрат — Алюминия гидроокись

Алгелдрат + Магния гидроксид — Алмол, Маалокс, Алосид, Гастрацид, Анацид форте, Алюмаг, Палмагель, Алмагель

Аллилэстренол — Туринал

Аллопуринол — Аллопуринол, Аллупол, Милурит, Пуринол, Аллопуринол-Эгис

Алпразолам — Алпразолам, Алпрокс, Ксанакс, Кассадан, Фронтин, Неурол, Хелекс, Алзолам

Алтеплаза — Актилизе

Альфузозин — Дальфаз, Дальфаз СР

Алюминия фосфат — Альфогель, Фосфалюгель, Гефал

Амантадин — Глудантан, Мидантан, ПК-Мерц

Амброксол — Амбробене, Амброгексал, Дефлегмин, Лазолван, Ам-броксан, Фервекс от кашля, Халиксол, Капли броховерн, Амброксол ретард, Медовент

Амикацин — Амикацин, Амикацина сульфат, Амикин, Селемицин, Хемацин, Амикозит

Аминокапроновая кислота — Аминокапроновая кислота, Поликапран, Кислота аминокапроновая

Аминофиллин — Эуфиллин, Теофиллин + Этилендиамин, Аминофиллин

Амиодарон — Амиодарон, Кордарон, Опакордэн, Седакорон, Амиодарон Гексал, Амиокордин, Кардиодарон

Амитриптилин — Амитриптилин, Амирол, Дамилена малеинат, Эли-

вел, Амитриптилин-Словакофарма, Ами-триптилин Лечива, Эливел, Саротен, Апо-Амитриптилин, Амитриптилин-Никомед, Саротен ретард, Амизол, Амитриптилин-ЛЭНС, Амиптилин, Веро-Амитриптилин

Амлодипин — Норваск, Калчек, Веро-Амлодипин, Нормодипин, Амловас, Корвадил, Амлодипина бесилат, Акридипин, Кардилопин, Акридипин

Амобарбитал — Эстимал

Амоксициллин — Амоксициллин, Амоксициллин-Ратиофарм, Амоксициллина тригидрат, Амоксон, Упсамокс, Хиконцил, Раноксил, Оспамокс, Амосин, Флемоксин Солютаб

Амоксициллин+Клавулановая кислота — Аугментин, Амоксиклав, Курам, Амоклан Гексал, Ранклав, Медоклав

Ампициллин — Ампирекс, Ампициллин, Ампициллина натриевая соль, Ампициллина тригидрат, Пентрексил, Упсампи, Стандациллин, Ампициллин-АКОС, Ампициллин-КМП, Зетсил

Ампициллин+Сульбактам — Сулациллин, Уназин, Сультасин, Амписид

Амфетамин — Фенамин

Амфотерицин В — Амфотерицин В, Фунгилин, Фунгизон

Ангиотензинамид — Ангиотензинамид

Апоморфин — Апоморфина гидрохлорид

Апротинин — Ингипрол, Контрикал, Трасилол, Гордокс

Аскорбиновая кислота — Аддитива витамин С шипучие таблетки с лимонным вкусом, Кислота аскорбиновая, Аскорбиновая кислота (Витамин С), Упсавит витамин С, Цетебе, Вит С, Витрум плюс витамин С, Витамин С – инъектопас, Витамин С, Асвитол, Цебион, Пливит С

Атенолол — Атенобене, Атенолол, Велорин 100, Ормидол, Принорм, Тенолол, Бетакард 50, Бетакард 100, Атенова, Атенолан, Апо-Атенолол, Вазкотен, Хайпотен, Катенол, Аткардил, Веро-Атенолол, Атенолол Никомед, Апо-Атенол, Атенолол-Акри, Атенол, Тенормин

Аторвастатин — Липримар

Атропин — Атропина сульфат

Аттапулгит — Неоинтестопан

Ауранофин — Ауропан

Ауротиопрол — Кризанол

Ацебутолол — Сектрал

Ацеклофенак — Аэртал

Аценокумарол — Синкумар, Аценокумарол

Ацетазоламид — Диакарб

Ацетилсалициловая кислота — Аспиватрин, Аспилайт, Аспирин, Аспирин-Директ, Аспирин-Мил-

том, Аспитрин, Ацетилсалициловая кислота, Колфарит, НЮ-силз 75 кардио-аспирин, Тромбо АСС, Эйс-эл-Пейн, Буфферан, Аспирин Йорк, Аспинат, Упсарин Упса, Аспирекс, Аспекард, Нью-аспер

Ацетилцистеин — Ацетилцистеин, АЦЦ 100, АЦЦ 200, Мукобене, Мукомист, Экзомюк, АЦЦ, Туссиком, АЦЦ-лонг, Флуимуцил

Ацикловир — Ацикловир, Виворакс, Виролекс, Зовиракс, Ловир, Ксоровир, Цикловирал Седико, Ацигерпин, Герперакс, Цитивир, Медовир, Герпесин

Барбитал — Барбитал (Веронал)

Безафибрат — Холестенорм

Беклометазон — Беклофорте, Насобек, Бекодиск, Беклазон, Бекотид, Беклазон лёгкое дыхание, Беклоджет 250, Беклазон Эко, Альдецин, Беконазе, Циклозон циклокапс

Беназеприл — Лотензин

Бенактизин — Амизил

Бензатин бензилпенициллин — Экстенциллин, Бициллин-1, Бензатинбензилпенициллин, Ретарпен, Бензициллин-1

Бензатин бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина —Дициллин-5, Бициллин-5, Бензициллин-5

Бензатин бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина+Бензилпенициллин — Бициллин-3, Дициллин-3, Бензициллин-3

Бензилпенициллин — Бензилпенициллин, Бензилпенициллина натриевая соль, Пенициллин G натриевая соль, Бензилпенициллин КМП, Бензилпенициллина калиевая соль, Прокаин пенициллин G 3 мега, Прокаин-Бензилпенициллин

Бензоклидин — Оксилидин

Бенперидол — Бенперидол

Бенциклан — Галидор

Бетаксолол — Бетоптик, Бетоптик С, Локрен

Бетаметазон — Флостерон, Дипроспан, Белодерм, Бетакортал, Валодерм, Дипролен, Целестодерм В, Целестон, Бетам-Офталь, Акридерм, Бетаметазона валерат, Бетаметазона дипропионат

Бефол — Бефол

Бикалутамид — Касодекс

Бисакодил — Бисакодил, Дульколакс, Стадалакс, Лаксакодил

Бисопролол — Конкор

Бифидобактерии бифидум — Бифидумбактерин, Биомасса бифидобактерий лиофилизированная, Биомасса бифидобактерий сухая

Бифоназол — Бифоназол, Микоспор, Бифосин

Бопиндолол —Сандонорм

Бретилия тозилат — Орнид

Бромазепам — Лексотан

Бромгексин — Бизолвон, Бромгексин, Бромгексин Никомед,

Бромгексина гидрохлорид, Бронхосан, Солвин, Флекоксин, Паксиразол, Бронхотил, Бромгексин-Ратиофарм, Бромгексин-Акри, Флегамин, Веро-Бромгексин

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин — Феназепам, Элзепам

Бромизовал — Бромизовал, Бромизовал (Бромурал)

Бромокриптин — Бромокриптин Поли, Парлодел, Бромэргон, Абергин, Бромокриптин Рихтер

Будесонид — Будесонид, Пульмикорт, Бенакорт, Пульмикорт турбухалер

Буспирон — Спитомин

Буформин — Глибутид

Валацикловир — Валтрекс

Валсартан — Диован

Вальпроевая кислота — Ацедипрол, Депакин 300 энтерик, Конвульсофин, Орфирил, Конвулекс, Энкорат, Дипромал, Апилепсин, Депакин-хроно, Депакин, Энкорат хроно

Ванкомицин — Ванколед, Ванкомицин, Ванкоцин, Ванмиксан, Эдицин

Варфарин — Варфарин Никомед

Венлафаксин — Эффектин, Эффектин Депо

Верапамил — Верапамила гидрохлорид, Изоптин, Изоптин SR 240, Финоптин, Фламон, Верапамил, Верапамил-МИК, Верапамил-Ратиофарм, Лекоптин, Веро-Верапамил, Верогалид ЕР 240 мг

Висмута трикалия дицитрат — Пилоцид, Трибимол, Вентрисол, Де-Нол

Витамин Е — Витамин Е, альфа-Токоферола ацетат, альфа-Токоферола ацетата раствор в масле, Биовитал витамин Е, Витамин Е Словакофарма, Витрум витамин Е, Сант-Е-Гал, Токоферола ацетат, Эвитол, Токофер-400, Доппельгерц витамин Е форте, Токофер-200, dl-альфа-Токоферола ацетат, Витамин Е-ацетат

Галоперидол — Галоперидол, Галоперидол декаонат, Сенорм, Галоперидол Ратиофарм, Галоперидол-Акри, Галоперидол форте, Апо-Галоперидол, Галоперидола-РОС раствор для инъекций 0,5%

Галотан — Фторотан, Наркотан

Гамма-аминомасляная кислота — Аминалон

Ганцикловир — Цимевен

Гексаметония бензосульфонат — Бензогексоний

Гемфиброзил — Гемфиброзил, Регулип, Иполипид

Гентамицин — Гентамицин, Гентамицин К, Гентамицина сульфат, Гентамисин, Гентамицин-М.Дж., Гентацикол, Гентамицин-Ферейн, Гентамицин-Дарница

Гепарин натрий — Гепарин, Гепарин Биохеми, Гепарина натрие-

вая соль, Гепарина раствор для инъекций, Лиотон 1000, Гепарин-натрий Браун, Гепарин-Рихтер

Гестонорона капроат — Депостат

Гестринон — Неместран

Гидралазин — Апрессин

Гидрокортизон — Гидрокортизон, Гидрокортизона ацетат, Гидрокортизона гемисукцинат, Латикорт, Солу Кортеф, Сополькорт Н, Кортеф, Гидрокортизон-Пос N, Гидрокортизон-Рихтер, Гидрокортизон АКОС, Локоид

Гидроксизин — Гидроксизин, Атаракс

Гидроксиметилникотинамид — Никодин

Гидроксихлорохин — Плаквенил

Гидроталцит — Рутацид, Тальцид

Гидрохлоротиазид — Гидрохлоротиазид, Дихлотиазид, Гипотиазид

Гимекромон — Одестон

Гиосциамин — Гиосциамина камфорат, Гиосциамина сульфат

Гиосцина бутилбромид — Гиосцин-Н-бутилбромид

Глауцин — Глауцина гидрохлорид, Глауцин, Глаувент

Глибенкламид — Антибет, Глибенкламид, Глитизол, Глюкобене, Гилемал, Глибенкламид АВД 5, Манинил 5, Глиборал, Апо-Глибурид, Манинил 3,5, Манинил 1,75, Глибекс, Бетаназ, Глибамид, Глимидстада, Маниглид

Гликвидон — Глюренорм

Гликлазид — Диабест, Гликлазид, Глизид, Диабетон, Гликлазид, Диатика, Реклид, Диабетон МВ, Глидиаб, Диабрезид, Веро-Гликлазид, Диабинакс, Гликлазид-АКОС

Глипизид — Глинез, Глибенез ретард, Минидиаб

Гопантеновая кислота — Пантогам, Кальция гопантенат

Гранисетрон — Китрил

Гризеофульвин — Гризеофульвин, Гризеофульвин-форте

Гуанетидин — Октадин

Гуанфацин — Эстулик

Дапсон — Диафенилсульфон

Деанола ацеглумат — Деманол, Ноглерин

Дезлоратадин — Эриус

Дексаметазон — Дексазон, Дексаметазон, Дексавен, Дексакорт, Дексапос, Дексона, Офтан Дексаметазон, Дексамед, Дексаметазон Никомед, Дексаметазона фосфата динатриевая соль, Дексаметазон ЛЭНС, Дексафар, Детаметазон, Веро-Дексаметазон, Максидекс

Декстрометорфан — Акодин

Дефероксамин — Десферал

Джозамицин — Вильпрафен

Диазепам — Апаурин, Диазепам-Тева, Диапам, Реланиум, Седуксен, Сибазон, Фаустан, Диаза-

пекс, Калпоуз, Валиум Рош, Апо-Диазепам

Дигидроэрготамин — Дитамин

Дигитоксин — Дигитоксин

Дигоксин — Диланацин, Дигоксин, Дигоксин-Тева, Дигоксин ТФТ, Дигоксин Никомед, Дигоксин-Н.С.

Дидрогестерон — Дюфастон

Дизопирамид — Ритмодан

Дикарбин — Карбидин

Диклофенак — Алмирал, Апо-Дикло, Артрекс, Артрозан, Биоран, Биоран рапид, Верал, Вольтарен, Вольтарен Акти, Вольтарен рапид, Диклобене, Диклоберл N 75, Дикловит, Диклоген, Дикломакс, Дикломакс-25, Дикломакс-50, Диклонак, Диклонат П, Диклонат П ретард 100, Диклоран, Диклоран СР, Дикло-Ф, Диклофен, Диклофенак, Диклофенак натрий, Диклофенак ретард, Диклофенак Штада, Диклофенак-Акри мазь, Диклофенак-МФФ, Диклофенак-Н.С., Диклофенакол, Диклофенак-Ратиофарм, Диклофенак-Тева, Диклофенак-ФПО, Наклоф, Наклофен, Натрия диклофенак, Неодол, Олфен, Ортофен, Раптен рапид, Реводина ретард, Санфинак, Фелоран, Фламерил, Фламерил К, Фламерил Ретард, Этифенак, Юмеран

Дилтиазем — Дилтиазем, Алтиазем РР, Блокальцин 60, Дилтиазем Ланнахер, Дилтиазем Гексал ретард, Кардил, Этизем, Дильцем, Алдизем, Дилтиазем-Ратиофарм, Тиакем, Дилтиазем 60, Дилтиазем СР, Дилкардия, Диакордин 60, Диакордин 90 ретард, Диакордин 120 ретард Дилтиазем ретард, Дилтиазем-Тева

Димеракоптопропансульфонат натрия — Унитиол

Диметинден — Фенистил 24, Фенистил

Дипиридамол — Курантил, Дипиридамол, Персантин, Апо-Дипиридамол

Дисульфирам — Дисульфирам, Радотер, Тетурам (Антабус), Эспераль

Дифенгидрамин — Аллергин, Димедрол

Добутамин — Добутамин Гиулини, Добутамин Никомед, Добутамин Гексал

Доксазозин — Тонокардин, Кардура, Камирен, Кадура ХЛ, Доксазозин

Доксиламин — Донормил, Юнисом

Доксициклин — Доксал, Доксациклин, Доксициклин Штада, Доксациклина гидрохлорид, Доксициклин-АКОС, Этидоксин, Доксидар, Апо-Докси, Вибрамицин, Юнидокс солютаб, Медомицин

Доксорубицин — Адрибластин быстрорастворимый, Аксидоксо, Доксорубицин-Эбеве, Доксорубицина гидрохлорид, Растоцин,

Доксорубицин, Доксорубифер, Доксолем, Доксорубицин-ЛЭНС

Докузат натрия — Норгалакс

Домперидон — Домперидон, Мотилиум

Допамин — Допамин АВД, Допамин Джулини 50, Допамина гидрохлорид, Дофамин, Дофамин-Дарница, Допмин, Допамин Солвей 2000, Дофамин-Ферейн

Дроперидол — Дроперидол

Дростанолон — Медротестрона пропионат, Метилдигидротестостерон

Дротаверин — Дротаверина гидрохлорид, Но-шпа, Дроверин, Но-шпа форте, Спазмол, Спаковин, Веро-Дротаверин, Дротаверин-Н.С., Дротаверин-МИК, Нош-Бра, Дротаверин-АКОС, Беспа

Железа (III) гидроксид полиизомальтозат — Феррум Лек

Железа (III) гидроксид полиизомальтозат — Феррум Лек

Железа глюконат — Ферронал, Ферронал 35

Железа сульфат — Железа закисного сульфат, Ферро-градумет, Гемофер пролонгатум

Железа фумарат — Хеферол

Жёлчь + Чеснок + Крапивы листья + Активированный уголь — Аллохол

Зафирлукаст — Аколат

Золпидем — Ивадал, Санвал, Гипноген, Золпидема тартрат, Нитрест

Зопиклон — Имован, Зопиклон, Сомнол, Пиклодорм, Зопиклон 7.5-СЛ, Золинокс, Релаксон

Зуклопентиксол — Клопиксол, Клопиксол-акуфаз, Клопиксол депо

Ибупрофен — Адвил, Ибупрофен, Бруфен, Бурана, Детский Мотрин, Ибутоп гель, Перофен 200, Солпафлекс, МИГ 200, Нурофен для детей, Апо-Ибупрофен ФС, Профинал, Бруфен ретард, Ибуфен, Ибупрофен Никомед, Ибупрофен-Н.С., Болинет Лингвал, Ибупрофен-Тева, Нурофен, Бонифен, Долгит крем, Болинет

Изониазид — Изозид 200, Изониазид, Изониазид (Тубазид), Изониазид-Дарница, Изониазид-Н.С., Изониазид-АКОС

Изопреналин — Изадрин

Изосорбид динитрат — Динитросорбилонг, Изо Мак ретард, Изокет, Изолонг, Кардонит, Нисоперкутен, Нитросорбид, Кардикет, Изосорбид динитрат, Нитросорбид-УВИ, Изодинит, Нитросорбид Н.С., Нитросорбид Русфар, Изосорб ретард, Изо Мак спрей

Изосорбид мононитрат — Монизол, Монолонг, Моночинкве, Моночинкве ретард, Оликард 40 ретард, Оликард 60 ретард, Эфокс, Эфокс Лонг, Моносан, Карди-

сорб, Мононитрат ретард, Изосорбид мононитрат, Пектрол, Эфокс 20, Монозид, Моно МАК, Моно Мак депо

Имипенем+Циластатин — Тиенам

Имипрамин — Имизин, Мелипрамин

Иммуноглобулин человеческий нормальный (IgG+IgA+IgM) — Иммуноглобулин, обогащенный IgM человеческий для перорального применения сухой, Пентаглобин

Индапамид — Арифон, Индап, Индапамид, Памид, Веро-Индапамид, Франтел

Индометацин — Апо-Индометацин, Веро-Индометацин, Индобене, Индовис ЕС, Индометацин, Индометацин 100 Берлин-Хеми, Индометацин 50 Берлин-Хеми, Индометацин Врамед, Индометацин Севтополис, Индометацин Софарма, Индометацин-Акри, Индометацин-Биосинтез, Индометацин-Ратиофарм, Индомин, Индотард, Метиндол, Метиндол ретард

Инозин — Веро-Рибоксин, Рибоксин, Инозин, Рибоксин-Дарница, Рибоксин-ПНИТИА, Рибоксин-УВИ

Инсулин аспарт — НовоРапид Пенфилл

Инсулин гларгин — Лантус

Инсулин двухфазный (человеческий генноинженерный) — Микстард 10 НМ пенфилл, Микстард 20 НМ пенфилл, Микстард 40 НМ пенфилл, Микстард 50 НМ пенфилл, Инсуман Комб 50 ГТ, Инсуман Комб 25 ГТ, Инсуман Комб 15 ГТ, Микстард 30 НМ, Микстард 30 НМ Пенфилл

Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический) — Биогулин 30/70 У-100, Инсуман Комб 15/85, Инсуман Комб 25/75, Инсуман Комб 25/75 для оптипена, Инсуман Комб 50/50, Хумулин М3, Хумодар К25

Инсулин лизпро — Хумалог

Инсулин лизпро двухфазный — Хумалог Микс 25

Инсулин растворимый (свиной монокомпонентный) — Инсулин МК свиной, Инсулин свиной высокоочищенный МК, Моносуинсулин МК, Моносуинсулин МП, Актрапид МС 40 ЕД/мл, Инсулин Бетасинт нейтральный Е-40 С, Инсулин Максирапид ВО-С, Пенсулин СР 100 ЕД/мл, Бринсулрапи МК 40 ЕД/мл, Монолин Р, Левулин Р, Монолин Регуляр У-40, Монодар

Инсулин растворимый (человеческий генноинженерный) — Актрапид НМ, Актрапид НМ Пенфилл, Инсуман Рапид ГТ, Инсулин человека, Хумулин Регуляр, Инсулин Ч био Р, Инсулин генноинженерный человеческий, Биосулин Р

Инсулин растворимый (человеческий полусинтетический) — Биогу-

лин Регуляр У-100, Биогулин Регуляр У40, Инсуман Рапид, Инсуман Рапид для оптипена, Пенсулин ЧР 100 ЕД/мл, Инсулин человеческий, Бринсулрапи Ч 40 ЕД/мл, Инсулидд Р, Инсулин человека полусинтетический (полученный из инсулина свиного высокоочищенного МК), Хумодар Р, Диарапид ЧР

Инсулин-аминохинурид (свиной монокомпонентный) — Б-Инсулин Берлин-Хеми

Инсулина-цинк (свиного монокомпонентного) комбинированного суспензия — Монотард МС, Инсулин Бетасинт Ленте Е-40 С, Инсулин Лт ВО-С, Бринсулмиди МК 40 ЕД/мл, Монолин Л, Инсулин-Лонг СМК, Левулин Л

Инсулина-цинк (свиного монокомпонентного) кристаллического суспензия — Инсулин-Ультралонг СМК

Инсулина-цинк (человеческого генноинженерного) комбинированного суспензия — Монотард НМ, Хумулин Л

Инсулина-цинк (человеческого генноинженерного) кристаллического суспензия — Ультратард НМ

Инсулин-изофан (свиной монокомпонентный) — Инсулин Бетасинт НПХ Е-40 С, Пенсулин СС 100 ЕД/мл, Монолин Н, Протамин-инсулин СМК, Левулин Н, Монодар Б, Протафан МС

Инсулин-изофан (человеческий генноинженерный) — Протафан НМ, Инсуман Базал ГТ, Инсулин Ч био НПХ, Хумулин НПХ, Биосулин Н, Протафан НМ Пенфилл

Инсулин-изофан (человеческий полусинтетический) — Биогулин NPH У-100, Инсуман Базал, Пенсулин ЧС 100 ЕД/мл, Бринсулмиди ЧСП 40 ЕД/мл, Инсулидд Н, Хумодар Б, Диафан ЧСП

Интерферон альфа — Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Интеферон рекомбинантный человеческий альфа 2, Альфаферон, Локферон, Интерлок

Интерферон альфа-2а — Интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный, Интерферон человеческий рекомбинантный для инъекций сухой (Реколин), Интерферона альфа-2 рекомбинантного мазь на гидрогелевой основе, Реаферон для инъекций сухой, Реаферон-ЕС, Реаферон-ЕС-Липинт, Роферон-А, Интераль, Инфагель

Интерферон альфа-2b — Интрон А, Виферон (Интерферон человеческий рекомбинантный), Эберон альфа Р, Виферон-мазь, Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2, Реальдирон, Реальдирон для инъекций сухой, Гриппферон

Интерферон бета-1а — Авонекс, Ребиф

Интерферон бета-1b — Бетаферон

Ипратропия бромид — Атровент

Ипратропия бромид + Фенотерол — Беродуал, Беродуал Н

Ирбесартан — Апровель

Исрадипин — Ломир

Итраконазол — Орунгал, Каназол, Итраконазол пеллеты

Кальция карбонат — Кальция карбонат осаждённый, Аддитива кальций, Кальпримум, Витакальцин

Кальция карбонат + Магния карбонат — Тамс, Ренни

Кальция пангамат — Кальция пангамат

Кальция пантотенат — Д-Пантотенат кальция, Кальция Д-пантотенат, Кальция пантотенат

Кальция фосфат — Кальция фосфат двузамещённый

Канамицин — Канамицина моносульфат, Канамицина сульфат, Умекан 1000, Канамицин-АКОС

Кандесартан — Атаканд

Каптоприл — Апо-Капто, Ацетен, Капотен, Каптоприл, Катопил, Эпситрон, Каптоприл Гексал, Капокард, Каптоприл–МИК, Каптоприл-КМП, Рилкаптон, Веро-Каптоприл, Каптоприл–Н.С., Капто, Каптоприл–Ферейн, Каптоприл–Биосинтез, Каптоприл–Эгис, Каптоприл ОФ, Каптоприл–ФПО, Ангиоприл-25

Карбамазепин — Карбамазепин, Карбамазепин-Акри, Карбамазепин-Тева, Финлепсин, Финлепсин 400 ретард, Финлепсин 200 ретард, Тегретол, Тегретол ЦР, Тимонил, Зептол, Карзепин 200, Карбапин, Апо-Карбамазепин, Карбамазепин Никомед, Мазепин

Карбенициллин — Карбенициллина динатриевая соль

Карведилол — Кредекс, Дилатренд, Карведилол, Акридилол

Карнитин — Карнитина хлорид, Карнитина хлорида раствор 20%, Карнитина хлорида раствор для инъекций 10% (Аплегин)

Касторовое масло — Касторовое масло

Кветиапин — Сероквель

Кетамин — Кетамин, Кетамина гидрохлорид, Калипсол

Кетоконазол — Кетоконазол, Низорал, Микозорал, Ороназол

Кетопрофен — Кетонал, Орувель, Профенид, Артрозилен, ОКИ, Фастум гель, Флексен

Кеторолак — Кеторолака трометамин, Кеторол, Торадол, Кеталгин, Долак, Кетановл, Кеторолак

Кетотифен — Задитен, Кетотифен, Кетоф, Френасма, Стафен, Денерел, Астафен, Зетифен, Айрифен, Кетотифена фумарат

Кларитромицин — Клацид СР, Клабакс, Клацид, Кларитромицин, Фромилид, Биноклар, Клабакс, Клеримед, Веро-Кларитромицин

Клемастин — Клемастин, Тавегил, Ривтагил

Клиндамицин — Клиндамицин, Клиндамицина гидрохлорида моногидрат, Далацин Ц, Клиндафер, Климицин, Клиндамицина фосфат, Клиндацин, Далацин Т, Далацин, Далацин Ц фосфат

Клозапин — Азалептин, Алемоксан, Лепонекс

Клометиазол — Геминеврин

Кломипрамин — Кломипрамин, Анафранил, Клофранил

Кломифен — Кломифена цитрат, Клостилбегит, Серофен, Кломид

Клоназепам — Клоназепам, Ривотрил

Клонидин — Гемитон, Клофелин, Клофелин-Дарница, Клофелин-М, Клонидина гидрохлорид

Клопидогрел — Плавикс

Клотримазол — Кандид, Канестен, Канизон, Клотримазол, Клотримазол-Акри мазь, Фунгинал, Фунгинал В, Кандибене, Имидил, Йенамазол-100, Антифунгол, Кандид-В6, Менстан, Кломазол, Клотримазол-Акри, Фактодин

Кобамамид — Кобамамид

Кодеин — Кодеин, Кодеина фосфат

Кокарбоксилаза — Кокарбоксилаза, Кокарбоксилазы гидрохлорид

Кортизон — Кортизон, Кортизона ацетат

Ко-тримоксазол — Бактрим, Берлоцид 240, Бикотрим, Бисептол, Гросептол, Ко-тримоксазол, Котримоксазол ICN, Ко-тримоксазол-Тева, Ко-тримоксазол-Акри, Котрифарм 480, Ориприм, Суметролим, Дуо-Септол, Котримоксазол 480, Ко-тримоксазол-Ривофарм, Бисептин, Берлоцид 480, Септрин, Двасептол, Ранкотрим, Циплин, Ко-тримоксазол-Биосинтез, Котримол, Котримоксазол-Тева Форте, Котримоксазол Ватхэм, Бактрим Форте, Брифесептол, Би-септин

Кофеин — Кофеина-бензоат натрия, Кофеин, Кофеина-бензоат натрия-Дарница

Кромоглициевая кислота — Интал, Ифирал, Кромогексал, Кромогексал Комби, Кромоген лёгкое дыхание, Кромолин, Кропоз, Лекролин, Вивидрин, Кромоглин, Кузикром, Кромоген, Налкром, Хай-кром, Стадаглицин

Ксантинола никотинат — Ксантинола никотинат, Теоникол, Ксантинола никотинат Н.С.

Лактобактерии ацидофильные — Ацилакт, Лактобактерин, Биобактон

Лактулоза — Лизалак, Порталак, Нормазе, Дюфалак

Ламивудин — Зеффикс, Эпивир ТриТиСи

Ламинарии слоевища — Ламинарии слоевища, Ламинарид, Ламинарии экстракт густой

Ланатозид Ц — Целанид

Лансопразол — Ланзап, Лансопразол пеллеты, Ланзоптол, Лансофед

Лаппаконитина гидробромид — Аллапинин

Лацидипин — Лаципил

Левамизол — Левамизола гидрохлорид, Декарис

Левомепромазин — Тизерцин

Левоноргестрел — Мирена, Норплант, Постинор, Микролют

Леворин — Леворидон, Леворин, Леворина натриевая соль 4 мг (200000 ЕД)

Левосимендан — Симдакс

Левотироксин натрий — Л-Тирок, Эутирокс 100, L-Тироксин 100 Берлин-Хеми, L-Тироксин 50 Берлин-Хеми, L-Тироксин-Фармак, L-Тироксин-Акри, Натрия Левотироксин

Левотироксин натрий + калия йодид — Йодтирокс

Левотироксин натрий + лиотиронин — Тиреотом, Новотирал

Левофлоксацин — Таваник

Лидокаин — Лидокаина гидрохлорид, Ксикаин, Луан, Лидокаин, Лидокаин-АКОС

Лизиноприл — Лизорил, Диротон, Даприл, Листрил, Синоприл

Линезолид — Зивокс

Линкомицин — Линкомицина гидрохлорид, Линкомицина гидрохлорид моногидрат, КМП-Линкомицин, Нелорен, Линкоцин, Медоглицин

Линэстренол — Экслютон, Оргаметрил

Лиотиронин — Трийодтиронин 50 Берлин-Хеми

Липоевая кислота — Липамид, Липоевая кислота, Кислота липоевая

Лития карбонат — Лития карбонат, Микалит, Седалит, Контемнол

Лития никотинат — Литонит

Лития оксибат — Лития оксибутират

Ловастатин — Ловакор, Ловастатин, Ровакор, Холетар, Апекстатин, Медостатин, Мевакор, Ловастерол

Лозартан — Козаар, Веро-Лозартан, Брозаар, Лозартан калия

Ломефлоксацин — Ксенаквин, Ломефлокс, Ломфлокс, Окацин, Максаквин, Ломефлоксацин гидрохлорид

Лоперамид — Диарол, Лоперакап, Лоперамида гидрохлорид, Лоперамид-Акри, Имодиум, Веро-Лоперамид, Суперилоп

Лоразепам — Мерлит, Лорафен, Апо-Лоразепам

Лоратадин — Лоратадин, Ломилан, Кларотадин, Веро-Лоратадин, Лоратин, Лоридин, Кларифер, Кларисенс, Лоратадин 10-СЛ, Кларитин

Лорноксикам — Ксефокам

Магния карбонат — Магния карбонат основной, Аддитива магний,

Магния оксид — Магния окись

Магния сульфат — Магния сульфат, Магния сульфат-Дарница, Магния сульфат-Н.С., Кормагнезин

Макрогол — Фортранс, Форлакс

Маннитол — Маннитол, Маннит

Мапротилин — Людиомил

Мебгидролин — Диазолин, Диалин, Мебгидролина нафталин-1,5-дисульфонат

Мегестерол — Мегестрола ацетат, Мегейс, Мегаплекс

Медазепам — Мезапам, Рудотель

Медроксипрогестерон — Провера, Мегестрон, Депо-Провера, Медроксипрогестерона ацетат, Медроксипрогестерон-ЛЭНС, Вераплекс, Циклотал

Мезокарб — Сиднокарб, Мезокарб

Меклозин — Бонин

Меклофеноксат — Ацефен

Мекофеноксат — Ацефен

Мексилетин — Риталмекс

Мелоксикам — Мелоксикам, Мовалис, Мелокс

Менадиона натрия бисульфит — Викасол, Викасол Дарница

Мепакрин — Акрихин

Мепробамат — Мепротан

Меркаптопурин — Меркаптопурин Пури-нетол

Меропенем — Меронем

Месалазин — Салазопиридазин, Пентаса, Месакол, Салофальк

Местеролон — Провирон

Метамизол натрия — Анальгин, Анальгин-АКОС, Анальгин-Дарница, Анальгин-Н.С., Анальгин-Русфар, Баралгин М, Спаздользин для детей, Метамизол натрия

Метандиенон — Метандростенолон, Метандиенон

Метандриол — Метиландростендиол

Метилдигоксин — Медилазид

Метилдопа — Допегит

Метилпреднизолон — Медрол, Метилпреднизолон Софарма, Солу-Медрол, Метипред, Депо-Медрол

Метилтестостерон — Метилтестостерон

Метилурацил — Метилурацил, Метуракол, 6-Метилурацил

Метионин — L-Метионин, Метионин

Метоклопрамид — Метамол, Перинорм, Клометол, Апо-Метоклоп, Метоклопрамид-Акри, Реглан, Церукал

Метопролол — Метолол, Метопролол, Эгилок, Беталок, Вазокардин, Беталок Зок, Метокард ретард, Метопролол- Ратиофарм,

Метопролола тартрат, Метопролол-Акри, Карвитол 50, Карвитол 100, Метокард, Эмзок

Метотрексат — Метотрексат, Метотрексат-Эбеве, Метотрексат натрия, Зексат, Метотрексат Лахема, Метотрексат-ЛЭНС, Тракси-лем

Метоциния йодид — Метацин

Метралиндол — Инказан

Метронидазол — Медазол, Метронидазол, Метронидазола гемисукцинат, Трихопол, Флагил, Клион, Метрогил, Розамет, Апо-Метронидазол, Метронидазол Никомед, Акваметро, Трихазол, Метронидазол-Тева, Метронидазол-в/в Браун, Розекс, Метронидазол-ТАТ, Метронидазол Ватхэм, Метронидазол Русфар, Трихоброл, Эфлоран

Метформин — Гликон, Глиформин, Глюкофаг, Дианормет, Метфогамма 500, Метфогамма 850, Метформин, Метформин-БМС, Гликомет-500, Сиофор 500, Сиофор 850, Формин Плива

Миансерин — Леривон

Мидазолам — Дормикум, Фулсед

Мидекамицин — Макропен

Мидодрин — Гутрон

Мизопростол — Сайтотек

Миконазол — Дактанол, Гино-Дактарин, Дактарин, Гинезол 7, Гино-Микозал, Микозон, Гино-Дактарин

Миноксидил — Алопекси, Регейн

Миртазапин — Ремерон

Моклобемид — Аурорикс

Моксифлоксацин — Авелокс

Моксонидин — Физиотенз, Цинт

Молграмостим — Лейкомакс

Молсидомин — Корвамин, Сиднофарм, Корватон, Диласидом

Монтелукаст — Сингуляр

Морацизин — Этмозин

Морфин — Морфилонг, Морфин, Морфина гидрохлорид, Морфина сульфат, М-Эслон, Скенан, МСТ континус

Мочевина — Мочевина для инъекций

Моэксиприл — Моэкс 7,5, Моэкс 15

Мупироцин — Бактробан

Набуметон — Роданол S

Надолол — Коргард 80, Коргард

Налидиксовая кислота — Налидиксовая кислота, Негам, Невиграмон

Налоксон — Наркан, Налоксон

Налтрексон — Антаксон, Ревиа, Налтрексон гидрохлорид, Налтрексон ФВ

Нандролон — Ретаболил, Феноболин

Напроксен — Алив, Налгезин, Налгезин форте, Напросин, Апо-Напроксен, Напроксен ICN, Напроксен-Акри, Напроксен

Натамицин — Пимафуцин

Натеглинид — Старликс

Натрия йодид — Натрия йодид

Натрия оксибат — Натрия оксибутират

Натрия пикосульфат — Гутталакс, Слабилен, Натрия пикосульфат, Лаксигал, Регулакс Пикосульфат капли

Натрия цитрат — Натрия цитрат

Нафтифин — Экзодерил

Небиволол — Небилет

Недокромил — Тайлед минт, Тилавист, Тиларин

Неомицин — Неомицина сульфат, Неомицина сульфат (Мицерин), Неомициновая мазь

Неостигмина метилсульфат — Прозерин, Прозерин-Дарница

Нетилмицин — Нетромицин

Ниаламид — Ниаламид

Низатидин — Аксид

Никотинамид — Никотинамид, Никотинамид-Н.С.

Никотиновая кислота — Никотиновая кислота, Кислота никотиновая, Кислота никотиновая-Дарница, Эндурацин

Нилутамид — Анандрон

Нимесулид — Месулид, Немулид, Найз, Нимесил, Нимика, Нимегесик 100, Пролид, Ауроним, Флолид

Нимодипин — Бреинал, Дилцерен, Немотан, Нимотоп

Нистатин — Нистатин

Нитразепам — Нитразадон, Нитразепам, Нитрам, Радедорм 5, Эуноктин, Берлидорм, Нитрасан

Нитрендипин — Нитрендипин, Унипрес, Октидипин

Нитроглицерин — Нитроглицерин, Нитро, Нитрогранулонг, Нитроджект, Нитронг форте, Сустак форте, Сустак Мите, Тринитролонг, Нитроперкутен ТТС, Перлинганит, Депонит 5, Депонит 10, Минитран 5, Минитран 10, Нитрокардин, Нитро-тайм, Нитроспрей ICN, Нитроминт, Нирмин, Сустонит, Нитрокор, Нитро Мак ретард, Нитролингвал аэрозоль, Нитро МАК ампулы, Перлинганит

Нитроксолин — 5-НОК, Нитроксолин, Нитроксолин-АКОС, 5-нитрокс

Нитропруссид натрия — Натрия нитропруссид, Нанипрус

Нитрофурал — Лифузоль, Фурацилин, Фурацилин-АКОС

Нитрофурантоин — Фурадонин

Нифедипин — Адалат, Депин-Е, Зенусин, Кальцигард Ретард, Кальцигард-10, Кальцигард-5, Коринфар, Никардия СД ретард, Нифедикап, Нифелат, Осмо-Адалат, Фенигидин, Нифедекс, Нификард, Кордафлекс, Коринфар УНО, Коринфар, Нифегексал,

Нифедипин-МИК, Никардия, Нифедипин-Ратиофарм, Нифекард ХЛ, Нифедипин-ICN, Веро-Нифедипин, Фенамон, Кордафен, Кордипин

Нифлумовая кислота — Нифлумовая кислота, Доналгин

Нифуроксазид — Нифуроксазид, Диастат, Эрсефурил, Энтерофурил

Норфлоксацин — Нормакс, Норфлоксацин, Норбактин, Норилет, Негафлокс, Гираблок, Анквин, Ютибид, Ренор, Локсон-400, Нолицин

Норэпинефрин — Норадреналина гидротартрат

Норэтистерон — Норколут, Примолют-нор

Оксазепам — Тазепам, Оксазепам, Апо-Оксазепам, Нозепам

Оксациллин — Оксациллина натриевая соль, Оксациллин-АКОС, Оксациллин-ТАТ, Оксациллин-Ферейн, Оксациллин КМП

Оксиконазол — Мифунгар крем

Оксолиновая кислота — Диоксацин

Октреотид — Октреотид, Сандостатин

Оланзапин — Зипрекса

Олеандомицин — Олеандомицина фосфат

Омепразол — Демепразол, Ломак, Омепразол, Омез, Ромесек, Омепразол пеллеты, Пептикум, Сопрал, Гастрозол, Омепрус, Лосек, Рисек, Оцид, Хелицид 20, Омепрол, Омепрус, Омефез, Омегаст, Зероцид, Веро-Омепразол, Промез, Омепразол-Н.С., Омизак, Биопразол, Золсер, Омепар, Плеом, Улзол

Ондансетрон — Зофран, Латран, Ондазан, Ондансетрона гидрохлорид дигидрат, Эметрон, Веро-Ондансетрон, Ондансетрона гидрохлорид, Эмесет

Орнидазол — Тиберал

Оротовая кислота, калиевая соль — Калия оротат

Орципреналин — Астмопент

Осалмид — Оксафенамид

Офлоксацин — Глауфос, Заноцин, Киролл, Таривид, Флоксал, Офлоксацин, Офлоксин 200, Таривид, Офло, Тарицин, Тариферид, Офломак

Паклитаксел — Паклитаксел-Эбеве, Паклитаксел-ЛЭНС, Таксол, Паклитаксел, Абитаксел, Паксен, Митотакс, Интаксел, Паклитакс

Панкреатин — Вестал, Креон, Панкреатин, Креон 10000, Креон 25000, Панкренорм, Панцитрат, Панкреалипаза 8000, Панкреаль Киршнера, Пангрол 10000, Мезим форте, Панкреатин-ICN

Панкреатин+жёлчи компоненты+гемицеллюлаза — Дигестал, Дигестал форте, Фестал, Форте Ензим, Энзистал, Ипентал, Ферестал

Пантопразол — Контролок

Папаверин — Папаверина гидрохлорид, Папаверин-АКОС

Парацетамол — Детский Панадол, Мексален, Панадол, Парацетамол, Парацетамол (Ацетофен), Пиранол, Санидол, Эффералган, Медипирин, Проходол, Проходол детский, Адол, Калпол, Калпол 6 плюс, Доломол, Детский Тайленол, Тайленол для младенцев, Тайленол, Далерон, Парацет, Парацетамол Дарница, Парацетамол ДР, Эффералган Максимум, Парацетамол -Н.С.

Пароксетин — Паксил

Пеницилламин — Пеницилламин, Купренил

Пентаэритритила тетранитрат — Эринит

Пентоксифиллин — Агапурин, Пентилин, Пентилин форте, Пентоксифиллин, Пентоксифиллин-Дарница, Радомин, Тренпентал, Трентал, Трентал 400, Меллинорм, Хинотал, Вазонит, Агапурин ретард, Агапурин 600 ретард, Пентоксифиллин-МИК, Арбифлекс-100, Арбифлекс-400, Пентоксифиллин-Фаркос, Пентомер, Флекситал

Пенцикловир — Вектавир

Периндоприл — Коверекс, Престариум

Перициазин — Неулептил

Перфеназин — Этаперазин, Этаперазин-ТАТ

Пефлоксацин — Абактал, Пелокс-400, Пефлоксацин, Пефлоксацина мезилат, Перти, Пефлацине, Юникпеф

Пилокарпин — Пилокарпина гидрохлорид, Изопто-карпин, Пленки глазные с пилокарпином гидрохлоридом, Офтан Пилокарпин, Саладжен, Пилокарпин оптифильм, Пилокарпин-лонг

Пинаверия бромид — Дицел

Пиндолол — Вискен

Пиоглитазон — Актос

Пипемидовая кислота — Пипемидовая кислота, Палин, Пипегал, Уротрактин, Пипем, Уропимид, Веро-Пипемидин, Пимидель

Пиперациллин — Пипрацил, Пиперациллина натриевая соль стерильная, Пициллин

Пиперациллин + Тазобактам — Тазоцин

Пипотиазин — Пипортил

Пипофезин — Азафен

Пирацетам — Ноотропил, Пирацетам, Пирацетам-Дарница, Пирацетам-Н.С., Церебрил, Луцетам, Пирамем, Пирацетам-Ратиофарм, Нооцетам, Ноотобрил

Пирензепин — Гастроцепин, Гастрил, Гастрозем, Гастропин

Пиридоксин — Пиридоксина гидрохлорид, Пиридоксина гидрохлорид (Витамин B_6), Пиридоксин-Н.С., Пиридоксина гидрохлорид-Дарница, Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.

Пириметамин — Хлоридин

Пиритинол — Пиридитол, Энербол, Энцефабол

Пирлиндол — Пиразидол, Пирлиндола гидрохлорид

Пироксикам — Пироксикам, Пироксифер, Пирокам, Хотемин, Пирокс, Пироксикам-Акри, Ревмадор, Фелдорал Седико, Пироксикам 10 Лечива, Пироксикам 20 Лечива, Пироксикам Йенафарм, Роксикам, Пироксикам-Ратиофарм, Финалгель, Пирокс гель, Пироксикам-Тева, Эразон, Веро-Пироксикам, Пироксикам Штада

Платифиллин — Платифиллина гидротартрат

Полимиксин В — Полимиксина В сульфат

Полимиксин М — Полимиксина М сульфат, Полимиксиновая мазь

Полиэстрадиола фосфат — Эстрадурин

Правастатин — Липостат, Правастатина натриевая соль

Празозин — Адверзутен 1, Адверзутен 5, Польпрессин, Празозин

Преднизолон — Преднизол, Преднизолон, Преднизолона гемисукцинат, Преднизолона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций 0,025 г, Преднизолон-Дарница, Преднизолон Никомед, Преднизолон 5 мг Йенафарм

Преднизон — Апо-Преднизон, Преднизон, Преднизона ацетат

Преноксдиазин — Либексин

Примидон — Гексамидин

Пробукол — Пробукол, Алколекс

Прогестерон — Прогестерон, Прогестерона раствор для инъекций в масле, Утрожестан, Прожестожель 1%

Прокаин — Новокаин, Прокаин гидрохлорид

Прокаинамид — Новокаинамид

Промазин — Пропазин

Прометазин — Дипразин, Пипольфен

Пропафенон — Ритмонорм, Пропастад международный, Пропанорм

Пропилтиоурацил — Пропицил

Пропранолол — Анаприлин, Пропранолол, Пропранолола гидрохлорид, Обзидан, Пропранолол ретард, Веро-Анаприлин

Протамина сульфат — Протамина сульфат

Прохлорперазин — Метеразин

Пэгинтерферон альфа-2а — Пегасис

Пэгинтерферон альфа-2b — ПегИнтрон

Рабепразол — Париет

Рамиприл — Тритаце, Корприл

Ранитидин — Гистак, Зантак, Раниберл 150, Ранисан, Ранисон, Ранитидин, Ранитидин БМС, Ранитин, Язитин, Ранитидин-Рати-

офарм, Ранитидин-Седико, Рантаг, Улкодин, Ранигаст, Ацилок, Ранитидина гидрохлорид, Ранитидин Врамед, Ранитидин-Акри, Зоран, Ацидекс, Рэнкс, Веро-Ранитидин

Резерпин — Резерпин

Резерпин + Дигидралазин + Гидрохлоротиазид — Фенсидрекс-Н, Релсидрекс-Г, Адельфан-Эзидрекс, Барофан Зидрекс

Резерпин + Дигидралазин + Гидрохлоротиазид + Калия хлорид — Тризид К

Резерпин + Дигидроэргокристин + Клопамид — Кристепин, Нормотенс, Бринердин

Репаглинид — НовоНорм

Ретинол — Витамин А-ацетат 500 сухой, Витамин А-ацетат масляная форма, Витамин А-пальмитат 500 сухой, Витамин А-пальмитат масляная форма, Витамин А-пропионат масляная форма, Ретинола ацетат, Ретинола пальмитат, Ретинола раствор в масле, Видестим, Витамин А-ацетат 1,5 млн МЕ/г, Витамин А-пальмитат, Ретинола ацетат-Русфар

Рибавирин — Виразол, Рибамидил, Ребетол, Рибавирин Медуна, Веро-Рибавирин, Рибавирин-Био

Рибонуклеаза — Рибонуклеаза

Рибофлавин — Рибофлавин (Витамин B_2), Рибофлавин-мононуклеотид, Рибофлавин, Рибофлавин-5-фосфат натрия

Рилменидин — Тенаксум, Альбарел

Римантадин — Полирем, Ремантадин, Альгирем, Римантадин-Н.С., Римантадина гидрохлорид, Римантадин

Рисперидон — Рисполепт

Рифампицин — Рифамор, Рифампицин, Тибицин, Эремфат 600, Бенемицин, Рифацин, Р-цин, Рифампицин-М.Дж., Макокс, Рифампицин-Ферейн, Римпин

Рокситромицин — БД-Рокс, Рокситромицин, Роксид, Рулицин, Рулид, Веро-Рокситромицин, Рокситромицин Лек, Брилид, Элрокс

Рофекоксиб — Виокс

Салициламид — Салициламид

Салметерол — Серевент

Сальбутамол — Асталин, Сальбутамол, Сальбутамола гемисукцинат, Сальгим, Эйромир, Вентолин, Сальбен, Сальтос, Стеринеб Саламол, Саламо лёгкое дыхание

Селегилин —Когнитив, Ниар, Сепатрем 5, Сепатрем 10, Сеган, Селегос, Юмекс

Сертралин — Серлифт, Золофт

Сизомицин — Сизомицина сульфат

Силденафил — Виагра

Силибинин — Лепротек, Карсил, Силимарин Седико, Легалон 70, Легалон 140, Гепарсил, Силибин, Натуркарсевт

Сималдрат — Гелусил, Гелусил Лак

Симвастатин — Зокор, Вазилип, Симвор, Симло, Веро-Симвастатин, Симгал, Симвакард

Скополамин — Скополамина гидробромид, Скополамина камфорат

Сорбитол — D-сорбит, Сорбита раствор для инъекций 20%, D-сорбитол «Никкен»

Соталол — Лоритмик 160, Лоритмик 80, Тахиталол 160, Тахиталол 80, Соталекс, Гилукор, Сотагексал

Спарфлоксацин — Спарфло, Респара

Спирамицин — Ровамицин

Спираприл — Квадроприл

Спиронолактон — Спиронолактон, Альдактон, Веро-Спиронолактон, Верошпирон

Стрептокиназа — Цилиаза, Стрептокиназа, Кабикиназа, Стрептаза

Стрептомицин — Стрептомицин, Стрептомицин-хлоркальциевый комплекс, Стрептомицина сульфат, Стрептомицин-КМП

Строфантин К — Строфантидина ацетат, Строфантин К

Сукральфат — Алсукрал, Вентер, Ульгастран, Сукральфат

Сульпирид — Сульпирид, Эглонил, Просульпин, Депрал, Просульпин, Бетамакс, Веро-Сульпирид

Сультоприд — Барнетил, Топрал

Сульфагуанидин — Сульгин

Сульфадиазин натрий — Сульфазин

Сульфадиазин серебра — Дермазин, Сульфазина серебряная соль, Сульфаргин, Сильведерм

Сульфадиметоксин — Сульфадиметоксин, Сульфадиметоксин-Дарница, Сульфадиметоксин-ТАТ

Сульфадимидин — Сульфадимезин

Сульфадоксин + Пириметамин — Фансидар

Сульфакарбамид — Уросульфан

Сульфален — Сульфален, Сульфален-меглюмина раствор для инъекций, Сульфален-Н.С.

Сульфаметоксипиридазин — Сульфапиридазин, Сульфапиридазин натрий, Плёнки глазные с сульфапиридазина натрием

Сульфамонометоксин — Сульфамонометоксин

Сульфаниламид — Стрептоцид

Сульфасалазин — Сульфасалазин, С.А.С. Энтерик 500, С.А.С. 500

Талинолол — Корданум 50

Тамоксифен — Зитазониум, Тамоксифена цитрат, Тамоксифен, Тамоксифен-Эбеве, Тамифен, Веро-Тамоксифен, Тамофен, Тамоксифен Лахема 10, Тамоксифен-ЛЭНС, Тамоксифен-Ратиофарм, Нолвадекс, Билем

Тамсулозин — Омник

Таурин — Тауфон, Таурин

Тегасерод — Зелмак

Тейкопланин — Таргоцид

Телмисартан — Прайтор, Микардис

Темазепам — Сигнопам

Теноксикам — Тилкотил

Теофиллин — Неотеопэк А, Теобиолонг, Теопэк, Теотард, Теофиллин, Унилэр, Эуфилонг, Дурофилин, Теостат, Теофиллин-Н.С., Спофиллин ретард 100

Теразозин — Корнам, Сетегис, Хайтрин

Тербинафин — Бинафин, Ламизил, Экзифин, Ламизил Дермгель, Микотербин, Онихон, Тербизил, Тербинафина гидрохлорид, Тербинокс, Тербифин, Термикон, Фунготербин

Тербуталин — Айронил Седико

Тестостерон — Андриол, Тестостерона изокапронат, Тестостерона капринат, Тестостерона пропионат, Тестостерона фенилпропионат, Тестостерона энантат, Андриол

Тетрациклин — Тетрациклин, Тетрациклина гидрохлорид

Тиамазол — Мерказолил, Метизол, Тирозол 5

Тиамин — Витамин B_1, Тиамина бромид, Тиамин гидрохлорид, Тиамина хлорид, Тиамина хлорид-Дарница, Тиамина хлорид-УВИ

Тианептин — Коаксил

Тиаприд — Тиаприд

Тикарциллин + Клавулановая кислота — Тиментин

Тилорон — Амиксин, Тилорон

Тимолол — Арутимол, Глаумол, Оптимол, Офтан Тимолол, Офтенсин, Окупрес-Е, Ниолол, Тимогексал, Кузимолол, Тимоптик, Окутим, Глимол, Тимолола малеат, Окумед, Тимолол-ДИА, Тимолол-ЛЭНС, Тимололпос, Окумол, Окурил

Тинидазол — Тиниба, Тинидазол, Веро-Тинидазол, Тинидазол-Акри, Фазижин

Тиопроперазин — Мажептил

Тиоридазин — Сонапакс, Тиодазин, Тиорил-100, Тиорил-25, Меллерил, Апо-Тиоридазин

Тиреоидин — Тиреоидин

Тирилазад — Фридокс

Тирофибан — Аграстат

Тиэтилперазин — Торекан

Тобрамицин — Бруламицин, Небцин, Тобрамицин, Тобрекс

Толбутамид — Бутамид

Толперизон — Толперизона гидрохлорид, Мидокалм

Тофизопам — Грандаксин

Трепирия йодид — Гигроний

Триазолам — Хальцион

Триамтерен — Триамтерен

Триамцинолон — Берликорт, Кеналог, Полькортон, Триакорт, Три-

амцинолона ацетонид, Триамцинолон, Цинакорт, Фторокорт, Назакорт

Тримебутин — Дебридат

Тримекаин — Тримекаин

Триметазидин — Веро-Триметазидин, Предуктал, Триметазидина гидрохлорид, Предуктал МВ

Трифлуоперазин — Трифтазин, Трифтазин-Дарница, Апо-Трифлуоперазин, Эсказин, Трифлуоперазин, Трифторперазина дигидрохлорид

Трифосаденин — Аденозинтрифосфорная кислота, Натрия аденозинтрифосфат, Фосфобион

Трописетрон — Навобан, Тропиндола гидрохлорид, Тропиндол

Урсодезоксихолевая кислота — Уросан, Урсофальк

Фактор свертывания крови IX — Агемфил В, Октанайн, Иммунин, Аимафикс Д.И.

Фактор свёртывания крови VIII — Криопреципитат, Иммунат, Октанат, Коэйт-ДВИ, Гемофил М, Монарк-М, Эмоклот Д.И.

Фамотидин — Антодин, Блокацид, Гастросидин, Ульфамид, Фамосан, Фамотидин, Фамотидин-ICN, Лецедил, Апо-Фамотидин, Квамател, Фамонит

Фамцикловир — Фамвир

Фексофенадин — Телфаст

Фелодипин — Плендил, Фелодип, Ауронал

Фенилбутазон — Бутадион

Фенилэфрин — Мезатон

Фениндион — Фенилин

Фенипентол — Фебихол

Фенитоин — Дифенин

Фенобарбитал — Фенобарбитал (Люминал), Фенобарбитал

Феноксиметилпенициллин — Оспен, Оспен 750, Феноксиметилпенициллин, Пенициллин Фау, Пенициллин Фау калиевая соль, Феноксиметилпенициллин бензатин Ватхэм, Феноксиметилпенициллин калия

Фенотерол — Беротек, Фенотерол, Нар-тусистен, Беротек Н

Фенотерол + Кромоглициевая кислота — Дитек

Фенофибрат — Нофибал, Липантил 200 М

Фентанил — Фентанил, Дюрогезик

Фентоламин — Фентоламина гидрохлорид

Фепрозиднин — Сиднофен

Фибринолизин — Плёнки глазные с фибринолизином, Фибринолизин

Фитоменадион — Фитоменадион (витамин K_1)

Флуацизин — Фторацизин

Флувастатин — Лескол, Лескол ЭЛ

Флувоксамин — Феварин

Флудрокортизон — Кортинефф

Флуконазол — Флуконазол, Дифлазон, Флусенил, Флукорик, Медофлюкан, Микосист, Веро-Флуконазол, Микофлюкан, Флукозан, Флюкостат, Флукорал, Микомакс, Флюмикон, Форкан, Дифлюкан, Фунголон, Цискан

Флунитразепам — Рогипнол

Флуоксетин — Флуоксетин, Портал, Прозак, Флуксонил, Флуоксетин-Никомед, Флуоксетин-Акри, Флувал, Апо-Флуоксетин, Флуоксетин Ланнахер, Депрекс, Флоксэт, Флунат, Продеп, Биоксетин, Фрамекс, Депренон, Профлузак, Флуоксетина гидрохлорид

Флуоцинолона ацетонид — Синафлан, Синодерм, Флуцинар, Синалар, Флуозон, Флуоцинолона ацетонид

Флупентиксол — Флюанксол

Флурбипрофен — Стрепфен

Флутамид — Нифтолид, Фругил, Флютамид, Флутамид Никомед, Флутаплекс, Флуцином

Флутиказон — Фликсоназе, Фликсотид, Кутивейт

Флуфеназин — Модитен депо

Фозиноприл — Моноприл, Фозиноприл натрия

Фолиевая кислота — Фолиевая кислота, Кислота фолиевая

Формотерол — Форадил, Оксис Турбухалер

Фоскарнет натрий — Фоскарнет натрия, Гефин

Фосфокреатин — Неотон

Фосфомицин — Монурал

Фосфэстрол — Фосфэстрол

Фталилсульфатиазол — Фталазол

Фузидовая кислота — Фузидиевая кислота, Фузидин, Фузидин натрий, Фуцидин, Фуциталмик

Фуразидин — Фурагин

Фуразолидон — Фуразолидон

Фуросемид — Лазикс, Фуросемид, Фуросемид-Тева, Апо-Фуросемид, Фурон, Фуросемид-Мильве, Фуросемид-Ратиофарм, Фуросемид Никомед, Фуросемид-Н.С.

Хенодезоксихолевая кислота — Хенофальк

Химотрипсин — Химотрипсин

Хинаприл — Аккупро

Хинидин — Хинидина сульфат, Хинипэк, Кинидин дурулес

Хинин — Хинина гидрохлорид, Хинина сульфат

Хифенадин — Фенкарол

Хлоралгидрат — Хлоралгидрат

Хлорамфеникол — ДЛ-Хлорамфеникол, Левовинизоль, Левомицетин, Левомицетина натрия сукцинат, Левомицетина сукцинат растворимый, Левомицетина сукцината натриевая соль, Левомицетин-Дарница, Левомицетин-Акри линимент, Левомицетин-КМП, Левомицетин-Русфар, Синтомицин, Хлорамфеникол, Хлорамфеникол Лево, Хлорам-

феникола натрия сукцинат стерильный

Хлордиазепоксид — Хлозепид, Элениум

Хлорнитрофенол — Нихлоргин, Нихлофен, Нитрофунгин

Хлоропирамин — Супрастин

Хлорохин — Делагил, Хингамин

Хлорпромазин — Аминазин, Ларгатил, Хлорпромазина гидрохлорид, Аминазин-Н.С.

Хлорпропамид — Хлорпропамид

Хлорпротиксен — Хлорпротиксен, Труксал

Хлорталидон — Оксодолин

Целекоксиб — Целебрекс

Целипролол — Целипрес, Целипрол

Цетиризин — Зиртек, Цетрин, Летизен, Аллертек

Цефазолин — Вулмизолин, Золфин, Кефзол, Тотацеф, Цефазолин Никомед, Цефазолина натриевая соль, Цефазолин-КМП, Цефамезин, Цефаприм, Лизолин, Оризолин, Цезолин, Ифизол, Цефазолин, Цефазолин Ватхэм, Цефазолин натрия, Цефазолин-Тева, Золин, Интразолин, Нацеф, Рефлин

Цефаклор — Альфацет, Цеклор, Цефаклор Стада международный, Верцеф

Цефалексин — Палитрекс, Цефалексин, Оспексин, Цефаклен, Споридекс, Цефалексин-АКОС, Цефалексин-Тева, Цефалексина натриевая соль

Цефепим — Максипим

Цефиксим — Цефспан, Супракс

Цефоперазон — Цефобид, Медоцеф, Дардум, Цефоперазона натриевая соль, Цефоперабол, Цефоперазона дигидрат

Цефоперазон + Сульбактам — Сульперазон

Цефотаксим — Лифоран, Талцеф, Кефотекс, Тарцефоксим, Цефотаксим натриевая соль, Клафоран, Цефабол, Цефотаксим, Цефосин, Оритаксим, Цефотаксим-КМП, Цетакс, Дуатакс, Цефантрал, Интратаксим, Лифоран, Клафобрин, Тиротакс, Цефотаксим натрия стерильный, Цефтакс

Цефтазидим — Фортум, Фортазим, Кефадим, Цефтидин, Цефтазидим, Цефтазидим натрия карбонат, Тизим, Вицеф, Биотум, Фортадин

Цефтибутен — Цедекс

Цефтриаксон — Лонгацеф, Цефтриаксона натриевая соль, Лендацин, Форцеф, Цефтрон, Цефтриабол, Цефаксон, Ифицеф, Лифаксон, Цефтриаксон, Цефтриаксон Протекх, Цефтриаксон-АКОС, Цефтриаксон КМП, Цефтриаксон-ПНИТИА, Троксон, Тороцеф, Офрамакс, Роцефин, Терцеф, Биотраксон, Мегион, Стерицеф, Триаксон, Цефсон

Цефуроксим — Зинацеф, Зиннат, Кетоцеф, Цефуроксима натриевая соль, Аксетин, Цефуксим, Цефурабол, Суперо

Цианокобаламин — Витамин B_{12}, Цианокобаламин, Цианокобаламин-Дарница (Витамин B_{12}-Дарница)

Цикловалон — Циквалон

Циклосерин — Циклосерин, Коксерин

Циклоспорин — Циклоспорин, Сандиммун, Сандиммун Неорал, Панимун Биорал, Консупрен, Р-Иммун, Веро-Циклоспорин, Имуспорин

Циклофосфамид — Циклофосфан, Эндоксан, Циклофосфамид, Цитоксан

Цилазаприл — Инхибейс

Циметидин — Гистодил, Циметидин Стада международный, Циметидин

Циннаризин — Стугерон, Циннарин, Вертизин, Вертизин Форте, Циннаризин-Милве, Циннаризин-МИК, Циннаризин Врамед, Циннаризин-АКОС, Циннаризин-Инбиотех, Балциннаризин

Ципрогептадин — Перитол

Ципротерон — Андрокур, Андрокур депо, Ципротерон-Тева

Ципрофибрат — Липанор

Ципрофлоксацин — Квипро, Неофлоксин, Цилоксан, Ципринол, Ципрофлоксацин, Ципрофлоксацина гидрохлорид, Цифлоксинал, Цифран, Ципролет, Циплокс, Ципробид, Липрохин, Цепрова, Ципроцинал, Ципросан, Цифлоцин, Ципровин, Цифран, Проципро, Ципродар, Ифиципро, Квинтор, Веро-Ципрофлоксацин, Акваципро, Реципро, Микрофлокс, Медоциприн, Цитерал, Сифлокс

Циталопрам — Ципрамил

Цитарабин — Алексан, Цитарабин, Цитарабин лиофилизированный, Цитарабин ЛЭНС, Цитазар

Эбастин — Кестин

Эзомепразол — Нексиум

Эналаприл — Вазопрен, Корандил, Ренитек, Эналаприл, Эналаприл-ICN, Энам, Эналаприла малеат, Эналаприл-Акри, Кальпирен, Энаренал, Миниприл, Эналаприл Гексал, Энвас, Эналакор, Веро-Эналаприл, Энрил, Эднит, Эналаприл-Н.С., Берлиприл-5, Лерин, Энприл, Энап, Инворил, Нормапресс

Эноксапарин натрия — Клексан

Энфлуран — Этран

Эпинефрин — Адреналин, Адреналина гидратартрат, Адреналина гидрохлорид, Эпинефрина битартрат

Эпросартан — Теветен

Эптифибатид — Интегрилин

Эргокальциферол — Эргокальциферол (Витамин D_2)

Эритромицин — Эритромицин, Эритромицина фосфат, Эрмицед, Эрифлюид, Эомицин, Синэрит

Эсмолол — Бревиблок

Эстазолам — Эстазолам

Эстрадиол — Дерместрил, Климара, Эстрадиола дипропионат, Дивигель, Прогинова, Эстрофем, Октодиол, Эстрожель

Эстриол — Овестин, Орто-гинест

Эстрогены конъюгированные — Эстрофеминал, К.Э.С., Премарин

Этакриновая кислота — Урегит

Этамбутол — Апбутол, ЕМБ-Фатол 400, Ли-бутол, Микобутол, Этамбутола гидрохлорид, Комбутол, Сурал, Этамбутол, Эбутол, Этамбусин, Этамбутол-Акри, Екокс

Этамзилат — Дицинон, Этамзилат

Этафедрин — Фетанол

Этил бискумацетат — Неодикумарин

Этилморфин — Этилморфина гидрохлорид

Этинилэстрадиол — Этинилэстрадиол, Микрофоллин

Этинилэстрадиол + Гестоден — Логест, Фемоден, Гинелея

Этинилэстрадиол + Дезогестрел — Марвелон, Мерсилон, Регулон, Новинет, Три-Мерси

Этинилэстрадиол + Левоноргестрел — Антеовин, Три-регол, Триквилар, Микрогинон, Овидон, Минизистон, Тризистон, Ригевидон

Этинилэстрадиол + Норгестимат — Сайлест

Этионамид — Миобид 250, Этид, Регинацид, Этионамид, Этомид

Этистерон — Прегнин

Этосуксимид — Суксилеп

Эфедрин — Эфедрина гидрохлорид

ЛИТЕРАТУРА

Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ.: В 2 т. / Под ред. Б. Г. Катцунга. — С.-Пб.: Невский диалект, 1998.

Государственный реестр лекарственных средств: Т. II. Типовые клинико-фармакологические статьи. Официальное издание Минздрава России. — М., 2000.

Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Под ред. И.М. Перцева. — Харьков: Мегаполис, 2001.

Змушко Е.И., Белозеров Е.И. Медикаментозные осложнения. — С-Пб.: Питер, 2001.

Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева Л.А. и др. Фармакокинетика. — Ростов на Дону: Феникс, 2001.

Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. — М., С-Пб., 2003.

Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология: В 2 т. — М.: Медицина, 1993.

Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Медпрактика, 1996.

Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леновой. — М.: Бионика, 2002.

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. — N.Y., 1996.

Opie H. Lionel. Drugs for the Heart. — Philadelphia: W.B. Suunders company, 1998.

Metabolic Drug Interactions / Ed. Levy R.H., Thummmel K.E., Trager W.F. et al. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.

Pharmacogenomics / Ed. Rothstein M.A. — New Jersey: Willy-liss, 2003.

Page C., Curtis M., Sutter M. et al. Integrated Pharmacology. — Edinburgh: Mosby, 2002.

Электронная библиотека систематических обзоров по доказательной медицине и реестр клинических испытаний международного сообщества врачей *The Cochrane Collaboration* http://www.cochrane.ru

Доступ к полнотекстовым статьям нескольких десятков медицинских журналов в т.ч. по фармакологии и клинической фармакологии http://www.freemedicaljournals.com

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Агонист 70
Агонисты центральных альфа2-адренорецепторов и I_1-имидазолиновых рецепторов 220
Азолы
  имидазолы 632
  триазолы 633
Аминогликозиды 591
Антагонист 70
Антацидные ЛС 406
несистемные 407
системные 407
Антиаритмические ЛС 312
  класс I 316
  класс II 323
  класс III 324
  класс IV 328
Аффинитет 77

Б

Биодоступность 19
Биоэквивалентность 19
Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов 413
Блокаторы медленных кальциевых каналов 266
Блокаторы рецепторов типа 1 ангиотензина II 297
Бронхорасширяющие ЛС 369
  м-холиноблокаторы 376
  производные метилксантина 377
  стимуляторы адренорецепторов 369

В

Вазодилататоры
  артериальные 284
  венозные 257
  смешанного действия 282
Взаимодействие ЛС 104
  фармакодинамическое 115
  антагонизм 115
  синергизм 116
  фармакокинетическое 106
  при всасывании 106
  при выведении 113
  при метаболизме 111
  при распределении 110
Всасывание 23
  альтернативные способы введения 33
  внутримышечное введение 31
  из полости рта и носа 30
  из прямой кишки 31
  ингаляционное введение 31
  конъюктивальное применение 33
  пероральное введение 23
  трансдермальное введение 32

Г

Ганглиоблокаторы 229
Гастропротекторы 417

Гепатопротективные средства 433
Гликопептиды 615

Д

Действие ЛС
местное 77
неспецифическое 78
основное 76
побочное 86
системное 77
специфическое 78
Диапазон терапевтический 82
Диуретики 350
ингибиторы карбоангидразы 352
калийсберегающие 361
осмотические 356
петлевые 357
тиазиды и тиазидоподобные 359

Ж

Желчегонные средства 430
миотропные спазмолитики 433
холекинетики 432
холеретики 430

З

Зависимость лекарственная 101

И

Идиосинкразия 100
Иммуномодуляторы
иммуноглобулины 526
интерфероны и индукторы интерферонов 525
микробного происхождения 522
нуклеиновые кислоты 524
препараты цитокинов 524
растительного происхождения 524
тимические препараты 523
химически чистые 525
Ингибиторы
АПФ 287
лейкотриенов 389
протеаз 435
протонного насоса 410
Индекс терапевтический 82
Инсулина препараты 662

К

Карбапенемы 590
Клиренс 20
печёночный высокий 42
низкий 43
почечный 63
Комплаентность 197
Концентрация
максимальная 19
минимальная терапевтическая 82
равновесная 21
Концентрация максимальная
время наступления 19

Л

Линезолид 619
Линкозамиды 612

М

м-холиноблокаторы 421
Макролиды 608
Метаболизм 43
реакции I фазы 43
реакции II фазы 56

ферменты микросомальные 47
Мупироцин 620

Н

Нитроимидазолы 624
Нитрофураны 625

О

Объём распределения 18

П

Парацетамол 548
Пенициллины 577
антисинегнойные 582
антистафилококковые 580
ингибиторзащищённые 582
комбинированные 584
природные 577
с расширенным спектром активности 580
Период полувыведения 20
Пероральные гипогликемические средства
бигуаниды 670
гликомодуляторы 673
глиниды 673
глитазоны 674
сульфонилмочевины производные 665
Полимиксины 616
Проба лекарственная 195
Противорвотные ЛС 423

Р

Реакции
аллергические 95
побочные 86
псевдоаллергические 100
Рецепторы 72
Рифампицин 619

С

Сердечные гликозиды 336
Симпатолитики 233
Стабилизаторы мембран тучных клеток 386
Сульфаниламиды 620

Ф

Фармакодинамика 70
Фармакокинетика 17
Фармакотерапия 186
виды 188
задачи 189
контроль эффективности и безопасности 196
принципы 186
этапы 190
Фармакоэкономика 168
Ферментные препараты 427
Фосфомицин 620
Фторхинолоны 602
грамотрицательные 604
респираторно-антианаэробные 605
респираторные 605
Фузидовая кислота 618

Х

Хинолоны нефторированные 602
Хлорамфеникол 617
Холелитолитические средства 434

Ц

Цефалоспорины
I поколения 585
II поколения 586
III поколения 586
IV поколения 589
Цитохром P450 49
изоферменты 52

Ш

Широта терапевтическая 82

Э

Экскреция
почками 62
с грудным молоком 67
с жёлчью 66
со слюной 68
через лёгкие 67
Элиминация 20
константа скорости 20
Эффекты
побочные 86
токсические 92

Учебное издание

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией
Владимира Григорьевича Кукес

Подписано в печать 21.06.2006 г. Формат 60x90$^{1}/_{16}$. Бумага офсет
Печать офсетная. Печ. л. 59. Тираж 3500 экз. Заказ № 967.

Издательский дом «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. М. Пироговская, 1а,
тел./факс (495) 101-39-07,
e-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1».
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 15.

ISBN 5-9704-0287-7