

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

**ПОСОБИЕ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ 4-5 КУРСА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**

под редакцией профессора М.Р. Конорева

Библиотека ВГМУ



**Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по медицинскому образованию Республики Беларусь
в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования,
обучающихся по специальности 1-79 01 08 «Фармация»**

Витебск, 2015

УДК 615.03(07)

~~ББК 52.81+53.5а73~~

К-49

Рецензенты:

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования»

Михайлова Е.И., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Конорев, М.Р.

К-49 Клиническая фармакология, фармакологическая терапия: пособие / М.Р. Конорев, Н.Г. Гурин, О.И. Кузьмина, О.П. Дорожкина, О.В. Курлюк, Е.Г. Антонова, Т.В. Маханькова, Н.В. Ковова, Т.М. Соболенко (под ред. М.Р. Конорева). – Витебск: ВГМУ, 2015. – 354 с.

ISBN 978-985-466-810-9

Пособие составлено в соответствии с программой по клинической фармакологии с основами фармакотерапии для студентов фармацевтических факультетов высших медицинских учебных заведений (Минск, 2010) и предназначено для подготовки к практическим занятиям. Вместе с типовой и учебной программами, методическими разработками для студентов и преподавателей, ситуационными задачами, тестами для проведения зачета, обязательной и дополнительной литературой, учебно-методическим обеспечением контролируемой самостоятельной работы, пособие составляет единый учебно-методический комплекс по клинической фармакологии с основами фармакотерапии, позволяющий студенту освоить весь программный материал путем интеграции самостоятельных, лекционных и практических занятий. В пособие входит разработанные на кафедре общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров темы лекций и практических занятий по клинической фармакологии с основами фармакотерапии, карта фармакологического анализа, перечень рекомендуемой литературы. Пособие по клинической фармакологии с основами фармакотерапии предназначено для студентов 4-5 курса фармацевтического факультета, а также может быть использовано в практической деятельности провизоров-интернов, магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации провизоров по клинической фармакологии.

УДК 615.03(07)
ББК 52.81+53.5а73

ISBN 978-985-466-810-9

311029

Библиотека
Учреждение образования
«Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»

© Коллектив авторов, 2015
© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2015

Содержание

Список сокращений	4
Предисловие	6
Раздел I Общие вопросы клинической фармакологии	7
Глава 1 Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств <i>Конорев М.Р.</i>	7
Глава 2 Основы фармакоэкономики <i>Конорев М.Р.</i>	17
Глава 3. Основы фармакоэпидемиологии. Побочные эффекты лекарственных средств <i>Конорев М.Р.</i>	28
Глава 4 Возрастные особенности фармакологической терапии <i>Конорев М.Р.</i>	39
Раздел II Частные вопросы клинической фармакологии	45
Глава 5 Клиническая фармакология противогипертензивных лекарственных средств <i>Дорожжина О.П.</i>	45
Глава 6 Клиническая фармакология антиангинальных средств <i>Гурин Н.Г., Курлюк О.В.</i>	54
Глава 7 Клиническая фармакология противоритмических средств <i>Гурин Н.Г., Курлюк О.В.</i>	70
Глава 8 Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при хронической сердечной недостаточности <i>Дорожжина О.П.</i>	81
Глава 9 Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств. Фармакотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания <i>Антонова Е.Г.</i>	90
Глава 10. Клиническая фармакология антибронхообструктивных и противовоспалительных лекарственных средств. Основы доказательной фармакотерапии бронхиальной астмы. <i>Гурин Н.Г.</i>	125
Глава 11. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в гастроэнтерологии. <i>Конорев М.Р.</i>	142
Глава 12. Клиническая фармакология лекарственных средств, улучшающих мозговой кровоток и стимулирующих нейрометаболические процессы. Фармакотерапия мигрени. <i>Дорожжина О.П.</i>	178
Глава 13. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, влияющих на липидный обмен. <i>Курлюк О.В.</i>	195
Глава 14. Современные принципы фармакотерапии ожирения. <i>Кузьмина О.И.</i>	209
Глава 15. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз. <i>Кузьмина О.И.</i>	212
Глава 16. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых для лечения анемий. <i>Кузьмина О.И.</i>	229
Глава 17. Современные принципы фармакотерапии хронической венозной недостаточности. <i>Кузьмина О.И.</i>	233
Глава 18. Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых в лечении заболеваний щитовидной железы и надпочечников. <i>Кузьмина О.И.</i>	239
Глава 19. Клиническая фармакология сахароснижающих лекарственных средств. <i>Конорев М.Р.</i>	245
Глава 20. Клиническая фармакология противовоспалительных и анальгезирующих лекарственных средств. Фармакотерапия основных воспалительных заболеваний соединительной ткани. <i>Конорев М.Р., Маханькова Т.В.</i>	256
Глава 21. Клиническая фармакология наркотических и ненаркотических анальгетиков. Фармакотерапия болевого синдрома. <i>Маханькова Т.В.</i>	289
Глава 22. Клиническая фармакология хондропротекторов. Фармакотерапия обменных и возрастных заболеваний суставов. <i>Ковова Н.В., Конорев М.Р.</i>	302
Глава 23. Клиническая фармакология антиаллергических и иммуноотропных лекарственных средств. <i>Соболенко Т.М.</i>	316
Глава 24. Принципы фармакотерапии заболеваний органов мочевыделительной системы. <i>Маханькова Т.В.</i>	345
ЛИТЕРАТУРА	353

Список сокращений

АГТ-II R ₁	ангиотензин-2 рецептор 1
АК	антагонисты кальция
АМЛС	антимикробные лекарственные средства
БА	бронхиальная астма
БАД	биологические активные добавки
БИМ	безболевого ишемия миокарда
ВС	внезапная смерть
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГМ	гладкая мускулатура (гладкие мышцы)
ГП IIб/ IIIа (GP IIb/IIIa)	гликопротеидные рецепторы на тромбоцитах для неактивного протромбина и активного тромбопластина
ГЭБ	гематоэнцефалитический барьер
ГЛС	гиполипидемические ЛС
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАИ	дозированные аэрозольные ингаляторы
ДГТДЖ иАПФ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИДН	изосорбит динитрат
ИЛ	интерлейкин
ИМН	изосорбит мононитрат
ИПП	ингибитор протонной помпы
ЕОК	европейская ассоциация кардиологов
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КФ	клиническая фармакология
ЛС	лекарственное средство
МНН	международное непатентованное название ЛС
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НПА	антикоагулянты непрямого действия
НПВС	нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
ОА	остеоартрит (остеоартроз)
ОКС	острый коронарный синдром
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ПД	потенциал действия
ПР	побочные (нежелательные) реакции
ПСБ	пенициллинсвязывающий белок
ПЭ	побочные эффекты
РП	рефрактерный период
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СТП	синегнойная палочка
СД	сахарный диабет
СНС	симпатическая нервная система
ССК	свертывающая система крови
ТГ	триглицериды
УО	ударный объем
ФД	фармакодинамика
ФК	фармакокинетика
ФП	фибрилляция предсердий
ФХ	фторхинолоны

ФНО α	фактор некроза опухолей
ФТ	фармакотерапия
ФВД	функция внешнего дыхания
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ	циклооксигеназа
anti-LT	антилейкотриеновые ЛС
β_2 -АР	β_2 -адренорецепторы
β -АБ	β -адреноблокаторы
D, S, H	допамин-, серотонин-, гистаминэргические рецепторы
LABA	длительнодействующие агонисты β_2 -АР
MRSA	метициллинрезистентные штаммы стафилококка
NO	оксид азота
SABA	короткого действия агонисты β_2 -АР бронхов

Предисловие

Пособие составлено в соответствии с программой по клинической фармакологии с основами фармакотерапии для студентов фармацевтических факультетов высших медицинских учебных заведений (Минск, 2010) и предназначено для подготовки к практическим занятиям.

Пособие состоит из двух разделов. В первом разделе представлены общие вопросы клинической фармакологии, позволяющие студенту в короткий срок повторить фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, основные термины и понятия клинической фармакологии, основы фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии, основы доказательной медицины, возрастные особенности фармакотерапии. Во втором разделе подробно изложены вопросы по частным разделам клинической фармакологии, которые полностью соответствуют темам лекций и практических занятий на 4-5 курсе фармацевтического факультета. В каждом разделе также представлены основы доказательной фармакотерапии по конкретным заболеваниям.

Цель данного пособия – обучить студентов правилам выбора лекарственных средств для проведения индивидуальной фармакологической терапии. Правильных выбор лекарственной терапии основывается на данных эффективности, безопасности и доступности лекарственных средств. Для этого в каждой главе второго раздела пособия приведены данные по фармакокинетики и фармакодинамике основных групп лекарственных средств, их изменения при нарушении функции органов и систем организма человека, взаимодействие и побочные реакции основных групп лекарственных средств. Также приведены показания и противопоказания к применению основных групп лекарственных средств. Данные, приведенные в каждой главе, основаны на принципах доказательной медицины. В конце пособия приведен перечень рекомендуемой литературы. Объем пособия составляет 354 страницы печатного текста, включая 106 таблиц, 16 рисунков и 4 схемы.

Вместе с типовой и учебной программами, методическими разработками для студентов и преподавателей, ситуационными задачами, тестами для проведения зачета, обязательной и дополнительной литературой, учебно-методическим обеспечением контролируемой самостоятельной работы студентов, пособие составляет единый учебно-методический комплекс по клинической фармакологии, фармакологической терапии, позволяющий студенту освоить весь программный материал путем интеграции самостоятельных, лекционных и практических занятий. Пособие предназначено для студентов 4-5 курса фармацевтического факультета. В него входят разработанные на кафедре общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовке кадров темы лекций и практических занятий, карта фармакологического анализа, перечень рекомендуемой литературы. Пособие также может быть использовано в практической деятельности провизоров-интернов, магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации провизоров по клинической фармакологии.

Раздел I Общие вопросы клинической фармакологии.

Глава 1 Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств.

Клиническая фармакология (КФ) - наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) применительно к человеку (технический доклад ВОЗ, 1971 №446, с.8).

Цель КФ - оптимизировать лекарственную терапию человека, т.е. сделать ее максимально эффективной и безопасной.

Клиническая фармакология – совокупность принципов, которые лежат в основе назначения медикаментозного лечения. Терапия – есть сам процесс лечения.

Клиническая фармакология подразумевает взаимодействия между пациентом и лекарственным средством. Для этого необходимо знать профиль пациента и профиль лекарственного средства.

Профиль пациента:

- Возраст
- Масса
- Пол
- Расовая принадлежность
- Склонность к аллергии
- История курения
- История употребления алкоголя
- Беременность/кормление грудью
- Какие лекарственные средства принимает
- Уровень интеллекта (образование)

Профиль ЛС:

- Название ЛС (непатентованное)
- Класс / терапевтическая категория
- Действие
- Фармакокинетика
- Показания к применению
- Противопоказания / меры предосторожности
- Взаимодействие с другими ЛС
- Побочное действие
- Режим приема / дозы ЛС
- Мониторинг
- Передозировка (симптомы, лечение)

Клиническая фармакология учит основам выбора лекарственного средства и режима его приема применительно к конкретному пациенту.

Объекты изучения клинической фармакологии.

Фармацевтический процесс – высвобождение активного вещества из наполнителя и его поступление в организм пациента;

Фармакокинетический процесс – поступление ЛС в область его действия (к рецепторам, ферментам, субклеточным структурам);

Фармакодинамический процесс – реализация определенного фармакологического эффекта – терапевтически значимого желательного и/или нежелательного;

Терапевтический процесс – переход фармакологического эффекта в соответствующее терапевтическое действие.

Основные разделы клинической фармакологии.

Клиническая фармакокинетика – изучает перемещение в организме человека ЛС при его введении и выведении.

Молекулярная фармакокинетика – изучает распределение ЛС в клетках и их взаимодействие с клеточной стенкой и субклеточными структурами.

Клиническая фармакодинамика – изучает эффекты и механизмы действия лекарственного средства.

Фармакогенетика – изучает роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС.

Фармакоэкономика – оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем их практическом применении.

Фармакоэпидемиология – изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей с целью обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных ЛС.

Задачи клинической фармакологии:

- Обеспечение научной базы для проведения клинических исследований новых ЛС, экспертизы новых и генерических ЛС, выявления новых эффектов и областей применения уже существующих ЛС;

- Разработка новых схем и способов применения ЛС;
- Участие в регулировании рынка ЛС и медицинских услуг;
- Участие в создании формуляров ЛС; оптимизация фармакотерапии в отдельных лечебных учреждениях;

- Комплексная оценка безопасности ЛС;
- Оценка экономических и социальных результатов использования ЛС;
- Создание рекомендаций по клинической практике.

Основные способы решения задач:

- Клинические исследования;
- Фармакоэкономические исследования;
- Фармакоэпидемиологические исследования;
- Фармакокинетические исследования;
- Гено- и фенотипирование пациентов.

Основные понятия КФ.

Лекарственное средство – одно или несколько лекарственных веществ, разрешенных в установленном порядке для практического применения с целью лечения, профилактики, диагностики заболеваний у человека и животных, а также для применения с целью контрацепции.

Фармакологическое средство – вещество с установленной биологической активностью, которое может быть или является предметом клинических испытаний.

Для обозначения ЛС применяются два вида названий:

а) международное непатентованное название (МНН, INN) – название, которое выдается лекарственному средству специальным комитетом ВОЗ или национальным фармакопейным комитетом.

б) торговое или фирменное (патентованное) название – торговая марка, которая присваивается конкретному лекарственному средству фирмой производителем. Является коммерческой собственностью фармацевтической фирмы.

В зависимости от производителя выделяют брендовые и генерические лекарственные средства

Бренды (оригинальные, инновационные ЛС) – лекарственные средства, которые производятся фирмой разработчиком, т.е. фармацевтическим концерном, который открыл данное ЛС и провел все стадии его изучения.

Дженерики (генерики, генерические лекарственные средства) – производятся фармацевтическим концерном по лицензии фирмы-владельца или после того, как срок патента на ЛС истек.

Фармакологическая терапия (фармакотерапия) – интегральное понятие, обозначающее совокупность методов лечения, основанных на применении лекарственных средств.

Эффективная фармакотерапия базируется:

- на точном диагнозе;
- на знании патогенетических основ заболевания;
- на данных клинической фармакологии (фармакокинетики и фармакодинамики

ЛС).

Виды фармакотерапии:

Этиотропная терапия – направлена на ликвидацию причины болезни.

Патогенетическая терапия – направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни.

Симптоматическая терапия – направлена на устранение или уменьшение отдельных проявлений (симптомов) болезни.

Заместительная терапия проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ.

Профилактическая терапия направлена на предупреждения развития заболеваний.

Клинические аспекты фармакодинамики.

Фармакодинамика – раздел клинической фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств (желаемых и побочных) и механизмы их развития.

Сущность понятия: «Фармакодинамика – это все то, что делает лекарственное средство в организме».

Механизм действия ЛС:

- Воздействие на специфические рецепторы;
- Влияние на активность ферментов;
- Физико-химическое действие на мембраны клеток (мембранные ионные каналы);
- Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие;
- Прямое химическое взаимодействие.

Воздействие на специфические рецепторы.

Рецептор – это специфическая макромолекула (чаще белок), с которой может связываться специфическая группа лекарств или естественные вещества (нейромедиаторы и гормоны). Агонист – вещество, которое стимулирует или активирует рецептор и вызывает определенный эффект (например, допамин – агонист β_1 -адренорецепторов). Полный агонист вызывает максимальный фармакологический эффект при стимуляции рецептора. Частичный агонист вызывает фармакологический эффект меньше максимального независимо от вводимой дозы, но при этом предотвращает любую его дальнейшую стимуляцию естественным агонистом (например, пиндолол – частичный агонист β_1 -адренорецепторов). Антагонист – блокирует действие агониста, но сам не вызывает никакого эффекта (например, фамотидин – антагонист H_2 -рецепторов гистамина). Количество рецепторов на поверхности клеток и их чувствительность непостоянны, неодинаковы и зависят от многих факторов.

Влияние на активность ферментов.

ЛС могут стимулировать или ингибировать ферменты (Na^+K^+ -АТФ-аза, ЦОГ, АПФ и др.), взаимодействуя с ними с разной силой, обратимо или необратимо, что характеризует выраженность и продолжительность фармакологического эффекта (дигоксин, НПВС, иАПФ и др.).

Физико-химическое действие на мембраны клеток.

ЛС изменяют трансмембранный электрический потенциал вследствие влияния на трансмембранный транспорт ионов (натрия, кальция, калия) через мембранные каналы (антиаритмические ЛС, антагонисты «медленных» кальциевых каналов и др.).

Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие.

ЛС непосредственно взаимодействуют с небольшими молекулами внутри клеток или внутриклеточными структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток (гибель, нарушение роста или деления клеток). К таким ЛС относятся цитостатики и антимикробные ЛС.

Действие ЛС может быть не связано с изменением функции клеток.

Прямое химическое взаимодействие.

Некоторые ЛС оказывают эффекты, не изменяя клеточную функцию и не связываясь с рецепторами. Например, большинство антацидов уменьшают желудочную кислотность через простые химические реакции. Антацидные ЛС - основания, которые при химическом взаимодействии с кислотами, образуют нейтральные соли. Другой пример - действие холестирамина (секвестранта желчных кислот) основано на связывании желчных кислот в ЖКТ.

Избирательность действия ЛС.

ЛС с низкой избирательностью действия:

ЛС с низкой избирательностью действия оказывают влияние на многие ткани, органы, системы, вызывая большое число побочных реакций.

ЛС с относительно высокой избирательностью действия:

Чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше переносится и вызывает меньше нежелательных эффектов.

Избирательность действия ЛС зависит от дозы: чем выше доза, тем менее избирательным оно становится.

Дозы лекарственных средств.

Разовая доза – количество ЛС на один прием;

Средняя терапевтическая доза – доза ЛС, наиболее часто используемая в практике;

Поддерживающая доза – доза, необходимая для поддержания терапевтической концентрации ЛС в крови;

Суточная доза – количество ЛС применяемое в течение суток;

Курсовая доза – доза ЛС на курс лечения;

Пороговая (минимально действующая) доза – минимальная доза, в которой ЛС проявляет фармакотерапевтическую активность;

Высшая разовая терапевтическая доза – доза ЛС, применяемая при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы;

Токсическая доза – доза, в которой ЛС вызывает опасные для организма токсические эффекты.

Эффекты лекарственных средств при повторном применении.

Толерантность (привыкание) – при этом эффективность фармакотерапии снижается.

Тахифилаксия – вариант возникновения быстрой толерантности.

Относительная толерантность – обычно развивается при изменении фармакокинетики ЛС, вследствие чего снижается концентрация ЛС в плазме крови.

Абсолютная толерантность – является результатом изменения его действия на уровне клетки.

Лекарственная зависимость.

Синдром отмены – возникает при внезапном прекращении приема ЛС в следующих случаях:

- при прекращении обычной патогенетической терапии;

- при прекращении приема ЛС, которые могут вызвать синдром абстиненции;
- при прекращении приема ЛС, аналоги которых вырабатываются в организме.

Синдром «рикошета» - разновидность синдрома отмены.

Кумуляция – это явление, протекающее с усилением фармакологического действия ЛС и возникающее за счет накопления или количества самого вещества (материальная кумуляция) или его эффектов (функциональная кумуляция).

Лекарственная аллергия – развивается на фоне предварительной сенсибилизации организма лекарством-антигеном.

Факторы, определяющие индивидуальную чувствительность к ЛС:

- Возраст;
- Пол;
- Масса тела;
- Состояние ЖКТ; кровообращения; функции почек; функции печени;
- Пути введения;
- Состав и количество пищи;
- Скорость метаболизма;
- Одновременное применение других ЛС.

Критерии клинической эффективности ЛС.

Тактическая оценка эффективности действия ЛС – критерии устанавливаются по непосредственному фармакологическому эффекту ЛС: клинические; лабораторные; инструментальные; переносимость ЛС.

Стратегическая оценка эффективности действия ЛС – определяется отдаленными результатами фармакотерапии:

- Влияние на течение заболевания и прогноз;
- Развитие осложнений;
- Увеличение продолжительности жизни;
- Летальность.

Качество жизни как критерий оценки действия ЛС.

Качество жизни – это совокупность параметров, отражающих изменение течения жизни, включающих физическое состояние, психологическое, социальное и духовное благополучие, в том числе социальные отношения и функциональные способности.

Качество жизни - интегральный показатель, включающий:

- Функциональное состояние (работоспособность и т.д.);
- Симптомы, связанные с заболеванием и/или его лечением (боль, одышка, побочные эффекты ЛС – тошнота, сухость во рту, отеки и т.д.);
- Психическое состояние (депрессия или возбуждение);
- Социальная активность (половая функция, удовлетворенность медицинской помощью и т.д.).

Клинические аспекты фармакокинетики.

Фармакокинетика – раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания, биотрансформации и выведения лекарственных веществ из организма.

Сушность понятия: «Фармакокинетика – это все то, что делает организм с лекарственным веществом».

Клиническое значение фармакокинетики:

- Данные ФК позволяют определять дозу, оптимальный путь введения, режим применения ЛС и длительность лечения.
- Регулярный контроль содержания ЛС в биологических средах (лекарственный мониторинг) позволяет своевременно вносить необходимые поправки в схему лечения.

- ФК имеет значение в случаях неэффективного лечения или плохой переносимости ЛС.

- Фармакокинетические исследования необходимы при проведении ФТ у пациентов с заболеваниями печени и почек.

- Фармакокинетические исследования необходимы при разработке новых ЛС, их лекарственных форм, а также при экспериментальных и клинических испытаниях ЛС.

Основные фармакокинетические процессы:

- Освобождение из лекарственной формы;
- Всасывание (абсорбция);
- Распределение;
- Метаболизм;
- Выведение (экскреция).

Основные пути введения ЛС.

Для лучшего запоминания все пути введения ЛС условно можно разделить на три группы. Энтеральные способы введения (пероральный, трансбуккальный, сублингвальный, ректальный), парентеральные способы введения (внутривенный, внутримышечный, подкожный, интратекальный) и другие способы введения (ингаляционный, интраназальный, трансдермальный, местный).

Применяя различные пути введения можно:

- Обеспечить разную скорость развития эффекта и его различную продолжительность у одного и того же ЛС;

- Значительно увеличить концентрацию ЛС в органе мишени;

- Увеличить системную концентрацию ЛС при внутривенном введении или ректальном применении по сравнению с приемом внутрь (для ЛС с эффектом первого прохождения через печень);

- Уменьшить выраженность нежелательных лекарственных реакций (наружное применение ГКС, парентеральное введение ЛС, раздражающих слизистую оболочку желудка).

Высвобождение ЛС происходит из различных лекарственных форм (ЛФ): раствор, суспензия, капсула, таблетка, таблетка с оболочкой, микросфера, пеллета (микросферы в капсуле), ЛФ с контролируемым высвобождением.

В последнее время стали широко применять лекарственные формы с контролируемым высвобождением.

Достоинства лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

- Уменьшение частоты дозирования;
- Увеличение комплаентности;
- Удобство для пациента;
- Высокая стабильность концентрации в плазме крови;
- Высокая стабильность фармакодинамических эффектов.

Разновидности лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

- Оральные формы (капсулы, таблетки);
- Наконные формы (пластыри);
- Парентеральные формы (соли, суспензии, имплантаты).

Всасывание – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в системный кровоток.

Механизмы всасывания:

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз

Пассивная диффузия:

- Основной механизм (не требует затрат энергии);
- Лучше всасываются жирорастворимые ЛС;
- Тонкая кишка (основной путь);
- Толстая и прямая кишка (дополнительный путь).

Активный транспорт:

- Требуется энергетических затрат (обычно против градиента концентрации);
- Кишечник (основной путь);
- Используются транспортеры олигопептидов (РЕРТ1 и РЕРТ2);
- Всасываются ЛС, в химической структуре которых имеются остатки аминокислот (β -лактамы антибиотики, ингибиторы АПФ, валацикловир и др.).

Фильтрация через поры:

- Диаметр поры от 0,7 мкм до 1 мкм;
- «Окно всасывания» находится в тонкой кишке;
- Фильтруются через поры фуросемид и ацетазоламид;
- ЛС фильтрующиеся через поры не подходят для выпуска в виде форм с замедленным высвобождением.

Пиноцитоз:

- Механизм всасывания, в процессе которого микроскопические частицы поглощаются клеточной мембраной;
- Не играет важной роли во всасывании ЛС;
- Имеет определенное отношение к захвату макромолекул.

Факторы, влияющие на всасывание ЛС в ЖКТ.

I. Характеристика ЛС:

- время дезинтеграции таблетки;
- время растворения;
- наличие примесей в составе таблетки или оболочке;
- метаболизм ЛС кишечной микрофлорой.

II. Характеристика пациента:

- pH в просвете желудка и кишечника;
- время опорожнения желудка;
- время прохождения пищи через кишечник;
- площадь поверхности ЖКТ;
- заболевания ЖКТ;
- кровоток в кишечнике.

III. Присутствие в ЖКТ других субстанций:

- лекарственные средства;
- ионы;
- пища.

Биодоступность ЛС – часть принятой внутрь дозы ЛС, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и в результате пресистемного метаболизма.

Факторы, влияющие на биодоступность:

- Путь введения;
- Индивидуальные особенности организма пациента, состояние ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек;
- биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства).

Распределение ЛС – это накопление и проникновение лекарственного вещества в различные ткани, органы и жидкие среды организма. Степень накопления ЛС в тканях определяет в конечном счете выраженность фармакодинамического эффекта.

Объем распределения лекарственного средства (V_d) – это степень его захвата тканями из плазмы крови. Измеряется в литрах или л/кг. При внутривенном введении $V_d = \text{Доза}/C_0$, где C_0 – начальная концентрация ЛС в крови.

Факторы, влияющие на распределение:

- интенсивность регионарного кровотока;
- степень связывания ЛС с белками плазмы крови и тканевыми структурами;
- растворимость ЛС в липидах.

Гидрофильные ЛС хорошо распространяются только во внесклеточном пространстве, но не проникают в органы, ограниченные гистогематическими барьерами.

Липофильные ЛС быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникая во внесклеточные и внутрисклеточные области.

Распределение ЛС в организме проходит несколько фаз:

I фаза (кровоток): ЛС поступает в орган с хорошим кровоснабжением (почки, легкие, мозг, сердце, печень);

II фаза (связь с белками): с альбумином связываются ЛС-кислоты, с альфа-1-кислым гликопротеином – ЛС-основания. Активностью обладает несвязанная фракция ЛС. Связывание ЛС зависит от концентрации белков. Связывание ЛС является неселективным.

ЛС могут вытесняться из связи с белками, эндогенными веществами и другими ЛС. При вытеснении ЛС из связи с белками происходит увеличение несвязанной фракции ЛС, что приводит к усилению эффекта, повышается риск развития нежелательных реакций. ЛС, характеризующиеся невысокой степенью связывания с белками плазмы (<50%), быстро распределяются в организме и очень скоро дают терапевтический эффект. Данные ЛС быстро элиминируются из организма, поэтому эффект сохраняется непродолжительное время.

ЛС, обладающие высокой степенью связывания с белками плазмы крови (>90%), медленно накапливаются в тканях, долго создают терапевтические концентрации, эффект наступает постепенно; элиминируются медленно, обеспечивая длительное удержание терапевтического эффекта.

Выведение (элиминация) ЛС – процесс удаления ЛС из организма, который включает в себя его нейтрализацию (биотрансформацию или метаболизм) и собственно экскрецию.

Биотрансформация (метаболизм) – процесс химического изменения лекарственного средства в организме. Метаболизм обычно происходит в две фазы.

Реакции I фазы (не синтетические) включают в себя:

- Окисление (микросомы печени);
- Восстановление (микросомы печени);
- Гидролиз;
- Комбинация процессов.

Метаболиты I фазы в большинстве случаев не сильно отличаются по строению от исходного лекарственного средства, но могут иметь абсолютно иной фармакологический эффект.

Реакции II фазы (синтетические - конъюгация) включают в себя:

- Глюкуронизация (микросомы печени)
- Аминоконъюгация;
- Ацетилирование;
- Сульфоконъюгация;
- Метилирование.

Метаболизм II фазы включает присоединение малых эндогенных молекул к исходному лекарственному средству или его метаболиту I фазы, что в подавляющем

большинстве случаев приводит к прекращению фармакологической активности. Из конъюгирующих ферментов наиболее исследована система P-450.

В зависимости от способности ЛС влиять на активность микросомальных ферментов их разделяют на 2 типа. Вещества – ингибиторы метаболизма, снижающие активность микросомальных ферментов. Вещества – индукторы метаболизма, повышающие активность микросомальных ферментов.

ЛС, взаимодействующие с тремя основными ферментами цитохром P-450 представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Лекарственные средства, взаимодействующие с тремя основными ферментами цитохром P-450

Фермент	Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
CYP3A4	Amiodarone Benzodiazepines Caffeine Ca-Channel blockers Clarithromycin Enalapril Estrogen Fentanyl Lansoprazole Lidocaine Omeprazole Prednisone Statins (R)-Warfarin	Amiodarone Cimetidine Ciprofloxacin Clarithromycin Diltiazem Erythromycin Grapefruit juice Metronidazole Omeprazole Sertraline Verapamil	Carbamazepine Dexamethasone Isoniazid Phenobarbital Phenytoin Prednisone Rifampin
CYP2C19	Clopidogrel Diazepam Lansoprazole (S)-Mephenytoin Omeprazole Pantoprazole Pentamidine Propranolol (R)-Warfarin	Cimetidine Fluoxetine Fluvoxamine Ketoconazole Omeprazole Paroxetine Ticlopidine	Carbamazepine Phenobarbital Prednisone Rifampin
CYP2D6	β -Blockers Codeine Dextromethorphan Flecainide Haloperidol Lidocaine Mexiletine Morphine Omeprazole Phenothiazines Quinidine Tamoxifen Tramadol Tricyclic antidepressants	Amiodarone Bupropion Celecoxib Cimetidine Fluoxetine Fluvoxamine Metoclopramide Methadone Paroxetine Quinidine Ritonavir Sertraline	Carbamazepine Dexamethasone Rifampin Phenobarbital Phenytoin

Индивидуальную вариабельность метаболизма определяют: генетические факторы; возраст (новорожденные, пожилые); сопутствующие заболевания; влияние других ЛС; насыщение метаболизирующих ферментов (прием алкоголя и др.).

Пример: вариабельность концентрации фенитоина (дифенина) в сыворотке крови от 2,5 до 40 мкг/мл.

Пресистемный метаболизм (эффект «первого прохождения») – метаболизм ЛС в стенке тонкого кишечника и печени после всасывания из ЖКТ до попадания в системный кровоток. Пресистемному метаболизму подвергаются антагонисты кальция, липофильные β -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ. На эффекте первого прохождения основано действие пролекарств (клопидогрел). Он позволяет оценить интенсивность метаболизма ЛС в стенке кишечника и печени, а затем подобрать его дозу в зависимости от функции печени.

Экскреция – процесс выведения из организма лекарственных средств или их метаболитов без дальнейших изменений химической структуры. Экскреция ЛС осуществляется через почки, печень/желчь, кишечник, слюну, кожу, слезы, грудное молоко, выдыхаемый воздух.

Экскреция через почки:

1. Клубочковая фильтрация;
2. Канальцевая реабсорбция: зависит от pH мочи (\uparrow pH мочи \uparrow экскрецию слабых кислот – фенобарбитала, аспирина и др.);
3. Канальцевая секреция: пример – пенициллины, энергозависимый процесс, блокируемый метаболическими ингибиторами (пробенецид, этамид).

Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику:

- Фармакогенетика;
- Биологические ритмы;
- Возраст;
- Избирательность действия ЛС;
- Доза и дозовый режим ЛС;
- Лекарственное взаимодействие;
- Алкоголь и курение.

В ряде случаев пациент получает комбинированную терапию.

Цели комбинирования ЛС:

1. Увеличение эффективности и/или активности веществ:
 - сенситизация ($0+1=1,5$);
 - аддитивное действие ($1+1=1,75$);
 - суммация ($1+1=2$);
 - потенцирование ($1+1=3$);
2. Нейтрализация ранее введенных веществ при их передозировке (антагонизм); предупреждение или ликвидация нежелательных эффектов;
3. Борьба с сопутствующей патологией.

При комбинированной терапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие.

Виды взаимодействия ЛС:

- Физико-химическое – (фармацевтическое) возникновение реакции при смешивании лекарственных средств в одном шприце или месте введения.
- Фармакодинамическое – на уровне механизма действия или фармакологических эффектов.
- Фармакокинетическое – на уровне всасывания лекарств, вытеснение друг друга из связи с белками плазмы, изменения биотрансформации и скорости выведения лекарств с желчью или мочой и т.д.

Глава 2 Основы фармакоэкономики

Фармакоэкономика – комплексная оценка медицинской, социальной и экономической эффективности лечебных мероприятий, наука, изучающая способы оптимизации применения лекарственных средств в условиях ограниченности ресурсов.

Фармакоэкономический метод: сопоставление эффекта и затрат или другими словами - путь к повышению эффективности и снижению затрат лекарственной терапии.

Объект изучения фармакоэкономики – программы применения лекарственных средств у человека.

Предметы изучения фармакоэкономики – результаты (outcomes) и стоимость (costs) программ фармакотерапии.

Цель - выбор варианта лекарственной терапии с наилучшим соотношением затрат и эффекта.

Фармакоэкономика представляет собой часть экономики здравоохранения. **Экономика здравоохранения (health economics)** - наука и практика совершенствования функционирования конкретной системы здравоохранения (в целом и на разных ее уровнях и сегментах) в реальных экономических условиях. Экономика здравоохранения должна включать результаты фармакоэкономического анализа. Последний невозможен и/или нецелесообразен без учета реалий системы здравоохранения, для нужд которой он проводится.

Основные проблемы здравоохранения:

- увеличение расходов на медицинское обслуживание;
- старение населения;
- совершенствование медицинских технологий;
- растущие потребности пациентов и потребителей;
- ограниченный бюджет здравоохранения.

Причины роста расходов на ЛС:

- нерациональное применение ЛС;
- замена «старых» дешевых ЛС «новыми» более дорогими;
- расширение применения ЛС;
- появление новых ЛС для лечения заболеваний, для которых ранее не существовало фармакотерапии (или лечение было неэффективно);
- рост цен на ЛС.

Общие пути преодоления проблемы заключаются в создании ограничительных инструментов:

- исключение ЛС из списка возмещаемых лекарственных средств;
- генерическая замена лекарственных средств;
- контроль ценообразования/внедрение референтных цен (контроль возмещаемых ЛС → фармакоэкономическая оценка новых ЛС → эффективность затрат).

Анализ принятия решений (decision analysis) - систематический подход к выработке и принятию решений в условиях неопределенности. Позволяет лицу, принимающему решения (decision-maker) - главному врачу, врачу, пациенту и др. – действовать не интуитивно и спонтанно, а систематически, последовательно и целенаправленно.

Экономическая оценка всегда включает сравнительный анализ альтернативных методов лечения (Рисунок 1).

Этапы:

- 1) определение возможных вариантов решений;
- 2) установление возможных последствий (исходов) каждого решения;
- 3) оценка вероятности, с которой каждое из последствий может иметь место;
- 4) определение ценности каждого варианта развития событий;

5) выбор варианта решения, предоставляющий наилучший результат (с учетом его ценности и вероятности), из множества представленных вариантов.

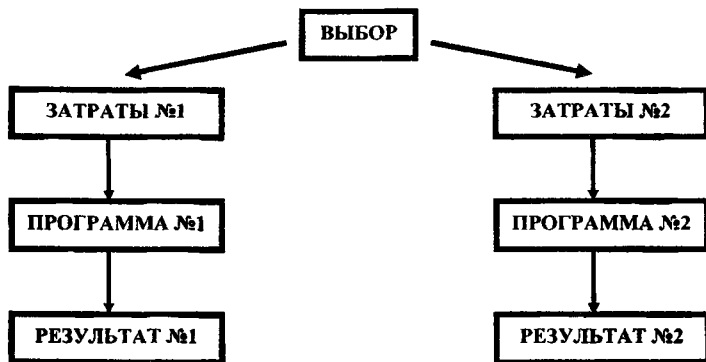


Рисунок 1 – Выбор альтернативных методов лечения

Рациональная фармакотерапия:

- доказательная (источник – доказательная медицина);
- экономная (источник – фармакоэкономика);
- индивидуальная (источник – клиническая фармакология).

Противоположность рациональной фармакотерапии – «ритуальная» фармакотерапия. При применении «ритуальной» фармакотерапии высока вероятность нерационального использования лекарственных средств:

- использование дорогостоящих ЛС с равнозначной эффективностью;
- использование ЛС с высокой частотой развития побочных реакций;
- использование недорогих ЛС с низкой эффективностью;
- использование недорогих ЛС-генериков не отвечающих требованиям биоэквивалентности (низкокачественных генериков).

Существует современная концепция рационального использования ЛС. Рациональное использование ЛС предполагает, что пациенты получают лекарственные средства:

- в соответствии с их клиническими нуждами;
- в дозах, соответствующих их индивидуальным потребностям;
- на адекватный период времени;
- по самой низкой цене для пациента и для общества.

С 1995 года существует международная некоммерческая организация, развивающая научные и практические фармакоэкономические исследования – Международное общество фармакоэкономических исследований (ISPOR; www.ispor.org).

Этапы проведения фармакоэкономического анализа:

1. Разработка плана и программы фармакоэкономического анализа, включающего:

- формулировку целей и задач анализа;
- выбор альтернативного вмешательства для сравнения;
- выбор критериев оценки эффективности и безопасности исследуемых медицинских вмешательств;
- разработку (при необходимости) карты дополнительного клинико-экономического исследования и формы информированного согласия.

2. Исследование доказательств эффективности и безопасности медицинского вмешательства.

3. Выбор метода собственно клинко-экономического анализа.

4. Учет затрат при проведении анализа.

5. Экономические расчеты.

6. Исследование чувствительности.

7. Выводы и предложения с учетом слабых сторон анализа, ограничивающих применение его результатов.

Источники информации по эффективности медицинских вмешательств:

- эпидемиологические данные;
- исследования «реальной» клинической практики;
- данные клинических исследований;
- данные систематических обзоров и мета-анализов;
- базы данных (административные, национальные, регистры, медицинская статистика, электронная медицинская документация).

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование является основной доказательной медициной. Сущность рандомизированного контролируемого клинического исследования представляется следующим образом. Сходные по своим характеристикам пациенты случайным образом распределяются в группу воздействия и контроля и наблюдаются на предмет развития заранее определенных клинических результатов. Как правило, используются методы шифровки распределения групп для минимизации систематических ошибок (например, метод «лототрона»). Мера результатов клинического исследования, оценивающая конкретную медицинскую технологию (применение ЛС, способа лечения или программы) называется исходом. По своей сути необходимый исход является мерой эффективности. Варианты исходов представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика результатов (исходов)

Промежуточный результат (исход)	Быстроизмеряемый результат (лабораторный или клинический признак), позволяющий предложить величину конечного результата.
Конечный результат (исход)	Основной по значимости показатель в долгосрочной оценке заболевания или результата лечения. Включает заболеваемость, качество жизни, стоимость лечебных мероприятий.

Для экономического анализа используются следующие характеристики результатов (исходов):

- клинический результат;
- отдаленный результат;
- качество жизни;
- прибыль в денежном выражении;
- статистический результат.

Существуют виды оценки эффективности лекарственных средств:

Клинический эффект или действительность – клинический эффект в условиях идеальной клинической практики (клинические испытания 3 фазы).

Клиническая эффективность - клинический эффект в условиях реальной клинической практики.

Экономическая эффективность – соотношение затрат на медицинский процесс и эффективность данного метода лечения.

При характеристике исходов чаще всего используют клинический и экономический результат.

Проблема определения результатов:

- изменения «твердой» клинической конечной точки – смертности;
- изменения «мягких» конечных точек – клинически важных событий в течение заболевания, его осложнений;
- использование в анализе «суррогатных» (инструментальных, лабораторных) конечных точек возможно только при доказанной связи их с клиническими точками.

Главные критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе

- стоимость предотвращения исходов;
- стоимость сохраненной жизни;
- стоимость сохраненного 1 года жизни;
- стоимость 1 QALY.

Стоимость болезни определяется характеристикой затрат (Рисунок 2).

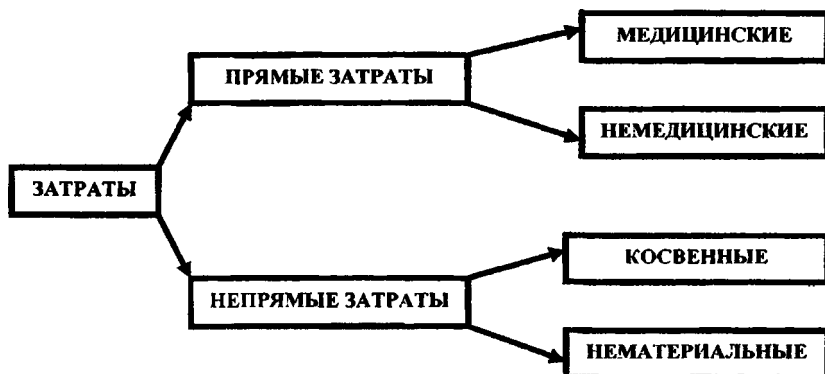


Рисунок 2 – Характеристика затрат

Среди видов затрат необходимо отметить неизмеримые затраты (intangible cost) – издержки общества, связанные с не поддающимися калькуляции, но вполне реальными дискомфортом, болью и другими страданиями, присущими данному заболеванию. Неизмеримые затраты имеют философско-гуманитарное значение.

Примеры сравнения прямых и непрямых затрат при лечении различных заболеваний приведены в Таблице 3.

Таблица 3 – Соотношение прямых и непрямых затрат

Заболевания	Прямые затраты	Непрямые затраты
ОРВИ (США) в год	1-2 млрд. \$	10-15 млрд. \$
Грипп (Германия) в год	45,1 млн. \$	936 млн. \$
ХОБЛ (Великобритания) в год	817,5 млн. фунтов	84,2 млн. фунтов
АГ (США) в год	16,2 млрд. \$	2,7 млрд. \$
ОИМ (Швеция) 1 пациент в год	7540 \$	9590 \$
Эректильная дисфункция (Великобритания) в год	44,9 млн. фунтов	2,2 млн. фунтов
Шизофрения (Великобритания) в год	172,5 млн. фунтов	2,8 млн. фунтов

Большое значение имеет выбор расчета затрат для разных направлений фармакоэкономического анализа (Таблица 4).

Методы фармакоэкономического анализа.

1. Сравнительные методы:

- Анализ затраты – эффективность (Cost-effectiveness analysis – CEA)
- Анализ минимизации затрат (Cost-minimization analysis – CMA)
- Анализ затраты – полезность (Cost-utility analysis – CUA)
- Анализ затраты – выгода (Cost-benefit analysis – CBA)

2. Вспомогательные методы:

- Анализ стоимости болезни (Cost of illness – COI)

Анализ потребления лекарственных средств:

- Частотный анализ
- ABC/VEN-анализ
- DDD-анализ
- ON/OFF LABEL-анализ

Таблица 4 – Выбор затрат для проведения фармакоэкономического анализа

Объект	Затраты
Пациент	Часть стоимости лечения, которую должен оплачивать пациент (расходы, не покрываемые государством)
Лечебные учреждения	Прямые медицинские затраты
Плательщик	Прямые и косвенные затраты
Общество	Все виды затрат (прямые, косвенные, нематериальные)

Основные методологические инструменты:

Система АТС/DDD является основным инструментом, рекомендованным ВОЗ для проведения исследований по изучению использования лекарственных средств.

АТС – Анатомическая Терапевтическая и Химическая классификация, согласно которой лекарственные средства разделяются на группы соответственно органу или системе, на который они производят эффект, их химическим, фармакологическим и терапевтическим свойствам.

ЛС классифицируются в группы на пяти различных уровнях:

- 1-й уровень составляют 14 основных групп,
- 2-й уровень представлен терапевтическими подгруппами,
- 3-й и 4-й уровни являются химическими/фармакологическими/терапевтическими подгруппами,
- 5-й уровень представляет химическую субстанцию.

Пример построения классификационного кода A02BC02-пантопразол

- A Пищеварительный тракт и обмен веществ
- A02 Лекарственные средства, применяемые при состояниях, связанных с нарушением кислотности
- A02B Противоязвенные средства и лекарственные средства, применяемые при гастроэзофагеальном рефлюксе
- A02BC Ингибиторы протонного насоса
- A02BC02 Пантопразол

Принципы классифицирования:

- Лекарственные средства классифицируются согласно основному клиническому применению основного ингредиента по принципу присвоения только одного АТС кода одной фармацевтической форме;

- Лекарственному средству может быть присвоено несколько кодов АТС, если он существует в двух или более видах, различающихся силой или лекарственной формой с четко различными областями терапевтического применения.

- Проблемы, касающиеся решения об основном терапевтическом применении лекарственного средства, применяющегося в двух и более терапевтических областях, обсуждается членами организации, решение принимается на основе имеющихся

опубликованных данных. Система подлежит ежегодному пересмотру с учетом новых терапевтических показаний для уже имеющихся лекарственных средств.

Недостатки классификации:

- Отдельные лекарственные средства имеют непривычные для нас коды: инозин (рибоксин) - D06BB05, G01AX02, S01XA10; глицин - B05CX03 «Кровезамещающие и перфузионные растворы. Прочие растворы для ирригации».

- Некоторые отечественные лекарственные средства не могут получить полный код: биен, селенобел, лейцин и другие.

- Система классификации не предназначена для принятия решений по ценовой политике, льготному лекарственному обеспечению и поиску терапевтической заменяемости лекарственных средств.

VEN-анализ.

Согласно VEN-анализу все ЛС распределяются на три категории:

«V» (vital, жизненно необходимые),

«E» (essential, важные)

«N» (non-essential, несущественные)

Экспертный способ проведения VEN-анализа предполагает присвоение ЛС следующих категорий:

«V» – ЛС, имеющие достоверные данные об эффективности, т.е. доказательства положительного влияния на течение заболевания (длительность) и его клинические исходы;

«E» – средства, обоснованно назначаемые для профилактики и лечения осложнений и сопутствующих заболеваний, способные влиять на качество жизни и симптомы основного заболевания;

«N» – ЛС с недоказанной эффективностью, устаревшие ЛС.

Существуют определенные критерии, позволяющие разделять ЛС на соответствующие категории (Таблица 5).

Таблица 5 – Критерии разделения лекарственных средств по жизненной важности

№ п/п	Наименование критерия	Уровень критерия в зависимости от класса жизненной важности лекарственного средства		
		V	E	N
1	Удельный вес пациентов, получающих данное ЛС	> 3%	1-3%	< 1%
2	Угрожающие для жизни состояния, на которые действует ЛС	да	иногда	редко
3	Временная или стойкая утрата трудоспособности из-за состояния, на которое действует ЛС	да	иногда	редко
4	ЛС для лечения тяжелых или угрожающих жизни симптомов и состояний	да	да	нет
5	ЛС действует на легкие, самостоятельно проходящие симптомы и состояния	нет	возможно	да
6	Эффективность ЛС установлена	всегда	всегда	необязательно

Поиск информации.

При распределении ЛС по степени жизненной важности в первую очередь учитывается факт регистрации ЛС в Республике Беларусь, наличие ЛС в национальных и/или локальных (в отдельных организациях здравоохранения) протоколах по лечению

заболеваний, перечне жизненно важных ЛС, формулярах организаций здравоохранения. Поиск новой доказательной информации, рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов проводится в электронных базах данных Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, Medscape и др., в библиографиях и резюме международных научных обществ.

VEN-анализ формальным способом предполагает присвоение всем ЛС следующих категорий:

«V» – ЛС, входящее в нормативный документ,

«N» – ЛС в нормативных документах не значится.

ABC-анализ - метод оценки рационального использования денежных средств по трем группам в соответствии с их использованием за определенный предыдущий период времени. ABC-анализ основывается на законе Парето, или **Принципе Парето**, или **принципе 20/80** - эмпирическое правило, названное в честь экономиста и социолога Вильфредо Парето, в наиболее общем виде формулируется как *«20% усилий дают 80% результата, а остальные 80% усилий - лишь 20% результата»*. Может использоваться как базовая установка в анализе факторов эффективности какой-либо деятельности и оптимизации её результатов: правильно выбрав минимум самых важных действий, можно быстро получить значительную часть от планируемого полного результата, при этом дальнейшие улучшения неэффективны и могут быть неоправданны.

Структура ABC-анализа:

«А» – наиболее затратная (80% всех расходов на ЛС),

«В» – среднетратная (15% расходов),

«С» – малозатратная (5 % затрат).

DDD (Defined Daily Dose – Установленная Ежедневная Доза).

DDD – условная средняя поддерживающая ежедневная доза для лекарственного средства при его применении по основному показанию у взрослого человека. DDD присваивается исходя из следующих принципов: 1. Средняя доза для взрослого человека, использующаяся по основному показанию в соответствии с классификацией АТС. 2. Если рекомендуемая доза должна соотноситься с весом, то она определяется для взрослого человека весом 70 кг. Для исследований по использованию лекарственных средств рекомендуется пересчитывать: DDD на 1000 населения (амбулаторная практика, большие популяции) или DDD на 100 койко-дней (использование в стационарах) или DDD на 1 жителя в год. Не существует DDD для лекарственных средств местного применения, сывороток, вакцин, противоопухолевых ЛС, экстрактов аллергенов, общих и местных анестетиков и контрастных веществ.

PDD - это средняя доза лекарственного средства, выведенная на основании анализа репрезентативной выборки назначений. PDD можно определить, исследуя как собственно назначения, так и соответствующую документацию лечебно-профилактических учреждений или аптек. Важно соотносить PDD с диагнозом, на основании которого лекарственное средство назначено в данной дозе. PDD позволяет определить среднее ежедневное количество лекарственного средства, которое было фактически назначено.

ABC/VEN-анализ позволяет пересмотреть структуру закупок ЛС за счет бюджета в сторону увеличения доли жизненно важных и необходимых ЛС (анализ не требует значительных финансовых затрат и позволяет ЛПУ рационально использовать имеющиеся средства). Результаты можно использовать для определения стратегии закупок ЛС и формирования их оптимальных запасов на складе (DDD-анализ повышает информативность). ABC/VEN-анализ – неотъемлемая часть внедрения системы управления качеством в здравоохранении и позволяет оптимизировать использование материальных ресурсов, внедрять современные технологии и мониторировать получаемые результаты для проведения последующей их корректировки.

ON/OFF LABEL-анализ.

Распределение изучаемой группы лекарственных средств по критерию «on/off label» позволяет определить, насколько соответствует назначению ЛС конкретному пациенту требованиям инструкции по применению лекарственного средства.

Методы фармако-экономического анализа.

1. Затраты (стоимость) - эффективность (CEA / Cost-effectiveness analysis):

- сравнение 2-х и более альтернативных вмешательств;
- эффективность вмешательств разная;
- сравнение идет по одному параметру.

2. Затраты (стоимость) - выгода (CBA / Cost-benefit analysis):

- сравнение чистых затрат на лечение с полученной чистой прибылью в денежном выражении.

3. Минимизация затрат (CMA / Cost-minimization analysis):

- сравнение двух альтернативных методов лечения;
- эффективность двух альтернативных методов лечения одинаковая;
- стоимость двух альтернативных методов лечения разная.

4. Затраты (стоимость) - полезность (CUA / Cost-utility analysis)

- сравнение 2-х альтернативных вмешательств;

- эффективность оценивается по многим параметрам, описывающим качество жизни в течение продленных лет жизни.

1. Анализ «затраты-эффективность» (CEA / Cost-effectiveness analysis).

Синонимы - анализ эффективности затрат; затратной эффективности; затрат и эффективности; стоимости-эффективности.

Тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (миллиметры ртутного столба, концентрация гемоглобина, число предотвращённых осложнений, годы сохранённой жизни и т.п.) (Таблица 6).

Таблица 6 - Применение анализа «затраты-эффективность»

Новый метод лечения по сравнению со стандартным	Дороже	Дешевле
Менее эффективен	Отвергается	Необходим анализ «затраты-эффективность»
Более эффективен	Необходим анализ «затраты-эффективность»	Принимается

Обычно, анализ эффективности затрат рассчитывают по формуле:

$CEA = (DC+IC)/Ef$, где

CEA - соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного пациента);

DC - прямые затраты;

IC - непрямые затраты;

Ef - эффективность лечения (относительное количество вылеченных пациентов).

Приращение эффективности затрат рассчитывают, при использовании нового метода лечения по сравнению со стандартным методом, рассчитывают по формуле:

$CEA_{incr} = (DC_1+IC_1) - (DC_2+IC_2) / Ef_1 - Ef_2$, где

CEA_{incr} - показатель приращения эффективности затрат (инкрементный или маржинальный показатель).

2. Анализ «затраты-выгода» (CBA / Cost-benefit analysis).

Анализ «Затраты (стоимость)-выгода» используется для определения финансовой выгоды по отношению к затратам. Сходство с анализом «затраты-эффективность» -

оценивается как стоимость лечения, так и его клинический эффект. Различие с анализом «затраты-эффективность» - эффективность метода выражаются не в натуральных единицах, а в денежном эквиваленте. Таким образом, анализ «Затраты (стоимость)-выгода» позволяет подсчитать финансовую выгоду при использовании того или иного метода лечения. Применяется, когда необходимо сравнить альтернативные программы здравоохранения на уровне принятия решения, результаты которых нельзя прямо сопоставить из-за разных единиц измерения. Может применяться для оценки одной программы фармакотерапии. Следует отметить, что представление результатов лечения в денежном эквиваленте не всегда выполнимо в силу этических соображений и значительной биологической вариабельности некоторых результатов. Программа лечения обоснована, если оценка результата в денежном эквиваленте превышает затраты, а оптимальная считается программа лечения с наибольшей разницей выгоды и затрат.

Поэтому, медицинская помощь может быть не только затратной, но и выгодной!

Основные показатели метода:

- Показатель чистой прибыли (ЧП) (net benefit): разность общих доходов (ОД) и общих затрат (ОЗ) - $ЧП = ОД - ОЗ$;
- Соотношение затраты/прибыль или прибыль/затраты (benefit-to-cost-ratio);
- Внутренняя норма возврата (internal rate of return): $(ОД - ОЗ) / ОЗ \times 100\%$ или $ЧП / ОЗ \times 100\%$.

3. Анализ «минимизации затрат» (CMA / Cost-minimization analysis).

Анализ «минимизации затрат» можно рассматривать как частный случай анализа «затраты – эффективность». В этом случае, проводится сопоставление технологий лечения, о которых достоверно известно, что они обладают равной эффективностью, но различной стоимостью. Иными словами, данный анализ используется для сравнения разницы стоимости двух и более альтернативных вмешательств, если эти вмешательства по своей клинической эффективности являются равноценными. Для каждого медицинского вмешательства рассчитывается его стоимость. Предпочтение отдается варианту с наименьшей стоимостью. Данные об эффективности изучаемых вмешательств получают из литературных источников и результатов клинических исследований. Таким образом, анализ «минимизации затрат» сводится к сопоставлению затрат. Его можно использовать для сравнения генерических копий ЛС при наличии данных об их терапевтической эквивалентности.

Анализ минимизации затрат рассчитывают по формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2 \text{ или } CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2), \text{ где}$$

CMA – показатель разницы затрат;

DC – прямые затраты (Direct Cost);

IC – не прямые затраты (Indirect Cost).

Пример: пути снижения затрат при проведении антимикробной терапии:

- Рациональная кратность назначения;
- Ступенчатая схема назначения ЛС;
- Рациональные лекарственные формы;
- Своевременная отмена ЛС.

4. Анализ «затраты-полезность» (CUA / Cost-utility analysis).

Синонимы - анализ полезности затрат; затраты-утилитарность.

Анализ «затраты-полезность» позволяет проводить экономическую оценку эффективности лекарственного средства используя показатели, объединяющие данные о продолжительности и качестве жизни. В этом случае используется несколько показателей (критериев) эффективности. Наиболее часто используемый показатель - сохраненные годы качественной жизни (Quality-Adjusted-Life-Years - QALY) или критерий соотношения количества лет продленной жизни к ее качеству. Он отражает изменение продолжительности жизни и ее качества, которых можно достичь при помощи оцениваемого

вмешательства. Другими словами, это сопоставление количества лет жизни с уровнем ее качества на данный срок. Результат анализа «стоимость-полезность» выражается в стоимости вмешательства на 1 приобретенный год качественной жизни при израсходованной сумме на вмешательство.

Достоинства анализа «затраты-полезность»: возможность сравнения с помощью универсального показателя экономической эффективности разных медицинских технологий, например медикаментозного лечения и организационных подходов и т.д.

Недостатки анализа «затраты-полезность»: наиболее трудоемкий метод оценки, требующий достоверных доказательных данных о влиянии применения лекарственного средства на продолжительность жизни и ее качество. Вследствие недостатка этих данных применение этого метода в странах СНГ в настоящее время ограничено.

Анализ полезности затрат рассчитывают по следующим формулам:

$$CUA = (DC + IC)/Ut, \text{ где}$$

CUA - показатель затрат на единицу полезности (стоимость единицы полезности, например 1 года качественной жизни),

DC - прямые затраты (Direct Cost),

IC - не прямые затраты (Indirect Cost),

Ut - показатель утилитарности, или

$$CUA_{incr} = ((DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2))/(Ut_1 - Ut_2), \text{ где}$$

CUA_{incr} - показатель прироста затрат на единицу полезности, соотношение «затраты/полезность» (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни),

DC₁ и IC₁ - прямые и косвенные затраты при 1-м методе лечения,

DC₂ и IC₂ - прямые и косвенные затраты при 2-м методе лечения,

Ut₁ и Ut₂ - утилитарность при 1-м и 2-м методах лечения.

В зарубежных исследованиях принято, что технологии лечения (профилактики) являются экономически эффективными (рентабельными) при затратах на них менее 20000\$/QALY; приемлемыми (большинство методов лечения имеют именно такую стоимость) - при затратах от 20000\$/QALY до 40000\$/QALY; пограничными - при затратах от 40000\$/QALY до 60000\$/QALY и дорогими - при затратах от 60000\$/QALY до 100000\$/QALY. Стоимость технологий лечения (профилактики) более 100000\$/QALY считается неприемлемой. В странах СНГ такой градации затрат не существует, что затрудняет как оценку экономической целесообразности (нет пороговых значений, обязательно необходимо сравнивать изучаемое ЛС с альтернативным ЛС), так и сопоставление с зарубежными данными.

Компьютерное моделирование событий в фармакоэкономическом анализе.

Моделирование (modeling) - способ изучения различных объектов, процессов и явлений, основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой формализованное описание изучаемого объекта и его динамику при применении медицинских технологий (П.А. Воробьев и соавт., 2004). Моделирование представляет собой единственную возможность учета множества факторов и их влияние на изменение конечных результатов развития событий. Необходимо соблюдать принцип прозрачности (transparency) - информирования потенциального пользователя об основных принципах и допущениях, использованных при построении модели, что позволяет оценить применимость модели и ее выводов в конкретных клинических условиях. В большинстве случаев используется два вида моделирования.

1. Построение «древа решений»:

- существует два различных варианта с различной вероятностью исходов;
- известна вероятность каждого из исходов при обоих вариантах;
- рассчитывается стоимость при каждом из вариантов.

Таким образом, дерево решений представляет собой модель и графическое отображение анализа принятия решений. На древе (дереве) решений (decision tree) в гра-

фическом виде представляются все компоненты анализа: моменты принятия решений – узлы (nodes), варианты развития событий после принятия решений – ветви (branches), вероятность (probability) и стоимость конечных результатов.

2. Модель Маркова. Синоним - Марковское моделирование. Названо в честь разработчика данной модели Академика Петербургской Академии наук А.А. Маркова - основоположника теории стохастических процессов. Марковские процессы - будущая переменная определена настоящей, но проходит через циклические процессы со сменой фиксированных, марковских состояний. Возможность проведения марковского анализа предоставляется современными компьютерными программами, разработанными для проведения анализа принятия решений. Модель Маркова основана на предположении, что болезнь представляет собой цепь определенных состояний (фаз). На протяжении болезни человек переходит из одного состояния в другое, т.е. учитывается временной фактор (Таблица 7). Известна вероятность перехода из одного состояния в другое на протяжении определенного периода. Длительность временных циклов зависит от особенностей болезни и предполагаемого лечения.

Таблица 7 – Модель Маркова

Временной интервал	Бессимптомная фаза	Стадия прогрессирования	Смерть
1 год	10	-	-
2 год	7	2	1
п-й год	-	-	10

Модель Маркова определяет стоимость лечения в каждом состоянии:

- Бессимптомная фаза – 0 руб.
- Стадия прогрессирования – 1000 руб.
- Смерть – 0 руб.

Согласно модели Маркова рассчитывается суммарная стоимость когорты пациентов за все годы/циклы и общее число лет сохраненной жизни. Далее определяется средняя стоимость сохраненного года жизни.

Потребители фармакоэкономической информации:

- плательщики (государство, страховая организация, благотворительный фонд, пациент);
- потребители, т.е. граждане, которые заинтересованы в более полном страховом пакете за те же деньги или доступной и качественной медицинской помощи за те же налоги;
- продавцы, т.е. производители и дистрибьюторы фармацевтической продукции;
- руководители учреждений здравоохранения, работающих в условиях рыночной конкуренции и/или ограниченности ассигнований;
- вузы и научно-исследовательские организации.

Последовательность реализации принципов рациональной фармакотерапии:

1. Отобрать потенциально полезные вмешательства с доказанным в контролируемых клинических исследованиях эффектом.
2. Учесть затраты на реализацию эффективных вмешательств и посредством фармакоэкономического анализа выбрать лечебное воздействие с оптимальным соотношением затрат и эффекта.
3. Практическое применение избранного способа лечения должно быть индивидуальным, что подразумевает выбор оптимального режима применения ЛС в рекомендуемом диапазоне доз, контроль индивидуальной эффективности и переносимости с применением информативных критериев.

Глава 3

Основы фармакоэпидемиологии.

Побочные эффекты лекарственных средств

Фармакоэпидемиология – наука, изучающая использование и эффекты (как благоприятные, так и неблагоприятные) лекарственных средств в популяции. Для осуществления таких исследований фармакоэпидемиология использует ресурсы фармакологии и эпидемиологии. Исследования по изучению использования лекарственных средств получили определение ВОЗ в 1977 году как изучение «продажи, распространения, назначения и использования лекарств в обществе, с особым акцентом на происходящие из этого медицинские, социальные и экономические последствия».

Фармакоэпидемиология обеспечивает представления о следующих аспектах использования и назначения лекарственных средств:

- **паттерн использования:** степень и профиль использования лекарственных средств, тенденции использования и затраты с течением времени;
- **качество использования:** сопоставление практического использования лекарственных средств и национальных рекомендаций или местных формуляров;

Показатели качества могут включать: выбор ЛС, стоимость ЛС, дозирование ЛС, учет лекарственных взаимодействий и побочных эффектов ЛС, учет доли пациентов, обеспокоенных или не обеспокоенных стоимостью и эффективностью лечения.

Детерминанты использования:

- характеристики пользователя (социодемографические параметры и отношения к лекарственным средствам);
- характеристики лица, назначающего лекарственные средства (специальность, образование и факторы, оказывающие влияние на принятие решений);
- характеристики лекарственных средств (терапевтические возможности и доступность).

Исходы использования: исходы в отношении здоровья (принесенная польза и побочные эффекты) и экономические последствия.

Фармакоэпидемиология основывается на данных экспериментальных исследований, построенных по принципам доказательной медицины.

Доказательная медицина – это применение математических оценок вероятности пользы и риска вреда, получаемых в высококачественных научных исследованиях на выборках пациентов, для принятия клинических решений о диагностике и лечении конкретных пациентов (А. Дональд, Т. Гринхальх).

Принципы доказательной медицины:

- ориентация на клинически значимый результат;
- иерархия степеней (уровней) доказательств.

Доказательная медицина является основой (базой) для принятия клинических решений, но она не отменяет и не заменяет клинические решения.

Виды клинических исследований:

- Исследование «случай – контроль»
- Когортное исследование
- Перекрестное исследование
- Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)

Иерархия доказательств:

- Систематизированный обзор рандомизированных контролируемых клинических исследований;
- Рандомизированное контролируемое клиническое исследование;
- Систематизированный обзор обсервационных исследований;
- Обсервационное исследование;

- Физиологические исследования;
- Несистематизированные клинические наблюдения.

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование – основа доказательной медицины. При проведении РКИ сходные по своим характеристикам пациенты случайным образом распределяются в группу воздействия и контроля (пlacebo-контроль) и наблюдаются на предмет развития заранее определенных клинических результатов. Как правило, используются методы шифровки распределения групп для минимизации систематических ошибок (метод рандомизации).

Уровни доказательности:

Уровень доказательности А: данные основаны на результатах метаанализов или многочисленных рандомизированных клинических исследований.

Уровень доказательности В: доказательства основаны на данных одного или двух рандомизированных клинических исследований с недостатками планирования.

Уровень доказательности С: нет рандомизированных клинических исследований, есть данные немногочисленных клинических исследований, ретроспективных исследований, регистров, описание случаев).

Уровень доказательности D: мнения экспертов.

Класс рекомендаций:

Класс I: доказательство и/или общее согласие того, что полученное лечение или вмешательство благоприятно, полезно, эффективно (убедительная польза).

Класс II: большинство доказательств / мнений в пользу полезности / эффективности данного лечения или вмешательства (польза больше вреда).

Класс III: доказательства противоречивы и/или существуют противоположные мнения относительно полезности / эффективности данного лечения или вмешательства (польза больше вреда?).

Класс IV: доказательство и/или общее согласие свидетельствуют о том, что полученное лечение или вмешательство не является полезным / эффективным, и в некоторых случаях может быть вредным (польза равна вреду).

- IA, IB, IIA, IIB – приемлемые уровни для рекомендаций.

- IIIA, IIIB, IC, IC – возможные уровни для рекомендаций.

- IVA, IVB, IIIC, IVC, ID, IID, IIID, IVD – несоответствующие рекомендациям уровни.

Фармаконадзор – непрерывный мониторинг нежелательных эффектов и других аспектов безопасности лекарственных средств, уже существующих на рынке. На практике фармаконадзор почти исключительно касается систем спонтанных сообщений, позволяющих профессионалам здравоохранения и всем прочим сообщать о возникновении нежелательных реакций лекарственных средств в центральную организацию (Рисунок 3, Таблица 9).

Побочные эффекты лекарственных средств.

Побочные явления (побочные реакции и последствия медицинских ошибок) отмечаются у 10-30% госпитализированных пациентов. Около 10% обращений обусловлены ухудшением состояния здоровья из-за применения лекарственных средств.

Говоря о побочных эффектах ЛС, следует четко различать следующие понятия:

- побочный эффект;
- нежелательное явление;
- нежелательная (неблагоприятная) реакция на ЛС;
- токсический эффект (передозировка).

Побочный эффект лекарственной терапии - любое явление, развивающееся при назначении лекарственной терапии или ее отмене, непосредственно не связанное с целями лекарственной терапии.

Побочный эффект может быть:

- *желательным*, способствующим скорейшему выздоровлению пациента, улучшающим качество терапии, повышающим комплаенс и т.д.;
- *нежелательным*, ухудшающим состояние пациента, приводящие к появлению осложнений, снижающим комплаенс и т.д.;
- *индифферентным*, непосредственно не сказывающимся на состоянии пациента.

Нежелательное явление - любое неблагоприятное явление, возникающее при приеме лекарственного средства, вне зависимости от связи с приемом лекарственного средства (нежелательная часть побочного эффекта).

Если существует связь между нежелательным явлением и приемом лекарственного средства, то говорят о нежелательной (неблагоприятной) реакции.

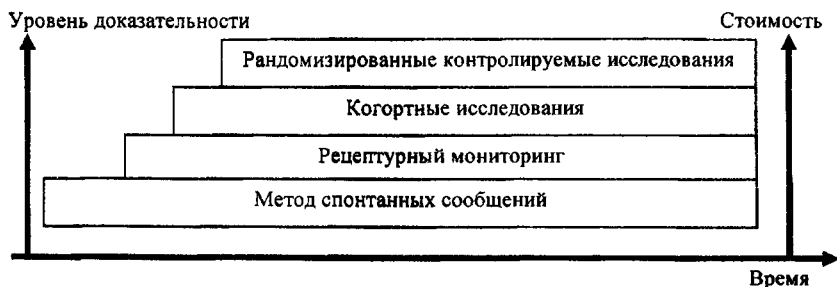


Рисунок 3 – Структура мониторинга нежелательных реакций лекарственных средств

Нежелательная (неблагоприятная) реакция на ЛС – вредный и непредсказуемый ответ на прием лекарственного средства в обычных дозах для профилактики, диагностики, терапии или изменения физиологической функции.

Различие понятий заключается в том, что возникновение побочного эффекта связано с фармакологическими свойствами ЛС (например, выраженное снижение АД после приема иАПФ) и может быть как благоприятным, так и неблагоприятным, тогда как **неблагоприятная реакция** не зависит от его фармакологических свойств (например, развитие повреждения СО после приема НПВС).

Термины «побочные реакции» (неблагоприятные реакции - adverse reactions) и «побочные эффекты» (неблагоприятные эффекты - adverse effect) взаимозаменяемы, за исключением того, что о реакциях говорят с точки зрения пациента, а об эффектах - с точки зрения ЛС.

Критерии связи - ЛС – нежелательная реакция (Таблица 8):

Достоверной – установленной в соответствии с правилами математической статистики (выборка или длительное наблюдение).

Вероятной – выявленной на нерепрезентативной выборке или непродолжительном наблюдении.

Возможной – не подтвержденной статистически, однако, отмеченной при анализе истории болезни.

Сомнительной – предполагаемой на основании мнения экспертов и не подтвержденной статистически и при анализе истории болезней.

Серьезные нежелательные реакции: смерть; возникновение угрожающего жизни состояния; инвалидизация; госпитализация или продление госпитализации; врожденные аномалии и уродства развития плода; новообразования.

При появлении серьезных нежелательных реакции врачу или провизору необходимо заполнить извещение о подозреваемой побочной реакции на лекарственное средство и представить его в Республиканский центр экспертиз и испытаний ЛС (Таблица 9).

Таблица 8 - Критерии связи лекарственное средство – нежелательная реакция

Показатели	Достоверная	Вероятная	Возможная	Сомнительная
Временная взаимосвязь	да	да	да	нет
Объяснение сопутствующей патологией / приемом других ЛС	нет	нет	возможно	да
Положительные результаты отмены	да	да	данные отсутствуют/сомнительны	нет /данные отсутствуют
Положительные результаты повторного назначения	да	не назначалось/не известно	не назначалось/не известно	нет /данные отсутствуют

Токсический эффект при применении ЛС развивающийся при использовании высоких доз (превышении минимальной токсической концентрации ЛС в крови) и не развивающийся при применении терапевтических дозировок. В этом случае ЛС оказывает прямое действие, с прямым повреждением тканей (пример: гепатотоксичность парацетамола, ототоксичность аминогликозидов).

К токсическим эффектам относится также использование обычных дозировок лекарственных средств теми пациентами, которым следует назначать меньшие дозы (почечная и печеночная недостаточность, гипоальбуминемия и др.).

Передозировка – предсказуемый токсический эффект, который возникает при приеме лекарственного средства в дозах, превышающих терапевтический диапазон для данного пациента.

Отравление – превышение максимально допустимой дозы, сопровождающееся клинически неблагоприятными для пациента проявлениями.

По частоте встречаемости FDA выделяет следующие нежелательные реакции:

- *частые*, более 1 случая на 100 назначений (более 1% случаев);
- *нечастые*, 1 случай на 100-1000 назначений (0,1-1% случаев);
- *редкие*, менее 1 случая на 1000 назначений (менее 0,1% случаев).

КИ, основанные на принципах доказательной медицины, определяют вероятность предсказания переносимости человеком на 65-70%. КИ выявляют риск частых и нечастых нежелательных побочных реакций (> 0,1%-1% случаев). Постмаркетинговые КИ выявляют риск редких и очень редких нежелательных побочных реакций (< 0,02% случаев).

Существует мнемоническое правило «1/3N» или «правило трех»: для выявления (с вероятностью 95%) нежелательных лекарственных реакций, которые встречаются с частотой 1/N, необходимо наблюдать в три раза больше пациентов (3 x N). Иллюстрация этого правила приведена в Таблице 10. Для нежелательных лекарственных реакций, которые встречаются с частотой 2/N и 3/N, это правило не работает.

Таблица 9 – Пример заполнения извещения о подозреваемой побочной реакции на лекарственное средство

Приложение 1
к Инструкции о порядке предоставления информации
о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства и
контроля за побочными реакциями на лекарственные средства

ИЗВЕЩЕНИЕ о подозреваемой побочной реакции на лекарственное средство							
Наименование лица, являющегося медицинской и фармацевтической деятельностью (почтовый адрес, телефон/факс)	Сведения о пациенте			номер медицинской карты амбулаторного или стационарного пациента	Исход побочной реакции (нужно отметить)		
	возраст	пол	дата начала побочной реакции (дата)				
УЗ «ВГТДиМ»	78 лет	м	04.11.11	07764	Выздоровление Выздоровление с последствиями Еще не выздоровел Смерть в результате побочной реакции Смерть, возможно, связана с побочной реакцией Смерть не связана с побочной реакцией x Исход не известен Если результатом побочной реакции явилась смерть, укажите причину		
Описание подозреваемой побочной реакции (исключая данные лабораторных и других исследований)	Отсутствие терапевтического эффекта			Оценка причинно-следственной связи (нужно отметить) Достоверная Вероятная x Возможная Сомнительная Условная			
Международное непатентованное наименование и торговое название лекарственного средства	Медицинское показание к назначению лекарственного средства	Режим дозирования лекарственного средства		Способ медицинского применения лекарственного средства	Продолжительность терапии		
		доза	кратность в сутки		с дд/мм/гг	по дд/мм/гг	
Увопрост		ДПДЖ	320 мг	1 раз в сутки	внутрь	18.09.2011	12.11.11
Подозреваемое лекарственное средство		ДПДЖ	320 мг	1 раз в сутки	внутрь	18.09.2011	12.11.11
Увопрост							
Другое одновременно принимаемое лекарственное средство							
Закливарал	АГ	10 мг	1 раз в сутки	внутрь	18.09.2011	12.11.11	
Результат прекращения приема подозреваемого лекарственного средства (нужно отметить)	Результат повторного приема подозреваемого лекарственного средства (нужно отметить)	Сопутствующие заболевания, иные состояния или факторы риска (аллергия, беременность и другие)		Подозреваемое лекарственное средство применяется в (нужно отметить)			
Явное улучшение	Возобновление побочной реакции	Хр. пиелонефрит		x медицинская практика клинических испытаний (номер протокола клинического испытания)			
Нет улучшения	Отсутствие побочной реакции	ИБС, АГ					
Не отменялась	x Повторно не назначалась x						
x Неизвестно x	Отсутствие побочной реакции при снижении дозы						
	Неизвестно						

Клинической фармаколог
(должность)
"18" ноября 2011 г.

И.К.Кочев
(подпись)
(инициалы, фамилия)

Таблица 10 – Правило «1/3N»

Частота встречаемости (1/N)	Минимальное число потребителей ЛС для выявления 1-3 случаев нежелательных реакций		
1 на 100	300	480*	650**
1 на 200	600	960*	1300**
1 на 1000	3000	4800*	6500**
1 на 2000	6000	9600*	13000**
1 на 10 000	30 000	48 000*	65 000**

Примечания: * частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций 2/N; ** частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций 3/N.

Типы нежелательных реакций на лекарственные вещества.

- *тип А* - частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛВ, могут наблюдаться у любого индивидуума (составляют 85% случаев);
- *тип В* - нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей (составляют 10-15% случаев);
- *тип С* - реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость);
- *тип D* - канцерогенные и тератогенные эффекты ЛВ.

Структура различных типов нежелательных реакций представлена в Таблице 11.

Нежелательные побочные реакции (НПР) в США занимают 4-6 место в структуре летальности среди госпитализированных пациентов (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли, болезни легких, травмы) и уносят около 200 тысяч жизней ежегодно.

Частота развития НПР в развитых странах мира составляет: в США 10% от числа госпитализированных пациентов, в Великобритании – 5%, в Швейцарии – 6,4%, в Германии – 7,8%.

Таблица 11 – Классификация нежелательных реакций в зависимости от побочных эффектов

Тип нежелательной реакции	Структура нежелательных реакций
А	- побочные реакции, связанные с фармакокинетикой ЛВ (например, гепатотоксичность ряда НПВС); - второстепенные побочные реакции (например, седативный эффект антигистаминных ЛС); - вторичные побочные реакции (например, дисбактериоз при использовании антибиотиков); - побочные реакции, связанные с лекарственными взаимодействиями (например, побочная реакция теофиллина при взаимодействии с эритромицином).
В	- лекарственная непереносимость; - идиосинক্রазия; - гиперчувствительность (иммунологическая); - псевдоаллергические реакции (неиммунологические).
С	- лекарственная зависимость; - синдром отмены (рикошета); - толерантность.
Д	- канцерогенные эффекты; - мутагенные эффекты; - тератогенные эффекты.

Причины роста неблагоприятных побочных реакций ЛС:

- Внедрение в медицинскую практику большого числа фармакологических ЛС, обладающих высокой биологической активностью;
- Сенсibilизация населения к биологическим и химическим веществам;
- Нерациональным использование лекарственных средств;
- Медицинские ошибки;
- Применение некачественных и фальсифицированных ЛС.

Факторы, способствующие росту числа НПР:

- Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств;
- Самолечение и реклама ЛС;
- Воспроизведенные (генерические) ЛС;
- Биологически активные добавки (БАД);
- Фальсифицированные лекарства.

Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств.

В качестве примера приведем США, где срок экспертной оценки и регистрации ЛС сократился в 3 раза. Это привело к тому, что с сентября 1997 года по сентябрь 1998 года пять ЛС были изъяты с фармацевтического рынка вследствие обнаружения у них серьезных НПР. Среди них оказался терфенадин (селдан; смертельные аритмии при совместном применении с другими ЛС) и бромфенак натрия (дуракт; 20 серьезных поражений печени, 4 пациента погибли от печеночной недостаточности, остальным пациентам потребовалась пересадка печени).

Существует всеобщее заблуждение: если ЛС разрешено для применения, то оно всесторонне изучено, и его безопасность полностью отражена в инструкции. Клинические испытания не могут выявить все побочные эффекты, т.к. они ограничены условиями (в среднем в КИ участвуют до 2000-3000 пациентов). Истинная безопасность лекарства может быть выяснена только в широкой медицинской практике (постмаркетинговых исследованиях).

Самолечение и реклама ЛС в определенной степени повышает риск развития НПР. Это связано с рядом факторов:

- Применение высокоактивных ЛС (оральные контрацептивы, НПВС и др.) в условиях самолечения;
- Безудержная реклама без должного информирования потребителей о противопоказаниях, побочных эффектах, взаимодействиях с ЛС и пищевыми продуктами;
- Многочисленные синонимы ЛС.

Существует классическая схема получения ЛС с помощью выписывания рецепта врачом. Врач, после обследования пациента и установления диагноза, выписывает рецепт. Пациент с рецептом идет в аптеку и покупает ЛС, которые написаны на рецептурном бланке (Рисунок 4).

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется большое количество ЛС безрецептурного отпуска. По этой причине, пациент может без консультации врача прийти к провизору и получить ЛС безрецептурного отпуска. В связи с этим 80% пациентов считают что провизор - надежный источник информации о ЛС (Рисунок 4).

Для правильного назначения ЛС необходимо знать как профиль лекарства (информацией хорошо владеет провизор), так и профиль пациента (информацией хорошо владеет лечащий врач; см. главу 1). Поэтому, прежде чем начать принимать ЛС, в том числе и безрецептурного отпуска, необходимо проконсультироваться с врачом. Главная трудность самолечения - адекватная информация для пациентов.

Воспроизведенные (генерические) ЛС.

Лекарственное средство на рынке может быть представлено в двух видах:

- инновационное (брендовое, оригинальное) лекарственное средство;

• генерическое (дженерическое, воспроизведенное) ЛС.

Инновационное лекарственное средство – лекарство, которое первым получило разрешение на продажу, производится фирмой-разработчиком, которая открыла данное соединение и провела его всестороннее изучение (Таблица 12).

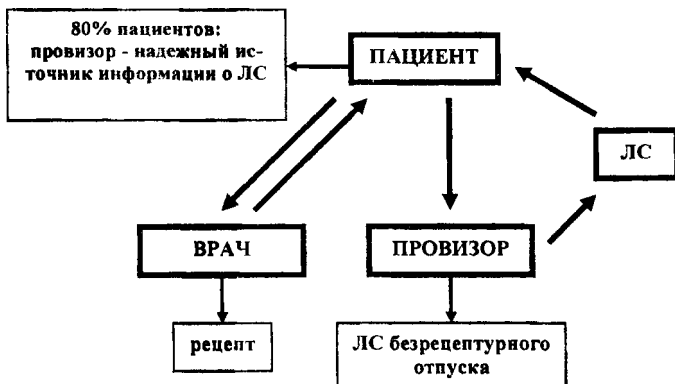


Рисунок 4 – Варианты получения лекарственного средства (ЛС) пациентом

Процесс создания и исследования инновационного ЛС длительный, сложный и трудоемкий. Только 1 из 250 параллельных проектов по созданию нового ЛС достигает клинического применения (Таблица 13).

Генерическое лекарственное средство – лекарство, обладающее доказанной биологической эквивалентностью с оригинальным лекарством, производится без лицензии от компании, владеющей правами на оригинальное ЛС, и продается после истечения срока действия патента.

«Брендируемые» генерики – генерические лекарственные средства, которые имеют запатентованное название и продаются на фармацевтическом рынке более 10 лет.

«Супергенерики» – ряд давно внедренных на фармацевтический рынок лекарственных средств, которые с появлением новых технологий удалось усовершенствовать, повысив их биодоступность по сравнению с оригинальными лекарственными средствами.

Сектор генериков на мировом фармацевтическом рынке: Страны ЕС – 35%-60%; Канада – 64%; Япония – 30%; Россия – 78%; Украина – 72-80%; Белоруссия – 78-83%.

По данным Бюджетного управления конгресса США, применяя высококачественные генерики (класс А), американцы ежегодно экономят 8-10 млрд. долларов.

Испытания генериков.

Генерические лекарственные средства не требуют полной программы исследований. Для их регистрации достаточно представления отчета о фармацевтической эквивалентности (соответствие требованиям фармакопейных статей и тест сравнительной кинетики растворения) и отчета о биоэквивалентности или сравнительной биодоступности.

«Золотой стандарт» для проведения биоэквивалентных испытаний ЛС: рандомизированное, слепое, перекрестное биоэквивалентное испытание лекарственного средства в сравнении с референтным ЛС. В биоэквивалентных испытаниях принимают участие только добровольцы.

Таблица 12 – Общая схема исследования инновационного лекарственного средства

Открытие лекарства		Разработка лекарства	Клиническое применение			
Исследование <i>in vitro</i> (1,5-2 года)	Испытания на животных (2-2,5 года)	Клинические испытания (4-5 лет)	Регистрация и выход ЛС на рынок (2-2,5 года)	Фаза IV (постмаркетинговые исследования или надзор – постоянно)		
Биологические продукты	Эффективность Селективность Механизм	Фаза I (является ли вещество безопасным? 20-80 здоровых добровольцев)	Оформление документов	ЛС на рынке до истечения срока действия патента (7-8 лет)	ЛС на рынке после истечения срока действия патента	
Лекарственная субстанция, отобранное вещество	Фармакокинетика Фармакодинамика Токсикология	Фаза II (оказывает ли вещество действие, на которое рассчитывали? 200-800 пациентов с конкретным заболеванием)				ЛС становится доступным в форме генериков
Химический синтез	После проведения успешных доклинических испытаний происходит выдача патента на ЛС: срок действия – 20 лет	Фаза III (оказывается ли вещество эффективным при двойном слепом контроле? 1000-4000 пациентов в разных центрах, иногда до 10000-15000 пациентов – мега-исследования)				

Таблица 13 – Количество параллельных проектов для вывода на рынок 1 ЛС

Этапы исследования	Число проектов	Вероятность успеха
Исследования <i>in vitro</i>	250	4%
Испытания на животных (доклиника)	10	10-50%
Фаза 1	5	20-50%
Фаза 2	3	33%
Фаза 3	1	25%

Генерическое ЛС – ЛС, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и эквивалентное оригинальному лекарственному средству.

Типы эквивалентности ЛС:

- химическая эквивалентность;
- фармацевтическая эквивалентность;
- биоэквивалентность;
- терапевтическая эквивалентность.

Биоэквивалентными считаются ЛС, если они имеют:

- фармацевтическую эквивалентность;
- одинаковую биодоступность (различия площадей под фармацевтическими кривыми (AUC_{0-∞}) не более 20%; 80-125%);
- практически одинаковую эффективность.

Терапевтически эквивалентными считаются ЛС, если они имеют:

- одно и то же действующее вещество;
- одинаковую клиническую эффективность.

Основной аспект качества генерического ЛС - терапевтическая взаимозаменяемость. Только в том случае, если генерик полностью эквивалентен инновационному ЛС и при этом обладает лучшими фармакоэкономическими характеристиками, его использование будет полезно как для отдельного пациента, так и для здравоохранения в целом.

При всех методах оценки взаимозаменяемости генериков основной задачей является выбор референтного ЛС (ЛС сравнения, comparator product). Наилучшим вариантом в качестве референтного ЛС является выбор оригинального (инновационного) ЛС, однако это не всегда выполнимо. В различных нормативных документах (ВОЗ, FDA, МЗиСР РФ) приведены разные подходы к решению данной проблемы.

В Российской Федерации референтным ЛС является соответствующее оригинальное ЛС, зарегистрированное в Российской Федерации, или его аналог (генерик), биоэквивалентность которого оригинальному ЛС установлена ранее и который успешно применяется в медицинских учреждениях РФ. Содержание действующего вещества в исследуемом лекарственном средстве и ЛС сравнения не должно отличаться более чем на 5%.

В США FDA подготовило обновляемый документ "Получившие разрешение на маркетинг ЛС с оценками терапевтической эквивалентности" ("Оранжевая книга"). В списке референтные ЛС, с которыми заявители должны сравнивать свои продукты при помощи исследований биоэквивалентности, помечены словом "yes" в соответствующей колонке (бренды и высококачественные дженерики).

ВОЗ предлагает следующий алгоритм выбора ЛС сравнения:

1. Зарегистрированное к медицинскому применению в данной стране инновационное ЛС (если такого ЛС нет, то переходят к 2 этапу).

2. Лекарственное средство из Перечня ЛС сравнения ВОЗ, приобретенное в данной стране (высококачественный генерик; если такого ЛС нет, то переходят к 3 этапу).

3. Инновационное ЛС, зарегистрированное для медицинского применения в стране с высоким уровнем контроля качества ЛС, приобретенное на фармрынке той же страны (если такого ЛС нет, то переходят к 4 этапу).

4. Широко распространенное, зарегистрированное для медицинского применения в стране с высоким уровнем контроля качества лекарственных средств воспроизведенное ЛС (генерик) с достоверными данными об эффективности и безопасности.

Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского Экономического Союза предлагается следующий алгоритм выбора ЛС сравнения (версия 2.0 от 20.02.2015 года):

1. Оригинальный лекарственный препарат, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Союзе (утвержденный в Союзе оригинальный препарат).

2. Оригинальный лекарственный препарат, одобренный в государстве с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком (например, Европейский Союз, США) при невозможности выполнения пункта 1.

3. Воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в рамках Союза и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному

препарату (при одобрении Экспертным комитетом ЕЭК) при невозможности выполнения пунктов 1 и 2.

4. Лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории одной из стран Союза не менее 25 лет (при одобрении Экспертным комитетом ЕЭК) при невозможности выполнения пунктов 1-3.

Таким образом, согласно нормативным документам ВОЗ и Евразийского Экономического Союза в качестве референтного ЛС можно использовать как оригинальное, так и генерическое лекарственное средство. Следует помнить о том, что при использовании в качестве ЛС сравнения генерика необходимо иметь достоверные данные о его эффективности (результаты БЭИ, в том числе и данные о референтном ЛС). При отсутствии данных БЭИ генерического референтного ЛС исследованный генерический продукт может оказаться низкого качества (Таблица 14).

Таблица 14 – Использование в качестве ЛС сравнения генерика при наличии достоверных данных об его эффективности (наличие результатов БЭИ)

ЛС сравнения	БЭИ	Результат БЭИ
Брэнд	Генерик №1	Генерик №1 - ПФК 80%
Генерик №1	Генерик №2	Генерик №2 - ПФК 90%
Брэнд	Генерик №2	Генерик №2 - ПФК 72% (теоретический расчет)
Брэнд	Генерик №3	Генерик №3 - ПФК 95%
Генерик №3	Генерик №4	Генерик №2 - ПФК 90%
Брэнд	Генерик №4	Генерик №4 - ПФК 86% (теоретический расчет)

Примечание: ПФК – площадь под фармакологической кривой

Как следует из Таблицы 14 генерик №2 не имеет одинаковой биодоступности (различия площадей под фармацевтическими кривыми (ПФК) более 20%) с брэндом, а по результатам БЭИ с использованием в качестве референтного ЛС генерика №1, генерик №2 является биоэквивалентным.

Следовательно, недопустимо переносить данные по эффективности и безопасности инновационного ЛС на все генерики (необходимо иметь данные БЭИ и постмаркетинговых исследований генериков). Необходимо иметь базу данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведенным лекарственным средствам.

Лекарственные травы и БАД.

В банке данных ВОЗ в настоящее время имеется 15000 сообщений о неблагоприятных побочных реакциях, вызванных лекарственными травами.

Биологические активные добавки (БАД):

- В их состав могут входить высокоактивные лекарства и токсические смеси (например, аристолохиевая кислота, обладающая нефротоксичными и канцерогенными свойствами, запрещена в Австралии, Германии, Египте, Венесуэле, Великобритании);
- В информационных материалах нет полных сведений о составе и количестве входящих ингредиентов;
- Нет сведений о противопоказаниях к назначению;
- Нет сведений о взаимодействиях компонентов БАД с ЛС;
- Не всегда доказана безопасность компонентов БАД для беременных и плода;
- Нет четких доказательств их эффективности при использовании по предлагаемым показаниям.

Глава 4

Возрастные особенности фармакологической терапии

Возрастные группы в фармакологии имеют определенные отличия от общепринятой классификации по возрасту (Таблица 15). Это связано в первую очередь с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в конкретных возрастные периоды.

Таблица 15 – Возрастные группы в фармакологии

Возрастные группы	Недели, месяцы, годы
Недоношенные, новорожденные	24 – 40 недель
Новорожденные	0 – 2 месяца
Младенцы	2 месяца – 1 год
Дети	1 – 12 лет
Подростки	12 – 20 лет
Взрослые	20 – 65 лет
Пожилые	старше 65 лет

Главная особенность перинатальной и педиатрической фармакологии заключается в том, что НЕЛЬЗЯ рассматривать ребенка как уменьшенного взрослого!!!

Новорожденные.

Фармакокинетика лекарственного средства в организме новорожденного имеет отличия от фармакокинетики ЛС в организме взрослого человека.

При всасывании ЛС в организме новорожденного существует ряд факторов, влияющих на всасывание:

- Кровоток в месте введения ЛС определяется физиологическим статусом ребенка. Уменьшают кровоток – шок, сужение сосудов, вызванное симпатомиметическими средствами, сердечная недостаточность.
- Желудочно - кишечная функция новорожденного быстро меняется в течение первых нескольких дней жизни.
- рН желудочного содержимого при рождении равно 6,0 и к концу суток достигает 1,0-2,0. Секретция HCl снижена в первые 10 дней. Поэтому, нельзя рег os назначать ЛС, которые полностью или частично инактивируются при низком рН.
- Время прохождения кишечного содержимого у новорожденного замедленно, что обуславливает большую всасываемость ЛС и удлинение их эффектов.
- В первые месяцы жизни отмечается низкая активности ферментов желудка и кишечника (желчные кислоты, липаза). Данное обстоятельство снижает всасывание жирорастворимых ЛС.

У новорожденных имеются особенности в распределении лекарственных средств:

- Новорожденные имеют больше воды (70-75%), по сравнению с взрослыми (50-60%);
- Внеклеточная жидкость составляет у новорожденных 40% (у взрослых – 20%).
- Vd некоторых ЛС за счет большого количества воды увеличивается.
- Количество жира в организме ребенка увеличивается с возрастом (способствует накоплению липофильных ЛС).
- Связывание ЛС с белками снижено.

Метаболизм ЛС у новорожденных имеет свои особенности:

- Для многих ЛС отмечается низкий метаболизм за счет снижения активности ферментов микросомального окисления (50-70% от значений взрослого). Таким об-

разом, у новорожденных ЛС медленно элиминируются и имеют длительный период полувыведения (салицилаты, индометацин, теофиллин, фенobarбитал, диазепам). Важно знать, принимала ли мать во время беременности ЛС, способные индуцировать раннее созревание ферментов печени у плода (фенobarбитал и др.). В этом случае метаболизм ЛС у новорожденного будет повышен.

Выделение ЛС у новорожденных имеет свои отличия:

- Экскреторная функция почек снижена (клубочковая фильтрация - 30% от взрослого человека). Скорость клубочковой фильтрации достигает уровня взрослого только к 9-12 месяцам. В этом случае $T_{1/2}$ ряда ЛС, экскретируемых почками, увеличен (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды).

Особенности фармакодинамики ЛС в организме новорожденного: дети могут быть более чувствительны к действию некоторых ЛС (аспирин); возможно усиление действия ЛС на ЦНС; могут наблюдаться парадоксальные реакции (бензодиазепины).

В соответствии с частотой и тяжестью нежелательных реакций, возникающих у новорожденных, фармакологические средства делят на три группы:

Показанные к применению: бензилпенициллин, метициллин, оксациллин, ампициллин, эритромицин, олеандомицина фосфат, цефалоридин, цефалексин, клафоран, нистатин, кофеин, церукал (метоклопрамид), фенobarбитал, викасол, сибазон (седуксен), натрия оксibuтират, пирacetам.

Применяемые с осторожностью: атропин, зуфиллин, дигоксин, линкомицин, теофиллин, анальгин, амикацин, Д-пеницилламин, аминазин, гентамицин, строфантин.

Противопоказанные: борная кислота, левомицетин, тетрациклины, мономицин, сульфаниламиды, наркотические анальгетики (морфин), канамицин, налидиксовая кислота, салицилаты.

Дозы для новорожденных и детей раннего возраста нужно не высчитывать, а определять в процессе клинических испытаний лекарственных средств.

Для определения точки отсчета в отношении дозы, назначаемого ЛС ребенку необходимо пользоваться справочным материалом, где доза выражается или на единицу массы тела или площадь его поверхности.

Руководство для выбора доз (от 6 месяцев до 12 лет).

От 6 до 12 лет следует использовать параметр площади поверхности тела.

В случае использования номограммы:

Поддерживающая доза = доза взрослого \times площадь поверхности (м.кв) / 1,73

Таблица 16 – Определение дозы ЛС по площади поверхности тела (без использования номограммы; Silver H.K, et al. 1983)

Масса тела (кг)	Площадь поверхности (м.кв)	% от дозы взрослого
3	0,2	12
6	0,3	18
10	0,45	28
20	0,8	48
30	1,0	60
40	1,3	78
50	1,5	90
60	1,7	102
70	1,76	103

Если площадь поверхности тела неизвестна, можно использовать **исправленный параметр массы тела:** Поддерживающая доза = доза взрослого \times масса^{0,7} (кг) / 70

Расчеты дозы, базирующиеся на возрасте или массе тела традиционны и имеют тенденцию к преуменьшению требуемой дозы.

Возраст (правило Янга): Доза = взрослая доза \times возраст (годы) / (возраст+12)

Масса (правило Кларка): Доза = взрослая доза \times масса (кг) / 70

Использование нерекондуемых ЛС в педиатрии (“unlicensed drug” / “off label”), “off label” – не в соответствии с инструкцией по их применению:

- Использование противопоказанного ЛС;
- Назначение ЛС по новым, незарегистрированным показаниям;
- Использование ЛС в дозах, не указанных в инструкции по применению;
- Выбор неоговоренного в инструкции пути введения;
- Назначение неблагоприятных комбинаций.

Проведен анализ 69 локальных клинических рекомендаций (Riordan F. A.L., 2000). По результатам анализа установлено, что из 86 упомянутых в них ЛС – только 47 (55%) были лицензированы для назначения детям, 15 ЛС (17%) разрешены с определенного возраста или веса, 24 (28%) не были разрешены вообще.

Использование не разрешенного к применению ЛС или с нарушением инструкции по применению может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта вследствие особенностей фармакодинамических и фармакокинетических свойств в детском возрасте, возникновением неблагоприятных побочных реакций. Изучение новых дозовых режимов, длительности курсов лечения, путей введения – удел клинических исследований. Рутинная фармакотерапия должна проводиться в строгом соответствии с требованиями типовых клинко-фармакологических статей.

Пожилой возраст.

Более 90% населения в пожилом возрасте (старше 65 лет) принимают лекарства.

Фармакокинетика лекарственных средств в организме пожилого человека отличается от фармакокинетики ЛС в организме взрослого человека.

Особенности всасывания ЛС в организме пожилого человека:

- Уменьшение образования соляной кислоты в желудке;
- Снижение скорости опорожнения, моторики ЖКТ;
- Снижение кровотока в мезентериальных сосудах;
- Уменьшение поверхности всасывания.

Особенности распределения ЛС у пожилых людей:

- Уменьшение водной массы тела, мышечной ткани и увеличение жировой ткани;
- Изменение тканевой перфузии;
- Уменьшение содержания альбумина в плазме крови, увеличение содержания α -кислого гликопротеина.

Метаболизм ЛС у пожилого человека:

- Уменьшение массы печени, печеночного кровотока, метаболической активности ферментов.

Экскреция ЛС у пожилого человека:

- Уменьшение степени клубочковой фильтрации;
- Уменьшение степени канальцевой секреции.

Примеры изменения фармакокинетики некоторых ЛС у пожилых пациентов (Таблица 17).

Изменения фармакокинетики бензодиазепинов, подвергающихся окислительно-му метилированию (хлордиазепоксид, диазепам), у пожилых мужчин:

- Возрастание периода полужизни почти в 3 раза (с 17 часов у молодых до 48 часов у пожилых);
- Увеличение объема распределения в 1,5 раза;
- В результате снижения общего клиренса на 43% повышается частота побочных реакций до 40% по сравнению с 5% у молодых пациентов.

Таблица 17 – Изменение фармакокинетики некоторых ЛС у пожилых пациентов

ЛС	Особенности фармакокинетики
β - блокаторы	Увеличение биодоступности для липофильных ЛС; увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса.
H_2 - блокаторы	Увеличение $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса.
Антагонисты кальция	Увеличение биодоступности (из-за уменьшения пресистемного метаболизма); увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ в 2 раза.
Диуретики	Увеличение $T_{1/2}$ на 30-50% вследствие снижения почечного клиренса; для спиронолактона – образование атипичных метаболитов.
Ингибиторы АПФ	Увеличение C_{max} и АUC; снижение почечного клиренса.
НПВС	Увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса (более 50% в возрасте старше 70 лет).
Сердечные гликозиды	Увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ (для гидрофильных гликозидов – строфантин К, коргликон) вследствие снижения почечного клиренса.
Омепразол	Увеличение биодоступности и снижение почечного клиренса.
Теофиллин	Увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса на 30%.

Таблица 18 – Атипичные реакции на ЛС у пожилых пациентов

ЛС	Атипичные реакции
Новокаиамид	Периферическая нейропатия
Палаверин	Поражение печени, повышение АД
Пропранолол	Тяжелая диарея, галлюцинации
Дигиталис	Анорексия, аритмия, нарушения зрения
Фуросемид	Нарушение слуха, нарушение функции печени, панкреатит, лейкопения, тромбоцитопения
НПВС	Нефротический синдром, нарушения слуха
Клонидин	Обострение псориаза
Метилдопа	Нарушения функции печени, депрессия, тахикардия, тремор
Теофиллин	Анорексия, ЖКТ кровотечения, тахикардия, аритмия, бессонница, судороги, задержка мочи

У пожилых пациентов чаще встречается недостаточность кровообращения, связанная с патологией сердечно-сосудистой системы. Фармакокинетика ЛС при застойной сердечной недостаточности (СН) претерпевает изменения:

Всасывание:

- отек слизистой оболочки ЖКТ;
- нарушение гемодинамики в ЖКТ;
- изменение эвакуации пищи из желудка;
- замедление и снижение абсорбции.

Распределение:

- появление дополнительных водных пространств (отеки);
- изменение объема распределения;
- смещение кривых «доза-эффект».

Метаболизм:

- снижение активности цитохрома P450;
- изменение печеночного кровотока, уменьшение печеночного клиренса;
- нарушение эффекта «первого прохождения».

Выведение:

- снижение почечного клиренса и фильтрационной способности почек;

- изменение функции почек и рН мочи;
- увеличение времени полувыведения.

Фармакодинамика лекарственных средств в организме пожилого человека также имеет свои отличия:

- Уменьшается число специфических рецепторов;
- Чувствительность к ЛС увеличивается и извращается;
- Характер ответа на ЛС разнонаправлен и трудно прогнозируем.

Извращенному ответу на ЛС способствует снижение физической активности, сниженное потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей.

Взаимодействие ЛС в пожилом возрасте.

Возрастает число побочных реакций:

- 1 ЛС - 10,8% побочных реакций
- 3 ЛС - 17% побочных реакций
- 6 ЛС - 27% побочных реакций

ФАКТОРЫ РИСКА лекарственного взаимодействия:

1. Количество назначаемых ЛС: < 5 - 3-5%; 10-20 - до 20% лекарственных взаимодействий.

2. Назначение определенных ЛС: непрямые антикоагулянты, пероральные антидиабетические ЛС, теофиллин, дигоксин, антиаритмические ЛС, гипотензивные ЛС.

Антагонисты кальция (АК; амлодипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил и др.) – фармако-динамическое взаимодействие (ФДВ):

- Все АК + НПВС - противодействие антигипертензивному действию;
- Все АК + альфа-адреноблокаторы – усиление антигипертензивного эффекта;
- Верапамил, дилтиазем + бета-адреноблокаторы – усиление кардиодепрессивного действия.

Антагонисты кальция – фармако-кинетическое взаимодействие (ФКВ):

- Все АК + циметидин – замедление метаболизма антагонистов кальция;
- Верапамил, нифедипин + ЛС с высоким связыванием с белками плазмы (хинидин, НПВС, антикоагулянты, антиконвульсанты) – изменение связывания с белками плазмы и увеличение свободной концентрации ЛС, увеличение риска ПЭ и передозировки;
- Верапамил, дилтиазем + теофиллин – подавление метаболизма и увеличение концентрации ЛС в плазме крови, увеличение риска ПЭ и передозировки;
- Верапамил + эритромицин – замедление метаболизма верапамила.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, моксиприл, периндоприл и др.) +

тиазидные или петлевые диуретики – усиление гипотензивного эффекта и уменьшение риска развития гипокалиемии;

- калийсберегающие диуретики и ЛС калия – увеличение риска развития гиперкалиемии;
- НПВС – ослабление гипотензивного эффекта;
- ЛС инсулина и производные сульфонилмочевины – повышают чувствительность тканей к инсулину (усиление гипогликемического эффекта)
- аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты – повышение риска развития лейкопении (усугубление миелотоксичности).

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАII; валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан) – ФДВ:

- Лозартан, валсартан, эпросартан + алкоголь – усиление гипертензивного действия;

- Все БРАII + гипотензивные ЛС, диуретики – усиление гипотензивного действия;
- Все БРАII + эстрогены, симпатомиметики – ослабление гипотензивного действия;
- Все БРАII + калийсберегающие диуретики, ЛС калия – гиперкалиемиа.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАII; валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан) – ФКВ:

- Валсартан, телмисартан + ЛС лития – риск возникновения токсических эффектов;
- Дигоксин + телмисартан – увеличение концентрации ЛС.

Нитраты (изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат, нитроглицерин, молсидомин)

+ Бета – блокаторы – взаимное потенцирование антиангинального эффекта. Взаимное ослабление ПЭ.

+ Дигидропиридиновые антагонисты кальция - ослабление ангинального действия, возрастает риск побочных реакций (снижение АД, головокружение, обморочное состояние); парадоксальное проишемическое действие.

+ уменьшающие частоту сердечных сокращений антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) - потенцирование антиангинального эффекта, ослабление побочных эффектов;

- + Диуретики - хорошо комбинируются со всеми диуретиками;
- + Силденафил (виагра) - взаимное потенцирование их эффектов, что может привести к значительному снижению АД, иногда к возникновению ишемии миокарда.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) у пожилых пациентов:

Частота НЛР у госпитализированных пациентов старше 60 лет по данным разных исследований составляет от 10 до 25% (в 2-3 раза выше, чем у пациентов моложе 30 лет).

Дополнительные демографические факторы риска:

- женский пол
- малый вес тела
- печеночная или почечная недостаточность
- прием нескольких ЛС
- предшествующие НЛР

Правила применения ЛС у пожилых лиц:

- Перед началом лечения иметь точный диагноз и установить необходимость назначения ЛС;
- Тщательно выявить все условия применения ЛС пациентом;
- Хорошо знать механизм действия назначаемого ЛС;
- Начинать терапию с небольших доз ЛС;
- Титровать дозы до нужного эффекта;
- Упростить режим применения ЛС, обеспечить приверженность пациента к лечению.

Подбор дозы ЛС у лиц старше 60 лет

- ЛС, угнетающие ЦНС (снотворные, нейролептики, опиоиды), сердечные гликозиды, мочегонные - дозы снижают на 50% от средних терапевтических доз;
- дозы других ядовитых и сильнодействующих ЛС снижают на 30-35% от дозы взрослого человека;
- дозы антибиотиков, сульфаниламидов, витаминных ЛС обычно не изменяются.

Раздел II Частные вопросы клинической фармакологии

Глава 5 Клиническая фармакология противогипертензивных лекарственных средств

Противогипертензивные лекарственные средства (ЛС) - это ЛС, которые снижают артериальное давление (АД). Они используются для лечения артериальной гипертензии (АГ) - заболевания, характеризующегося повышением систолического и/или диастолического АД или других патологических состояний, сопровождающихся повышением АД.

Выбор фармакотерапии АГ у конкретного пациента определяется:

1) индивидуальным уровнем АД и индивидуальным суточным профилем изменения АД (пациент самостоятельно измеряет АД 3-4 раза/сутки и ведет письменный дневник наблюдений). На основании полученных данных лечащий врач назначает ЛС или комбинации ЛС.

2) наличием, отсутствием или сочетанием сопутствующих заболеваний у конкретного пациента, например, сердечной недостаточности, ИБС, сахарного диабета, болезни почек или любой другой патологии.

Общепринятое лечение АГ во всем мире предполагает коррекцию факторов риска АГ, профилактику осложнений АГ (инфаркт миокарда, инфаркт мозга, почечная недостаточность) на фоне постоянной ежедневной фармакотерапии заболевания, если она показана пациенту. Кроме того, проводят терапию гипертензивных кризов (индивидуально быстрое повышение АД до высоких цифр, которое сопровождается появлением новых или усугублением ранее существующих церебральных, кардиальных и вегетативных симптомов). Классификация антигипертензивных ЛС включает:

- ЛС центрального действия: Агонисты центральных альфа₂-адренорецепторов (метилдофа, гуанфуцин), Агонисты центральных альфа₂-адренорецепторов и II-имидазалиновых рецепторов (клонидин=клофелин), Агонисты центральных II-имидазалиновых рецепторов (моксонидин);

- ЛС, влияющие на периферическую нервную систему (β-адреноблокаторы);

- ЛС миотропного действия: Антагонисты медленных кальциевых каналов (Нифедипин, Амлодипин) и вазодилаторы: 1) артериальные (Гидралазин и Активаторы калиевых каналов (Миноксидил, Диазоксид), 2) артерио-венозные (Сиднонимин, Нитропруссид натрия), 3) Венозные (нитраты);

- ЛС снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты альдостерона);

Не все группы вышеперечисленных ЛС имеют доказательную базу и широкое применение. Основными классами антигипертензивных ЛС в настоящее время являются:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ)
- Блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция)
- Тиазидные и тиазидоподобные диуретики
- Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА)

Также для ЛТ АГ широко используются Агонисты имидазолиновых рецепторов I типа (Моксонидин (Физитенз), Рилменидин); α-адреноблокаторы (Доксазалин, Теразолин), Агонисты альдостерона (Спиронолактон). За рубежом используются Прямые ингибиторы ренина (Алискирен).

В настоящее время также очень широко применяются фиксированные комбинации ЛС - несколько лекарственных средств разных фармакологических групп в одной таблетке.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (*Captopril, Quinapril, Ramipril, Enalapril, Monopril, Lisinopril, Ezopenopril (Zokardis)*). ИАПФ снижают АД, блокируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В норме почки повышают АД выделяя гормон ренин, который превращает плазменный белок ангиотензиноген в ангиотензин I, который, в свою очередь, трансформируется в ангиотензин II с помощью ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензин II - самый агрессивный вазоконстриктор в организме, который также активирует экскрецию альдостерона (увеличивает всасывание натрия и воды, что ведет к увеличению ОЦК и нагрузки на сердце). Таким образом, ИАПФ блокируют трансформацию ангиотензина I в ангиотензин II.

Ингибиторы АПФ метаболизируются в печени и выводятся через почки (эналаприл) или имеют двойной путь выведения – и через печень, и через почки (периндоприл, рамиприл).

Побочные эффекты ИАПФ: сухой, непродуктивный, персистирующий кашель, першение в горле, головная боль, чувство усталости, аллергические и диспепсические реакции, увеличение уровня калия, мочевины и креатинина в сыворотке крови. Каптоприл может быть причиной протеинурии, может уменьшать количество нейтрофилов и гранулоцитов.

Лекарственные взаимодействия ИАПФ: все АПФ ингибиторы усиливают гипотензивные эффекты диуретиков и β -адреноблокаторов, АПФ ингибиторы могут увеличивать уровень лития в сыворотке крови и способствовать появлению его токсического действия. Когда АПФ ингибиторы применяются совместно с калийсберегающими диуретиками или калийсодержащими ЛС это может вызвать гиперкалиемию (риск возникновения аритмий). Пациенты, принимающие АПФ ингибиторы должны избегать всех НПВС, поскольку уменьшается гипотензивный эффект АПФ ингибиторов. Антациды могут ослаблять абсорбцию Моноприла. Квинаприл может уменьшать абсорбцию Тетрациклина. Пациенты, принимающие АПФ ингибиторы и БАДы из растительного сырья должны проконсультироваться у нутрициолога.

!!! Все ИАПФ противопоказаны при беременности (в любом сроке) и отменяются за 1 месяц до планирования беременности.

Каптоприл (капотен, брикардил) применяется только для купирования гипертензивных кризов (сублингвальный прием). Остальные ЛС используются для постоянной ФТ АГ.

Эналаприл (Ренитек, Эднит, Энам, Энап) - ингибитор АПФ, является «пролекарством». Гипотензивный эффект при приеме внутрь наступает через 1 час, достигает максимума через 4-6 часов и сохраняется до 24 часов. ($T_{1/2}$ эналаприлата - около 11 часов). После приема внутрь абсорбируется 60% ЛС независимо от приема пищи; биодоступность составляет 40%. Выводится эналаприл преимущественно почками (60%) и через кишечник (33%). Стартовая доза при монотерапии АГ составляет 5-10 мг 2 раза/сутки. Средние дозы при АГ II степени - 40 мг/сутки. У некоторых пациентов для достижения оптимального уровня АД необходима терапия на протяжении 3-4 недель. При комбинации с другими антигипертензивными ЛС дозы эналаприла снижаются.

Побочные эффекты эналаприла см. побочные эффекты ИАПФ. Следует отметить, что при одновременном применении эналаприла и ЛС, содержащих теофиллин, происходит ослабление эффекта последних. Иммунодепрессанты, аллопуринол и цитостатики при совместном приеме с эналаприлом повышают риск развития нейтропении и агранулоцитоза. Форма выпуска эналаприла – таблетки по 5 мг, 10 мг и 20 мг.

Лизиноприл (Диротон, Лизорил, Синоприл, Даприл) – ингибитор АПФ. В печени не метаболизируется. Гипотензивный эффект при приеме внутрь наступает через 1 час, достигает максимума через 6-7 часов и сохраняется до 24 часов. ($T_{1/2}$ 12 часов). Не-

зависимо от приема пищи абсорбция составляет 25–60% ЛС (индивидуальные особенности организма); биодоступность - 25%. Выводится лизиноприл почками в неизменном виде. Стартовая доза при монотерапии АГ составляет 5–10 мг 1 раз/сутки. Средние дозы при АГ II степени - 20 мг/сутки. Стабильное действие начинается через 4–8 недель. При комбинации с другими антигипертензивными ЛС дозы лекарства снижаются.

Побочные эффекты лизиноприла см. побочные эффекты ИАПФ. При одновременном применении лизиноприла и вазодилататоров, барбитуратов, фенотиазинов, трициклических антидепрессантов, этанола происходит усиление эффекта лизиноприла. НПВС, эстрогены, адреностимуляторы, снижают антигипертензивное действие лизиноприла, а антагонисты и холестирамин снижают его всасывание из ЖКТ. Лизиноприл ослабляет действие пероральных гипогликемических и гипотензивных ЛС, норэпинефрина, эпинефрина и усиливает эффекты сердечных гликозидов. Применение лизиноприла с аллопуринолом, прокаинамидом и цитостатиками может способствовать появлению лейкопении. Форма выпуска лизиноприла – таблетки по 2,5, 5, 10 и 20 мг.

Периндоприл (Престариум, Парнавел, Перинева) – ингибитор АПФ. ЛС доказанно снижает риск повторного инсульта. Гипотензивный эффект развивается в течение первого часа, достигает максимума через 4–8 часов и продолжается в течение 24 часов. C_{max} достигается через 1 час; биодоступность составляет 65–70%. Периндоприл биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита – периндоприлата (около 20%) и 5 неактивных соединений. При приеме во время еды метаболизм периндоприла замедляется. Начальная доза при лечении АГ составляет 1–2 мг/сутки в 1 прием. Поддерживающие дозы - 2–4 мг/сутки (реже - 8 мг/сутки). Периндоприлат выводится из организма почками. При комбинации с другими антигипертензивными ЛС дозы периндоприла снижаются. При одновременном применении с симпатомиметиками возможно уменьшение антигипертензивного действия периндоприла. При применении ЛС с трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими средствами (нейролептиками) повышается риск развития постуральной гипотензии; при применении с инсулином, гипогликемическими средствами производными сульфонилмочевины возможно развитие гипогликемии за счет повышения толерантности к глюкозе. Форма выпуска: таблетки по 2, 4 и 8 мг.

Рамиприл (Хартил, Амприлан, Тритаце, Рамилонг и др.) – ингибитор АПФ. После приема внутрь антигипертензивное действие начинается через 1–2 часа, достигает максимума спустя 4,5–6,5 часов и продолжается более 24 часов. При ежедневном применении гипотензивная активность постепенно увеличивается в течение 3–4 недель и сохраняется при длительном лечении (в течение 1–2 лет). При приеме внутрь абсорбция составляет около 50–60% (прием пищи не влияет на степень всасывания, но уменьшает его скорость). В печени, в результате разрушения эфирной связи, высвобождает рамиприлат, активность которого в 6 раз превышает таковую рамиприла, и образует неактивные метаболиты (при нарушении функции печени метаболизм замедляется). C_{max} рамиприла достигается в течение 1–2 часов, рамиприлата - через 2–4 часа. Выводится с мочой (60%) и через кишечник (40%), в т.ч. в виде метаболитов. При почечной недостаточности увеличивается $T_{1/2}$ и может превышать 50 часов. Начальная доза для лечения АГ составляет 2,5 мг 1 раз/сутки; может быть увеличена до 20 мг/сутки в 1–2 приема. Побочные эффекты рамиприла - общие для всех ИАПФ. Усиливают гипотензивное действие рамиприла β -адреноблокаторы (в т.ч. при значительном системном всасывании из офтальмологических форм), диуретические средства, опиоидные анальгетики, средства для наркоза, алкоголь. Ослабляют действие рамиприла эстрогены, НПВС, симпатомиметики. Рамиприл потенцирует гипогликемический эффект пероральных противодиабетических ЛС, уменьшает вторичный гиперальдостеронизм и гипокалиемию, вызванный диуретиками, повышает плазменный уровень дигоксина и лития (увеличивает токсичность ЛС). Калийсберегающие диуретики, циклоsporин, калийсодержащие лекарственные средства и добавки, заменители соли, молоко с низким содержанием солей увели-

чивают риск развития гиперкалиемии. Средства, оказывающие миелодепрессивное действие, повышают риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза со смертельным исходом. Форма выпуска: 2,5; 5 и 10 мг.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА - АРА - сартаны) - Eprosartan, Irbesartan, Losartan (РБ), Olmesartan, Telmisartan, Valsartan (РБ). БРА избирательно блокируют АТ-1 рецепторы чувствительные к ангиотензину II. Это препятствует сосудосуживающему действию ангиотензина II и активирует экскрецию альдостерона. Преимущества БРА перед ИАПФ: не ингибируют АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин, поэтому не потенцируются эффекты брадикинина (меньше вероятность появления сухого кашля); БРА не вступают во взаимодействие и не блокируют рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы; БРА не являются белками (меньше аллергий). Valsartane может использоваться как альтернатива ингибиторам АПФ для лечения АГ и профилактики сердечной недостаточности. Поскольку Irbesartan, Losartan, Valsartan шадят мочевыделительную систему (имеют двойной путь выведения), они часто назначаются пациентам со 2 типом сахарного диабета. Losartan уменьшает риск развития инсульта у пациентов с АГ, имеющих гипертрофию левого желудочка. БРА применяются при непереносимости ИАПФ, но имеют более высокую стоимость по сравнению с ИАПФ. БРА могут использоваться как самостоятельно, так и в комбинациях с другими группами антигипертензивных ЛС. БРА абсорбируются из ЖКТ, распределяются в тканях, метаболизируются в печени и выделяются почками или имеют двойной путь выведения. Побочные эффекты БРА: головная боль, усталость, сухой кашель, аллергические и диспептические реакции, увеличение калия, мочевины и креатинина в сыворотке крови. Все БРА противопоказаны при беременности или ее планировании. Лекарственные взаимодействия БРА: введение калия на фоне приема сартанов может увеличить риск гиперкалиемии. У некоторых пациентов с нарушением функции почек, на фоне лечения НПВС, одновременное назначение БРА может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек (эффект обратим).

Лозартан (Козаар, Презартан, Лозап, Реникард и др.) - антагонист рецепторов ангиотензина II, тип 1 для приема внутрь. Лозартан и его фармакологически активный метаболит (Е 3174) блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути синтеза. При приеме внутрь лозартан хорошо абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность лозартана составляет около 33% и не зависит от приема пищи. ЛС практически не проникает через ГЭБ. Лозартан метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C9 цитохрома P450. Примерно 14% дозы лозартана, введенного внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит (EXP3174) с карбоксильной группой. Максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3-4 часа соответственно. T_{1/2} лозартана и его активного метаболита составляет 2 и 6-9 часов, соответственно. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-6 недель после начала приема лозартана. Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг 1 раз/сутки. У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз/сутки. После приема внутрь лозартана, меченного ¹⁴C, около 35% радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58% в кале. Побочные эффекты лозартана указаны выше. Лозартан можно принимать как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными ЛС (при снижении доз обоих лекарств). Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен, амилорид) или средств, повышающих содержание калия (например, гепарина), калиевых добавок и солей, содержащих калий, может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови. НПВС ослабляют эффект лозартана при одновременном применении. Одновременное применение лозартана и трициклических антидепрессантов, нейрорептиков, баклофена, амифостина (снижают АД в качестве основного или побочного эффекта) мо-

жет привести к развитию артериальной гипотензии. Двойная блокада РААС с применением антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ингибиторов АПФ или алискирена (прямой ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая ОПН) по сравнению с монотерапией. Лозартан не рекомендуется применять одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью. В период грудного вскармливания следует принять решение или о прекращении грудного вскармливания, или о прекращении лечения лозартаном, принимая во внимание важность его для матери.

Форма выпуска – таблетки по 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг.

Валсартан (Дюван, Вальсакор, Валсартан НАН, Нартиван и др.) - блокатор рецепторов ангиотензина II тип 1. Быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет 10-35%. ЛС биотрансформируется в печени с образованием неактивного метаболита. Начало антигипертензивного эффекта отмечается через 2 часа после приема, максимум - через 4-6 часов; продолжительность действия - более 24 часов. После регулярного приема максимальное снижение АД наступает через 2-4 недели. При АГ валсартан применяют по 80 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 320 мг (делится на 2 приема). $T_{1/2}$ около 9 часов. Выводится валсартан через кишечник (70%) и через почки (30%). Применяется валсартан при АГ в виде монотерапии и в сочетании с другими антигипертензивными ЛС. Побочные эффекты валсартана см. выше, но часто наблюдаются нейтропения; нарушение функции почек у пациентов с ХСН и вирусные инфекции. Применение калийсберегающих диуретиков и калийсодержащих веществ на фоне приема валсартана приводит к гиперкалиемии (субстрат для аритмий). НПВС ослабляют эффект валсартана и ухудшают работу почек. Антигипертензивные ЛС из других фармгрупп усиливают гипотензивный эффект валсартана. При комбинации валсартана с ИАПФ наблюдается нефротоксическое действие валсартана. Лактация: или прекращается грудное вскармливание, или прекращается лечение валсартаном. Форма выпуска – таблетки по 80 мг и 160 мг.

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК - антагонисты кальция - АК) - *Verapamil, Nifedipin, Diltiazem, Amlodipine, Felodipine, Isradipine, Nicardipine, Nimodipine, Lercadipine* - гетерогенная группа ЛС, имеющих одинаковый механизм действия, но различающихся по ряду свойств, в том числе по фармакокинетике, трансвой селективности, влиянию на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Все АК препятствуют проникновению ионов кальция через мембрану клеток миокарда и гладкомышечных клеток сосудов. Это вызывает расширение коронарных и периферических артерий и артериол. АК используются для лечения АГ, долговременной профилактики стенокардии. Особенно АК эффективны для профилактики стенокардии, вызванной спазмом коронарных артерий. Классификация АК представлена в таблице 19.

Таблица 19. Классификация антагонистов кальция (И.Б. Михайлов, 2001 г)

Химическое строение	I поколение		
	II поколение		
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR, Нифедипин-ГИТС	Фелодипин, Никардипин, Израдипин, Нимодипин, Низолдипин, Амлодипин Лерканидипин
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	

С практической точки зрения в зависимости от влияния на тонус симпатической нервной системы и ЧСС, антагонисты кальция делят на две подгруппы - рефлекторно увеличивающие (производные дигидропиридина) и уменьшающие (верапамил и дилтиазем, по действию во многом сходны с бета-адреноблокаторами) ЧСС. Верапамил используется как антиаритмическое ЛС. При пероральном приеме АК быстро и полностью всасываются. Биодоступность АК очень переменчива. Например, амлодипин, исрадипин и фелодипин всасываются медленно, нифедипин – быстро. Все антагонисты кальция быстро и полностью метаболизируются в печени и выводятся почками в виде неактивных метаболитов. Побочные действия и фармакологические свойства антагонистов кальция довольно сильно различаются у разных ЛС. Возникновение отеков наружных лодыжек ног характерно при назначении всех антагонистов кальция, но чаще они наблюдаются при применении производных дигидропиридина. Побочные эффекты дигидропиридиновых АК чаще всего связаны с избыточной вазодилатацией и заключаются в появлении чувства жара, головной боли, покраснении кожных покровов (в основном на лице, ногах), появлении гиперпластического гингивита, значительном снижении АД. АК, урежающие ЧСС, чаще вызывают нарушения атриовентрикулярной проводимости. Лекарственные взаимодействия АК также весьма разнообразны. Верапамил способен увеличивать концентрацию дигоксина в крови, что нередко приводит к появлению побочных действий последнего. Поэтому при добавлении к терапии верапамила у пациента, получающего дигоксин, доза дигоксина должна быть предварительно уменьшена. Дилтиазем взаимодействует с дигоксином в значительно меньшей степени, чем верапамил. При совместном назначении верапамила или дилтиазема с β -адреноблокаторами может суммироваться отрицательное инотропное действие обоих ЛС, что приводит к значительному ухудшению функции левого желудочка. Совместное применение нифедипина и β -адреноблокатора вполне оправданно, поскольку при этом нивелируются нежелательные эффекты обоих ЛС. Нифедипин не следует назначать совместно с нитратами. Это может привести к избыточной вазодилатации, значительному снижению АД и появлению побочных реакций.

Амлодипин (Норваск, Стамло, Нормодипин, Кардилопин) – АК группы дигидропиридина. Применяется для постоянной ежедневной терапии АГ. Амлодипин характеризуется медленным 100% всасыванием, биодоступность составляет 64–80% (что характерно для современных дигидропиридиновых антагонистов кальция длительного действия). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 12 часов после приема. Амлодипин медленно метаболизируется в печени, и неактивные метаболиты выводятся с мочой и калом. Медленное всасывание, метаболизм и выведение (время полувыведения более 36 часов) обуславливают исключительно длительное действие ЛС. В пожилом возрасте элиминация замедляется. Нарушение функции почек не влияет на концентрацию амлодипина в плазме и не удлиняет время выведения ЛС. Однако при нарушении функции печени уровень амлодипина в плазме крови значительно повышается. Индекс сосудистой селективности амлодипина - 80, это означает, что ЛС в 80 раз лучше связывается с гладкими мышцами сосудов, чем с сердечной мышцей. Антигипертензивный эффект начинается спустя 8 часов после приема и продолжается больше суток (36–42 часа). Начальная доза составляет 5 мг/сутки за один прием. Максимальная доза 10 мг/сутки. Побочные эффекты см. выше. Снижается эффективность амлодипина при одновременном употреблении с ЛС, содержащими кальций, НПВС. Увеличивается эффект амлодипина при параллельном применении с лекарствами, снижающими активность выработки ферментов печени (усиливают токсическое влияние амлодипина и появление побочных реакций), с диуретиками, адреноблокаторами, ИАПФ, нитратами, нейролептиками, амиодароном. Противовирусное средство Ритонавир увеличивает плазменную концентрацию амлодипина. Форма выпуска амлодипина: таблетки по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

Дилтиазем (Диазем, Кардил, Алтиазем-PP, Диакордин и др.) - антагонист кальция бензодиазепинового ряда. Увеличивает почечное кровообращение и уменьшает агрегацию тромбоцитов. Дилтиазем всасывается и метаболизируется почти полностью и только 0,1-4% выделяется почками в неизменном виде. Дозировка ЛС индивидуальна и составляет 30-60 мг 3-4 раза/сутки. Обычная доза дилтиазема для терапии АГ - 120 мг 3 раза в день. Пролонгированная форма принимается 1-2 раза/сутки. Максимальная суточная доза составляет 240 мг/сут. Побочные эффекты отмечаются редко (см. выше). Совместное применение тиазидных диуретиков потенцирует гипотензивный эффект дилтиазема. Дилтиазем нельзя применять при кардиогенном шоке, декомпенсированной сердечной недостаточности, синдроме слабости синусного узла, нарушении проводимости, брадикардии. Не рекомендуется принимать дилтиазем во время беременности и кормления. Форма выпуска: таблетки и капсулы по 60 мг и 90 мг.

Мочегонные лекарственные средства. Мочегонные лекарственные средства называются диуретиками и представлены следующими группами: а) «петлевые» диуретики и диуретики, действующие на кортикальный сегмент петли Генле; б) калийсберегающие диуретики; в) осмотические диуретики, г) ингибиторы карбоангидразы.

Наиболее мощными из существующих диуретиков являются «петлевые» или салуретики. По химической структуре они являются производными сульфамонлантраниловой и дихлорфеноксисукусной кислот (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота и др.). Действуют петлевые диуретики на всем протяжении восходящего отдела петли нефрона (петли Генле) и резко угнетают реабсорбцию ионов хлора и натрия; усиливая выделение ионов калия.

К эффективным мочегонным средствам относятся тиазидные диуретики - производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид, циклопентиазид и др.). Их эффект развивается в кортикальном сегменте петли нефрона, где блокируется реабсорбция натрия и калия. Характерная для них гипокалиемия опасна серьезными осложнениями. В последнее время появились тиазидоподобные диуретики (индапамид), которые имеют значительно меньше побочных эффектов.

Как петлевые диуретики, так и бензотиадиазины используют при лечении АГ (кризы) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Увеличивая диурез, они уменьшают ОЦК, соответственно венозный ее возврат к сердцу и нагрузку на миокард, уменьшают застойные явления в легких. Тиазиды, кроме того, непосредственно расслабляют стенку сосудов: изменяются обменные процессы в клеточных мембранах артериол, в частности снижается концентрация ионов натрия, что приводит к уменьшению отеков и снижению периферического сопротивления сосудов. Под влиянием тиазидов меняется реактивность сосудистой системы, снижаются прессорные реакции на сосудосуживающие вещества (адреналин и др.) и усиливается депрессорная реакция на ганглиоблокирующие средства.

Калийсберегающие диуретики также увеличивают выделение ионов натрия, но вместе с тем уменьшают выделение ионов калия. Они действуют в области дистальных канальцев в местах, где обмениваются ионы натрия и калия. По силе и продолжительности эффекта они значимо уступают «петлевым» диуретикам, но не вызывают гипокалиемии. Основные представители этой группы ЛС - спиронолактон и триамтерен - различаются по механизму действия. Спиринолактон - антагонист альдостерона, и его терапевтическая активность тем выше, чем больше уровень и продукция в организме альдостерона. Триамтерен не является антагонистом альдостерона, под влиянием этого ЛС проницаемость оболочек клеток эпителия дистальных канальцев избирательно снижается для ионов натрия; последний остается в просвете канальца и удерживает воду, что ведет к увеличению диуреза. Калийсберегающие диуретики применяются в основном для терапии ХСН.

Осмотические диуретики - единственные ЛС, не «блокирующие» мочеобразование. Они фильтруются в клубочках и повышают осмотическое давление «первичной мочи» (клубочкового фильтрата), чем препятствуют реабсорбции воды в проксимальных почечных канальцах. Наиболее активные осмотические диуретики (мочевина, маннит и др.)

применяют для того, чтобы вызвать форсированный диурез при острых отравлениях (барбитуратами, салицилатами и др.), ОПН и ОСН у лиц со сниженной почечной фильтрацией. В качестве дегидратирующих ЛС их назначают при отеке мозга.

Применение ингибиторов карбоангидразы (диакарб) в качестве диуретических средств обусловлено угнетением активности этого фермента в почках (главным образом в проксимальных почечных канальцах). В результате снижается образование и последующая диссоциация угольной кислоты, уменьшается реабсорбция ионов бикарбоната и ионов натрия эпителием канальцев, в связи с чем значительно увеличивается выведение воды (усиливается диурез). При этом повышается рН мочи и, компенсаторно, в ответ на задержку ионов H^+ , увеличивается обменная секреция ионов K^+ . Кроме этого уменьшается выведение аммония и хлора, развивается гиперхлоремический ацидоз, на фоне которого лекарство перестает действовать. Диакарб является мочегонным средством средней скорости и длительности действия (эффект возникает через 1-3 часа и длится около 10 часов, при внутривенном введении - через 30-60 минут, в течение 3-4 часов). Ингибиторы карбоангидразы в РФ не зарегистрированы.

Для постоянной ежедневной терапии АГ применяются тиазидные (*Hydrochlorothiazide*) и тиазидоподобные диуретики (*Indapamide*). Петлевые диуретики применяются для терапии гипертензивных кризов.

Гидрохлортиазид (Гипотиазид, Дихлортиазид и др.) - тиазидный диуретик средней силы. Гидрохлортиазид быстро всасывается. Диуретический эффект после приема гидрохлортиазида развивается в течение первых 1-2 часов и длится после однократной дозы до 10-12 часов. Разовая доза для лиц с АГ составляет 12,5-25 мг/сутки за 1-2 приема. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Увеличение дозы свыше 200 мг нецелесообразно, так как дальнейшего усиления диуреза обычно не происходит. Побочные действия гидрохлортиазида: диспепсические явления, гипотензия, сердцебиение, судороги икроножных мышц, гипокали, -магни и -натриемия, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипергликемия; тромбоз, тромбозомболия, гиперкреатининемия, острый интерстициальный нефрит, васкулит, прогрессирование близорукости, нейтропения, тромбоцитопения, геморрагический панкреатит, острый холецистит (на фоне холелитиаза), ортостатическая гипотензия, аллергические реакции, нарушения липидного обмена, депрессии, сексуальные дисфункции. ЛС, интенсивно связывающиеся с белками (непрямые антикоагулянты, клофибрат, НПВС), усиливают диуретический эффект гидрохлортиазида. Гипотензивный эффект усиливают вазодилататоры, β -адреноблокаторы, барбитураты, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, этанол. Гидрохлортиазид усиливает нейротоксичность салицилатов, ослабляет действие пероральных гипогликемических ЛС, норэпинефрина, эпинефрина и противоподагрических ЛС, усиливает побочные эффекты сердечных гликозидов, кардиотоксическое и нейротоксическое действие препаратов лития, действие периферических миорелаксантов, уменьшает выведение хинидина. При одновременном приеме метилдопы возможно развитие гемолиза. Холестирамин уменьшает абсорбцию гидрохлортиазида. Гидрохлортиазид уменьшает эффект пероральных контрацептивов. Форма выпуска гидрохлортиазида - таблетки по 25 мг и 100 мг.

Фармакотерапия гипертензивных кризов

В настоящее время для неотложного снижения АД применяются:

Каптоприл 25-50 мг внутрь и/или сублингвально, Нифедипин 10 мг внутрь и/или сублингвально (при отсутствии сопутствующей ИБС!!!), Клонидин внутрь 1,5 мг (при наличии врачебного наблюдения); при выраженном эмоциональном возбуждении применяют Пропранолол внутрь 10 или 40 мг (при отсутствии бронхообструктивной патологии). Парентерально применяют внутривенно струйно или внутримышечно введение 0,5% раствор Бендазола 10-12 мл, или внутривенно капельно или струйно или внутримышечно 25% раствор Сернокислой магнезии 5-10 мл или внутривенно капельно или струйно или внутримышечно 1% раствор Фуросемида 1-2 мл. Первые два ЛС применяются для купирования гипертензивных кризов у беременных женщин.

Индапамид (Индап, Индапен и др.) – гипотензивное средство (диуретик, вазодилатор). По фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам (нарушение реабсорбции Na^+ в кортикальном сегменте петли Генле). Увеличивает выделение с мочой ионов Na^+ , Cl^- и в меньшей степени ионов K^+ и Mg^{2+} . Обладая способностью селективно блокировать «медленные» кальциевые каналы, повышает эластичность стенок артерий и снижает общее периферическое сосудистое сопротивление. Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца. Не влияет на содержание липидов в плазме крови (ТГ, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности), не влияет на углеводный обмен (в т.ч. у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом). Снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, стимулирует синтез простагландина E_2 , снижает продукцию свободных и стабильных кислородных радикалов. Гипотензивный эффект развивается к концу первой недели, сохраняется в течение 24 часа на фоне однократного утреннего приема в разовой дозе 2,5 мг независимо от приема пищи. Дозу ЛС повышать не рекомендуется (возрастает риск побочных эффектов без усиления антигипертензивного эффекта). Побочные эффекты: диспепсические и аллергические реакции, нарушения зрения, частые инфекции. При одновременном приеме индапамида с сердечными гликозидами повышается вероятность развития дигиталисной интоксикации; с препаратами Ca^{2+} - гиперкальциемии; с метформином - возможно усугубление молочнокислого ацидоза. Астемизол, эритромицин в/в, пентамидин, сультоприд, терфенадин, винкамин, антиаритмические ЛС Ia класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, соталол) могут привести к развитию аритмии. НПВС, ГКС, симпатомиметики снижают гипотензивный эффект индапамида. ИАПФ увеличивают риск развития гипотензии и/или ОПН. Трициклические антидепрессанты и нейролептики усиливают гипотензивное действие. Циклоспорин повышает риск развития гиперкреатининемии. Индапамид снижает эффект непрямых антикоагулянтов. Форма выпуска индапамида – таблетки по 2,5 мг.

Фиксированные комбинации

Фиксированные комбинации ЛС – это наличие нескольких ЛВ из разных фармакологических групп в одной таблетке. В настоящее время их существует великое множество и их количество растет. Примеры фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛС: Ecvator = Lisinopril 10mg + Amlodipine 5mg; Accuzid = Accupro 10mg + Hydrochlorthiazid 12,5mg; Co-Diovan = Valsartan 80mg + Hydrochlorthiazid 12,5mg; Tenoric = Atenolol 50 mg + Hydrochlorthiazid 12,5mg и др.

Комбинируют не только разные ЛС, но и ЛС в разных дозах: Noliprel = Perindopril 5mg + Indapamidi 1,25mg; Noliprel-fortae = Perindopril 10mg + Indapamidi 2,5mg. Применение фиксированных комбинаций дает ряд существенных преимуществ: уменьшение стоимости комбинаций, удобство, простота и сокращение кратности приемов ЛС в течение суток, что увеличивает приверженность пациентов к лечению. Наиболее рациональными комбинациями антигипертензивных ЛС являются: Диуретик + ИАПФ; Диуретик + АРА, Диуретик + ИАПФ + АК, Диуретик + АРА + АК.

Глава 6

Клиническая фармакология антиангинальных средств

В клинической практике удобнее пользоваться классификацией ВОЗ поскольку в ней учтены разные формы заболевания (национальные рекомендации РБ 2010).

Классификация стабильной стенокардии (ССН):

1. Стенокардия напряжения.

1.1. ССН впервые выявленная (продолжительность до 1 месяца).

1.2. ССН с указанием ФК (I-IV класс; продолжительность более 1 месяца).

1.3. Спонтанная (вазоспастическая, особая, вариантная, Принцметала).

В последние несколько лет выделены безболевого ишемия миокарда и кардиальный синдром (микроваскулярная стенокардия). Объясняется это широким внедрением объективных методов обследования (нагрузочные пробы, суточное мониторирование ЭКГ, перфузионная сцинтиграфия миокарда, коронарография).

Таблица 20. ФК тяжести стабильной стенокардии напряжения (ССН) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (Z. Samraeu. 1976)

ФК	Признаки
I	Обычная повседневная физическая активность (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает стенокардию. Боль появляется только при выполнении очень интенсивной или очень быстрой или продолжительной физической нагрузки (ФН).
II	Небольшое ограничение обычной физической активности, стенокардия возникает при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, после еды или на холоде, или в ветреную погоду, или при эмоциональном напряжении, или в первые несколько часов после пробуждения, во время ходьбы на расстояние больше 200 м (2-х кварталов) по ровной местности или во время подъема по лестнице более чем на 1 пролет в обычном темпе при нормальных условиях.
III	Значительное ограничение физической активности, стенокардия возникает в результате спокойной ходьбы на расстояние 1-2 кварталов (100-200 м) по ровной местности или при подъеме по лестнице на 1 пролет в обычном темпе.
IV	Невозможность выполнения какой-либо ФН без стенокардии или стенокардия в покое.

Эти критерии дополнены ВКНЦ АМН СССР данными о толерантности к ФН, полученными при проведении ВЭМ тестирования.

Таблица 21. Функциональный класс тяжести ССН

Показатели	I	II	III	IV
Число метаболических единиц	7,0 и более	4-6,9	2,0-3,9	Менее 2,0
«Двойное произведение» (ЧССхАД сист.х10 ⁻²)	Более 278	218-277	151-217	Менее 150
Мощность последней ступени нагрузки Wm (ВЭМ)	125 и более	75-100	50	25

Довольно динамично ФК может переходить из одного в другой или под влиянием антиангинальной терапии (ААТ) или спонтанно. Течение обычно медленное и линейное, но возможны волнообразные обострения, которые могут чередоваться ремиссиями до 10-15 лет.

СПОНТАННАЯ СТЕНОКАРДИЯ (особая) характеризуется приступами ангинозных болей, возникающих без видимой связи с факторами, ведущими к повышению по-

требления миокардом кислорода. У большинства пациентов приступы развиваются в строго определенное время суток, чаще ночью или в момент пробуждения. Иногда на этом фоне появляется нарушение ритма сердца. В основе лежит стенозирующий коронарный атеросклероз. Нередко сочетается со стенокардией напряжения. Провоцируется боль курением, изменением электролитного состава крови (К, Mg), холодом, аутоиммунными заболеваниями.

ВАРИАНТНАЯ СТЕНОКАРДИЯ (Принцметала, вазоспастическая). У пациентов с ИБС могут возникать эпизоды спазма коронарных артерий (КА) при отсутствии явных атеросклеротических поражений. На ЭКГ проходящие подъемы ST на ЭКГ.

Критерии клинической и ЭКГ-диагностики вазоспастической стенокардии:

- ангинозные приступы сопровождаются проходящим подъемом ST на ЭКГ;
- ангинозные приступы иногда могут появиться на фоне выполнения ФН, которая в другое время обычно хорошо переносится, имеется переменный порог возникновения стенокардии. Эти приступы развиваются после ФН, выполненной в утренние часы, но не в дневное или вечернее время;
- ангинозный приступ можно предупредить и купировать нитроглицерином, а эффект β -АБ менее выражен и, более того, способен давать проишемическое действие.

ЕОК (2006) предлагает диагностические доказательные тесты:

Класс рекомендаций I.

1. ЭКГ во время приступа (B).

2. Коронарография для оценки поражения КА (B).

Класс рекомендаций II.

1. Если при ангиографии отсутствуют изменения и есть нестенозирующий коронарный атеросклероз, проводятся интракоронарные провокационные пробы для идентификации коронарспазма с его клиническими проявлениями.

2. Амбулаторное мониторирование ЭКГ для выявления сдвигов сегмента ST (C).

БЕЗБОЛЕВАЯ (немая) ИШЕМИЯ МИОКАРДА (ББИМ). Различают два подвиды: первый тип – полностью ББИМ, второй тип – сочетание ББИМ и болевых эпизодов ишемии миокарда. Последний тип наблюдается значительно чаще.

Наличие ББИМ является неблагоприятным прогностическим признаком – риск внезапной смерти (ВС) увеличивается в 3 раза.

КАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ X (микроваскулярная стенокардия). Этим термином обозначают болевой синдром у лиц с нормальными или малоизмененными коронарными артериями (по данным коронарной ангиографии), но с положительными нагрузочными пробами. У 10% лиц с приступами стенокардии при КАГ находят коронарные артерии нормальными или малоизмененными. Положительные результаты нагрузочных проб отмечаются у 10-20% лиц с нормальными коронарными артериями и с жалобами на боли в груди (чаще у женщин 30-45 лет). Возможно, за счет эндотелиальной дисфункции.

Типичная стенокардия напряжения наблюдается не менее чем у 50% пациентов с кардиальным синдромом. У большей части пациентов болевой синдром атипичен. Сопутствующие кардиальному синдрому X симптомы напоминают вегето-сосудистую дистонию.

Диагностика:

- типичная стенокардия, возникающая при нагрузке (реже в покое) или одышка в покое;
- положительный результат ЭКГ с нагрузкой или других стресс-тестов: депрессия интервала ST на ЭКГ, дефекты перфузии миокарда на сцинтиграммах;
- нормальные коронарные критерии при КАГ.

ЛЕЧЕНИЕ ИБС

Лечение стенокардии преследует две цели:

1. Улучшить прогноз и предупредить ИМ и ВС.
2. Улучшить качество жизни – уменьшить частоту приступов боли и снизить их интенсивность.

В настоящее время назначают ЛС с доказанной эффективностью, с учетом мнения пациента и соотношения цена/качества.

Здесь и далее буквы А, В, С означают степень доказательности.

Немедикаментозное лечение ССН:

- активное информирование пациентов о причинах и следствиях ИБС
- обучение пациента самопомощи и коррекция образа жизни
- индивидуальные рекомендации по допустимой физической нагрузке (ФН)
- индивидуальные рекомендации по питанию.
- отказ от курения

Медикаментозное лечение стенокардии. ЛС улучшающие выживаемость:

- антиагрегационные (аспирин, клопидогрель)
- липиднормализующие (статины, фибраты)
- β -АБ (у пациентов после инфаркта миокарда)
- ИАПФ (раминприл, периндоприл, т.к. относительно данных ЛС больше всего контролируемых исследований).

ЛС, улучшающие качество жизни и снижающие частоту осложнений:

- β -АБ
- АК
- нитраты
- миокардиальные цитопротекторы.

КФ β -АБ, АК, ИАПФ в основном изложена в разделе «Противогипертензивные средства».

β -АБ

Доказано, что β -АБ существенно снижают вероятность внезапной смерти (ВС), повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни у пациентов, перенесших ИМ. Улучшают прогноз при ИБС и ХСН. БАБ способны уменьшать адренергическое влияние на сердце: снижаются ЧСС, САД, реакция ССС на ФН и эмоциональный стресс. Все указанное приводит к снижению потребления кислорода миокардом и устраняет дисбаланс между потребностью и доставкой к ишемизированной зоне миокарда. При лечении пациентов с ИБС предпочтение отдается селективным, без ВСА (внутренней симпатомиметической активности), липофильным, с длительным T_{50} БАБ. Это метопролол замедленного высвобождения, бисопролол.

В качестве стартового ЛС при стенокардии β -АБ показаны:

- при сочетании стенокардии с АГ;
- перенесенный ИМ (обычно рекомендовали прием 6-12 мес., а сейчас большинство исследователей рекомендуют прием на всю оставшуюся жизнь);
- при стенокардии с тахикардией и аритмией.
- Критерии блокады β_1 -АВ служит стабильное урежение ЧСС до 60-50 в покое.
- Противопоказания для назначения.
- **Абсолютные:** БА, ав-блокада II-III ст., резкая брадикардия (менее 50 в 1').
- **Относительные:** облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, СД I типа.

Ивабрадин ингибирует активность клеток синусового узла. Обладает выраженной селективной способностью к блокаде If-ионных каналов, ответственных за синоатриальный водитель ритма и вызывает замедление ЧСС. В настоящее время ивабрадин

является единственным применяемым в клинике пульсзамедляющим ЛС, реализующим свои эффекты на уровне пейсмекерных клеток синоатриального узла, т.е. является истинным блокатором If-токов.

Таблица 22. β -АБ, применяемые при ИБС

ЛС	Липофильность	Вазоактивность	в/в	Средние дозы мг
I. Неселективные				
Надолол	низкая			40-320x1
Пропранолол	высокая		+	40-180x2
II. Селективные				
Атенолол	низкая		+	25-100
Бетаксалол	умеренная			5-20
Бисопролол	умеренная			2,5-10
Метопролол	высокая		+	50-200
Небивалол	высокая	+	+	5
III. α_1-β_1 и β_2-АБ				
Карведилол	умеренная	+		50-100

Ивабрадин может применяться у пациентов с ССЗ и синусовым ритмом при непереносимости или противопоказаниях к применению β -АБ, если последние не контролируют ЧСС (больше 70 в 1 мин.), а увеличение их дозы невозможно. При ХИБС ЛС в дозе 10-15 мг/сутки урежает сердечный ритм, понижает потребность миокарда в кислороде без отрицательного инотропного действия.

ПЭ выявляются приблизительно у 1%-2% пациентов. Ивабрадин индуцирует нарушение световосприятия (светящиеся точки, различные фигуры, появляющиеся в темноте), связанные с изменениями сетчатки глаза. Этот ПЭ проходит самостоятельно.

Ивабрадин (Кораксан) показал выраженный АА эффект за счет отрицательного хронотропного действия как в покое, так и при физической нагрузке. ЛС у пациентов с ИБС и ЧСС ≥ 70 ударов в 1 минуту наряду с антиишемическим эффектом достоверно снижает риск развития ИМ (на 36%) и потребность в реваскуляризации (на 30%). Назначается кораксан один или в комбинации с β -АБ. В отличие от последних, кораксан сохраняет вазодилатацию коронарных артерий (КА) и положительный инотропный эффект, переносимость ФН на фоне урежения ЧСС в 2 раза больше, чем при приеме β -АБ.

Антагонисты кальция (АК)

Дигидропиридины не влияют на сократимость миокарда, ав-проводимость и их можно назначать при СССУ, ав-блокаде, синусовой брадикардии.

В фармакодинамике недигидропиридиновых (НД) АК преобладают отрицательные инотропные и хронотропные эффекты, способность замедлять ав-проводимость. Эти особенности сближают их с β -АБ. АК НД обладают противоритмическими свойствами в отношении наджелудочковой тахикардии.

АК отказывают достаточно выраженные АА действие, и они близки по этому эффекту к нитратам.

Все больше данных, в том числе и контролируемых исследований, в пользу эффективности амлодипина. Его антиангинальный эффект проявляется уменьшением частоты и длительности приступов стенокардии, суточной потребности в Н., увеличением толерантности к физической нагрузке, улучшению систолической и диастолической функций сердца без угнетающего влияния на СУ, АВ-узел и др. элементы проводящей системы сердца (в отличие от верапамила и дилтиазема).

Таблица 23.

Действующее вещество	Обычная дозировка, мг
Нифедипин пролонгированный	20x2/сутки
Нифедипин с модифицированным высвобождением	60-90
Амлодипин	5-10
Дилтиазем быстрого высвобождения	30-40x3/сутки
Дилтиазем медленного высвобождения	180-360
Верапамил быстрого высвобождения	80-160x3/сутки
Верапамил медленного высвобождения	240-480

Амлодипин:

- антиангинальная защита в течение суток
- надежный контроль АД в течение суток
- ЛС выбора для лечения стенокардии в сочетании с АГ

Большинству пациентов достаточно дозы 5 мг/сутки (1 раз/сутки), что не вызывает рефлекторной тахикардии (в отличие от нитратов и нифедипина), не вызывает брадикардии (в отличие от верапамила, дилтиазема и β-АБ), не снижает сократимость миокарда, не вызывает привыкания и синдрома отмены.

В таблице 24 приводятся данные эффективности и безопасности амлодипина по сравнению с пролонгированными нитратами.

Таблица 24. Эффективность и безопасность амлодипина по сравнению с пролонгированными нитратами

Клиническое состояние	Амлодипин	Нитраты
Стенокардия	+++	++
Сопутствующие заболевания:		
АГ	+++	+
Сахарный диабет	+++	++
Эректильная дисфункция	показан	противопоказаны
ПЭ:		
Головная боль	+	+++
Толерантность	-	+++
Тахикардия	-	++
Гипотония	+	+++
Покраснение лица	+	+++
Отеки голеней	++	-
Синдром отмены	-	++

-- нет эффекта; + - слабый; ++ - умеренный; +++ - выраженный.

НИТРАТЫ. В 1867 г. Brunton впервые применил амилнитрит при приступе стенокардии, а в 1878 г. Murrell использовал с этой целью 1% спиртовой раствор нитроглицерина (Н.) (по иронии судьбы в 1912 г. Murrell умер от стенокардии, не приняв Н.). В 1947 г. в Швеции выпущен изосорбида динитрат (ИДН), а в 1978 г. в Германии – изосорбида-5-мононитрат (ИМН; молсидомин синтезирован там же в 70-х гг.). В клинике применяют различные формы выпуска нитратов: таблетки (или гранулы) под язык, таблетки внутрь, инфузионные формы, буккальные пластинки (или таблетки), аэрозоли, трансдермальные формы.

Наибольшей популярностью пользуется Н. под язык или спрей для купирования приступа стенокардии, внутрь продленные формы нитратов для предупреждения приступов боли.

Нитраты используются для купирования приступа стенокардии (Н., ИДН спрей) и для предупреждения ее.

Н. действует 15-320 мин., пролонгированные формы до 4 ч. Прогноз эффекта плохо предсказуемый из-за интенсивного метаболизма. ИДН для купирования и профилактики приступа стенокардии по сравнению с Н. обладает большей биодоступностью, но уровень его активных метаболитов (изосорбид-5-мононитрат) в крови подвержен значительным колебаниям в зависимости от функциональной активности печени.

Механизм действия нитратов.

В конце 80-х гг. XX столетия был раскрыт механизм действия нитратов.

Сосудорасширяющий эффект нитратов и моксидомина связан с высвобождением из исходной молекулы оксида азота (NO), недостаточным образованием или ускоренным разрушением которого может быть обусловлен спазм коронарных и других сосудов. NO вызывает активацию гуанилатциклазы и повышение цГМФ, что приводит к:

- расслаблению гладкой мускулатуры (ГМ) периферических вен, коронарных сосудов

- торможению агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию сосудов
- увеличению образования простаглицлина в эндотелии сосудов
- улучшению микроциркуляции.

Нитраты являются пролекарствами. В клетке нитраты через каскад превращений (NO₂, R-SNO-диоксида азота, нитрозотиол) ферментами на внешней стороне клеточной мембраны преобразуются в NO, при этом кофактором служат сероводородные доноры. В ГМ клетках и тромбоцитах NO превращает растворимую ГМФ в циклическую форму. цГМФ снижает концентрацию Ca⁺⁺ в клетке, что сопровождается расслаблением ГМК и снижением функциональной способности тромбоцитов.

Известно, что в неповрежденном эндотелии действие сосудосуживающих медиаторов (серотонин, тромбоксан) ведёт к синтезу NO, при атеросклерозе этот механизм не срабатывает. NO также участвует в подавлении адгезии и агрегации, а также в активации дезагрегации тромбоцитов.

Емкостные и резистивные сосуды имеют разную чувствительность к нитратам, более чувствительные первые.

Клинико-фармакологические эффекты нитроглицерина при ИБС:

- вследствие расширения вен нижних конечностей (мишень 1) происходит депонирование части крови, уменьшается преднагрузка и конечное диастолическое давление в сердце, что улучшает коронарный кровоток;
- снимается спазм коронарных сосудов, расширяются субэпикардальные, интрамуральные сосуды, увеличивается коллатеральный кровоток и, в целом, происходит перераспределение крови в сторону ишемизированных участков (мишень 2);
- расширяются резистивные сосуды (мишень 3) с уменьшением постнагрузки.

Последний эффект обычно мало выражен и наблюдается при повышенном ОПСС при использовании в достаточно больших дозах нитратов.

Таким образом, нитраты воздействуют на оба пути, ведущие к дефициту кислорода в миокарде:

- уменьшение работы сердца
- увеличение коронарного кровотока.

При назначении или при выдаче нитроглицерина медработник должен провести подробный инструктаж пациента:

- принимать по 1 таблетке через каждые 5 мин. (за 15 минут не более 3 таблеток);
- принимать в дебюте приступа после прекращения физической нагрузки, если боль сохраняется;

- оптимальным положением является сидячее, когда в некоторой степени имитируется эффект нитроглицерина – депонирование крови в нижних отделах тела;
- хранить в темном, прохладном месте;
- начатая упаковка хранится не более 2 месяцев (есть и другие мнения);
- предупреждать о возможных побочных эффектах, прежде всего о головных болях.

В 90-х годах 20 столетия среди нитратов наибольшую популярность завоевал ИДН, как эффективное и дешевое ЛС, однако ИМН клинико-фармакологически превосходит ИДН и только уступает по стоимости (он дороже).

Преимущества ИМН над ИДН:

- абсорбция 100%
- пресистемный метаболизм отсутствует
- всасывание происходит независимо от кислотности желудка
- минимальная вариабельность концентрации в плазме
- длительный Т-50 (4-5 часов)
- печеночная и почечная недостаточность не влияет на ФК ЛС
- редко развивается толерантность
- реже появляется головная боль

Выявлено, что эндотелий релаксирующий фактор представляет собой также NO. Он образуется в эндотелии сосудов из L-аргинина. Отсюда становится очевидным, что если принимать нитраты без показаний, то по механизму обратной отрицательной связи происходит торможение синтеза эндогенного NO. Если приступы стенокардии беспокоят пациента в первую половину дня, то ему нет никакой необходимости принимать нитраты после обеда. Нитраты улучшают качество жизни пациентов ИБС, но не увеличивают их выживаемость.

ПЭ нитратов (основные):

- снижение АД, чаще у пожилых и в вертикальном положении;
- головная боль, которая может быть острой и кратковременной, обусловленной снижением АД или чаще более длительной из-за венозного застоя в оболочках мозга;
- развитие толерантности (возможно за счет дефицита цГМФ в ГМ сосудов);
- синдром отмены («динамитное сердце»);
- рефлекторная тахикардия;
- при тяжелых заболеваниях легких прием нитратов может вызвать гипоксемию (усугубить);
- синдром рикошета.

Толерантность возникает при регулярном приеме нитратов у 60-75%, но полное отсутствие эффекта отмечается лишь у 10-15% пациентов. Толерантность затрагивает все три эффекта нитратов: антиангинальный, гемодинамический и антиагрегационный. Предполагается, что это связано с уменьшением синтеза цГМФ и SH групп. Для предупреждения развития толерантности рекомендуется:

- увеличение дозы ЛС
- по возможности уменьшение кратности приема
- отмена ЛС на 3-5 дней
- прерывистый прием в течение суток (перерыв в приеме ≥ 12 ч).

Снижению АД на фоне применения нитратов способствуют явления гиповолемии на фоне применения диуретиков, а также прием одновременно иАПФ и АК. Факторами риска головной боли после приема нитратов могут быть АГ, перенесенный арахноидит, травмы черепа.

Молсидомин синтезирован в ФРГ в 70-х годах. По эффективности уступает нитратам, но к нему не развивается толерантность. Болгарское ЛС сиднофарм менее акти-

вен чем корватон, т.к. в нем на 27% содержится меньше молсидомина. Выявлено, что 2 мг последнего эквивалентно 10 мг ИДН.

Обобщие показания к назначению нитратов:

- острый инфаркт миокарда без кардиогенного шока
 - нестабильная стенокардия
 - стабильная стенокардия III – IV ФК или II ФК, если есть частые приступы стенокардии (более 3 раз в сутки)
 - при левожелудочковой (особенно острой) недостаточности
- При перечисленных показаниях в большинстве случаев вводится внутривенно нитроглицерин или ИДН.

Противопоказания к нитратам (абсолютные):

- повышенная чувствительность
- АД ниже 90 мм рт.ст.
- гиповолемия
- ЛЖ СН с низким конечно-диастолическим давлением в ЛЖ
- констриктивный перикардит
- геморрагический инсульт

НИТРАТЫ И НИТРАТОПОДОБНЫЕ ЛС

Таблица 25.

Действующее вещество	Разовая доза мг	Кратность и способ приема
Глицерола тринитрат: короткодействующий длительнодействующий	0,4-1,5 6,4-13	Под язык, табл., спрей при приступах боли и внутрь 3-4 р/с
Изосорбида динитрат: короткодействующий умеренно продолжительный длительнодействующий	1,25-3,75 20 40-120	Под язык Внутрь 2-4 р/с Внутрь 1-2 р/с
Изосорбида мононитрат: умеренно продолжительный длительнодействующий	20 40-120	Внутрь 2-4 р/с Внутрь 1-2 р/с
Молсидомин: короткодействующий умеренно продолжительный длительнодействующий	2 4 8	Внутрь 2-4 р/с Внутрь 2-3 р/с Внутрь 1-2 р/с
Никорандил	10	Внутрь 10-20 мг 2 р

Никорандил содержит нитратную группу и остаток амида никотиновой кислоты, он активатор аденозинтрифосфатзависимых каналов. ЛС сбалансировано снижает пред- и постнагрузку на миокард. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы, никорандил полностью воспроизводит эффект ишемического прекондиционирования: способствует энергосбережению в миокарде и предотвращает вынужденные клеточные изменения в условиях ишемии. Кроме того, никорандил снижает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует коронарную бляшку, нормализует функцию эндотелия и симпатическую нервную активность в сердце. ЛС не вызывает толерантность, не влияет на ЧСС, проводимость и сократимость миокарда, не нарушает липидный и углеводный обмены.

ПЭ: в дебюте лечения беспокоят головные боли. Отмечены случаи ulcerации в ротовой, анальной областях и др. Эти явления обратимы – после отмены ЛС они исчезают.

В Европейских рекомендациях (2006 год), а также в рекомендациях ВКОС (2008) никорандил показан в качестве монотерапии при непереносимости или противопоказа-

ниях к β -АБ или АК, либо как дополнительное ЛС при их недостаточной эффективности.

В 2011 году никорадил включен в национальные российские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике.

Нитраты наряду с β -АБ и АК относятся к основным ААС. По выраженности АА эффекта они даже превосходят β -АБ и АК (по данным КИАП у 27% со СС II-III ФК нитраты существенно превосходят по АА эффекту АК и β -АБ и еще у 50% обладали одинаковой эффективностью).

При регулярном приеме нитратов может развиваться толерантность, и это зависит от длительности пребывания ЛС в организме, что требует перерыв на 6-8 часов («Nitrate free period») и избегания назначения на ночь, т.к. боли появляются при физической нагрузке. При перерывах в приеме нитраты заменяют на молсидомин.

При ИБС к назначению нитратов подходить следует дифференцировано: от тяжести, особенности возникновения ишемии и стремиться назначать прерывисто (по возможности).

При ССН I ФК нитраты назначаются за 5-10 минут до предполагаемой ФН в различных видах.

При ССН II ФК также можно использовать прерывисто, но можно использовать формы умеренно пролонгированного действия.

При ССН III ФК нитраты применяют постоянно в течение дня – асимметричный прием с безнитратным периодом в 7-8 часов. Для этого обычно используют 5-мононитраты пролонгированного действия.

При ССН IV ФК обеспечивает круглосуточный прием нитратов, и, как правило, в комбинации с другими ААП.

Теоретически заманчивый подход к лечению стенокардии – это использование т.н. метаболических средств. Европейская ассоциация кардиологов включила в эту группу ЛС – триметазидин, подавляющий β -окисление жирных кислот (ЖК) и усиливающий окисление пирувата в условиях ишемии, т.е. осуществляющий переводит энергетического обеспечения миокарда на более экономичный уровень.

В условиях ишемии происходит активация β -окисления ЖК и угнетение окисления глюкозы. В такой ситуации возникает относительный дефицит кислорода для полноценного окисления ЖК с накоплением недоокисленных ЖК, повышения внутриклеточного ацидоза, увеличения проницаемости клеточных мембран, высвобождения внутриклеточных ферментов, накопления ионов кальция. Все это приводит к уменьшению синтеза АТФ и выработки энергии для работы сердца. При длительной ишемии развиваются необратимые изменения: повреждаются митохондриальные ферменты, гибнут кардиомиоциты.

Триметазидин (Предуктал MR 70 мг/сутки) ингибирует β -окисление холестерина за счёт блокады 3-кетоацил-КоА-тиолазы и «переключает» метаболизм в миокарде на окисление глюкозы, что энергетически более выгодно. Устраняется внутриклеточный дефицит АТФ, улучшается сократимость миокарда. Этому способствует уменьшение клеточного ацидоза и перегрузки кардиомиоцитов кальцием.

В конечном итоге вышесказанное приводит к снижению частоты приступов стенокардии, увеличению коронарного резерва, толерантности к физическим нагрузкам. Назначается предуктал MR по 2 таблетки/сутки утром и вечером, что сохраняет антиишемический эффект в течение 24 ч.

Механизм действия



Рисунок 6.

«Фармакологическая ниша» для триметазидина (уровень доказательности С):
▪ недостаточная эффективность ААС гемодинамического действия

В ЕС в мае 2011 года рассмотрена польза/риск триметазидина содержащих ЛС. Комитет по медицине (21 июня) 2012 года подтвердил положительные эффекты триметазидина для дополнительной терапии стабильной стенокардии (СС) при непереносимости других ЛС или их недостаточном эффекте.

Триметазидин снижает выраженность ишемии, улучшает переносимость физической нагрузки и качество жизни. Переносится лучше, чем ААС гемодинамического действия. Триметазидин (Предуктал) противопоказан при болезни Паркинсона или при явлениях паркинсонизма (тремор, синдром беспокойных ног и при других двигательных нарушениях, серьезных нарушениях функции почек, реакциях гиперчувствительности). В этих случаях предуктал отменяется. Спустя 4 месяца происходит ликвидация явлений паркинсонизма. Триметазидин модифицированного высвобождения (триметазин MR) назначается в дозе 35 мг 2 раза/сутки на любом этапе терапии ССН для усиления АА эффекта β-АБ, АК и нитратов. Предуктал MR при постоянном применении улучшает фракцию выброса ЛЖ и переводит пациентов в более легкий ФК стенокардии. На 2012 г не доказан как положительной, так и отрицательный результат лечения триметазидином. В США и Великобритании не используется триметазидин, а назначают средство метаболического действия - ранолазин (2006 год). Лечение последним в комбинации с β-АБ у пациентов со стабильной ИБС показано, если начальная монотерапия β-АБ не эффективна (уровень доказательности А). Лечение ранолазином может быть полезно, когда его назначают в качестве замены β-АБ с целью облегчения симптомов со стабильной ИБС, если начальное лечение β-АБ приводит к ПЭ или является неэффективным, либо назначение их противопоказано (уровень доказательности В).

Ранолазин частичный ингибитор окисления жирных кислот, у которого установлены антиангинальные свойства. Он является ингибитором поздних Na каналов, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием (негативный фактор при ишемии миокарда). Ранолазин снижает сократимость и жесткость миокарда, оказывает противоишемический эффект и улучшает перфузию миокарда без изменения сердечного ритма и АД. Ранолазин показан в сочетании с традиционной ААТ у тех пациентов, у которых при последней терапии сохраняются симптомы. По сравнению с плацебо снижает частоту приступов стенокардии и увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стенокардией, перенесших ОКС. Принимается по 500 мг x 2 раза/сутки → 1000 мг x 2 раза/сутки. Ранолазин хорошо переносится, у пациентов с СД

снижает уровень гликированного гемоглобина. Мы не располагаем данными сравнительной характеристики триметазида и ранолозина.

ЛС, КОТОРЫЕ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ НАЗНАЧАТЬ ПАЦИЕНТАМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССН. Беспольность установлена, доказательства эффекта отсутствуют: витамины, антиоксиданты, женские половые гормоны, рибоксин, АТФ, кокарбоксилаза.

Терапия эстрогенами не рекомендуется у женщин в постменопаузе со стабильной ИБС для улучшения клинических исходов (уровень доказательности А).

Витамины С, Е и β-каротин не рекомендуются с целью снижения СС риска или улучшения исходов у пациента стабильной ИБС (уровень доказательности А).

Лечение повышенного уровня гомоцистемии фолиевой кислотой, витаминами В₆ и В₁₂ с целью снижения СС риска или улучшения исходов у пациентов со стабильной ИБС не рекомендуется (уровень доказательности А).

Терапия хелатами (в/в ЕДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота) не рекомендуется (уровень доказательности С). Не рекомендуется лечение чесноком, селеном, хромом (уровень доказательности С).

Европейские рекомендации по ведению пациентов со ССН, принятые в 2006 году и национальные рекомендации (РБ) на 2010 год.

ЛС улучшающие прогноз. Антитромбоцитарные ЛС (аспирин, клопидогрель) являются обязательными ЛС для лечения ССН. Аспирин суицидально блокирует ЦОГ-1 тромбоцитов, и они не синтезируют тромбоксан, который индуцирует агрегацию тромбоцитов и суживает сосуды. Длительный прием аспирина на ~ 30% снижает риск повторного ИМ (доза 75-150 мг/сутки). Если возникает острая необходимость в НПВС, то предпочтение отдается диклофенаку, как относительно селективному ингибитору ЦОГ-2 и не снижающему эффекта аспирина.

При длительном применении аспирина возможно развитие резистентности. Поэтому при утяжелении ССН целесообразно переходить на клопидогрель в дозе 75 мг/сутки одновременно с аспирином. При такой комбинации (исследования CURE) суммарный риск ИМ, МИ и смерти от СС осложнений у пациентов с нестабильной ССН снижается на 20%.

Клопидогрель является неконкурентным блокатором АДФ-рецепторов и по анти-тромботической (АТ) активности сопоставим с аспирином. Клопидогрель является альтернативным АТ ЛС, который не оказывает прямого влияния на слизистую оболочку желудка и реже вызывает диспепсию. Основным исследованием у пациентов со ССН является CAPRIE. В нем доза 75 мг/сутки по эффективности в профилактике ССО несколько превосходил аспирин в дозе 325 мг/сутки у пациентов высокого риска. Польза клопидогреля была выявлена у лиц с атеросклерозом периферических сосудов и желудочно-кишечные кровотечения встречались реже.

После коронарного стентирования или при ОКС клопидогрель применяют в комбинации с аспирином в течение 6-12 мес., но при ССН эта комбинация не обоснована.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЛС

Результаты метаанализа 16 исследований при использовании статинов при ССН показали: снижение общего холестерина на 22% и ХС ЛПНП на 30%, риска общей смертности на 22%, смертности от всех СС заболеваний на 28%, от МИ на 29%. По ангиографическому контролю статины приостанавливают прогрессирование атеросклероза и, частично, вызывают обратное его развитие.

Назначение статинов пациентам ССН, перенесших ИМ или имеющим высокий риск его развития, может существенно улучшать прогноз их жизни.

Назначают статины независимо от исходного уровня холестерина.

По эзетимибу мало исследований, но уже имеются доказательства, что это ЛС так же как и статины обладает противовоспалительным действием (ПД).

Розувастатин (Мертенил® Венгрия) – статин, который уменьшает смертность и сохраняет активный гиполипидемический эффект различных доз. В дозе 10 мг/сутки на 40% снижает ХС ЛПНП. При небольшом общем холестерине и ХС ЛПНП можно назначать 5 мг ежедневно или через день. ЛС характеризуется большой безопасностью и экономичностью.

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Рамиприл в дозе 10 мг/сутки снижает заболеваемость, общую и СС смерть, а также предупреждает необходимость реваскуляризации миокарда (НОРЕ).

Периндоприл в дозе 8 мг/сутки значительно снижал риск смерти, риск развития СН. Есть успех от лечения периндоприлом на фоне применения антиагрегантов, β-АБ и статинов.

На сегодняшний день применение иАПФ показано пациентам ССН в сочетании с АГ, СД, ХСН, бессимптомной дисфункцией ЛЖ или перенесенным ИМ, а использование рамиприла или периндоприла целесообразно также при ССН с сохраненной функцией ЛЖ. Целевая доза периндоприла равна 10 мг/сутки.

При плохой переносимости иАПФ (появление кашля) назначают АРА. Доказан эффект кандесартана, лозартана, вальсартана.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ААТ И/ЛИ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ССН (ЕОК 2006) И НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РБ (2010).

Рекомендации класса I

1. Короткодействующий нитроглицерин (Н) для купирования боли и ситуационной профилактики (В).
2. Аспирин 75 мг/сутки при отсутствии противопоказаний (А).
3. БАБ в качестве начальной терапии. Титруют дозу до максимальной терапевтической. Оценить целесообразность применения длительно действующего ЛС (А) или без ИМ в анамнезе (В).
4. АК (н.д.) или нитраты пролонгированного действия, если β-АБ противопоказаны (В) или никорандил (С).
5. АК (или нитраты) в комбинации с β-АБ, если монотерапия последними недостаточно эффективна (В) или привела к ПЭ (С).
6. Гиполипидемическая терапия с целью снижения холестерина до уровня < 2,6 ммоль/л, если исходный уровень АНП у пациента с документированной или подозреваемой ИБС превышает 3,4 ммоль/л (А).

Рекомендации класса IIa

1. При плохой переносимости β-АБ назначить ингибитор Jf каналов СУ - ивабрадин (кораксан) (В).
2. Если монотерапия АК (д) или комбинированная терапия АК (д) и β-АБ оказывается неэффективной заменить АК на пролонгированный нитрат или никорандил. Избегать развития толерантности к нитратам (С).

Рекомендации класса IIb

1. ЛС метаболического действия (триметазидин) могут быть использованы в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы или при плохой переносимости (В).

Если лечение двумя ЛС не позволяет добиться уменьшения симптомов, то целесообразно оценить возможность реваскуляризации миокарда. Последняя оправдана, если пациент отдает ей предпочтение. В любом случае необходимо принимать ЛС, улучшающие прогноз.

Американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ИБС (декабрь 2012 года)

Сохранены классы рекомендаций и уровни доказательности. Лечение рекомендуется проводить согласно рекомендациям направлений методической терапии (guideline directed medical therapy, GDMT).

Пакет рекомендаций GDMT содержит изменение образа жизни, прием ЛС, улучшающих прогноз:

- диета, снижение массы тела и регулярная физическая активность;
- отказ от курения;
- прием аспирина 75-100 мг ежедневно;
- прием статинов в умеренных дозах;
- если повышенное АД, то довести его до 140/90 мм рт.ст.;
- пациентам с диабетом - нормальный контроль гликемии.

Традиционные модифицирующие факторы риска развития ИБС: курение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение – отмечается у большинства пациентов и связаны с высоким коронарным риском. Поэтому отказ от курения и снижения массы тела является общей стратегией лечения всех пациентов стабильной ИБС, что еще раз подтверждает ценность ранее предложенных рекомендаций.

Модификация факторов риска класс I.

Влияние на липиды крови.

1. Модификация образа жизни, в том числе ежедневная физическая активность, рекомендуется для всех пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности B).

2. Диета для всех пациентов должна включать снижение потребления насыщенных жиров (<7% от общей калорийности), трансжирных кислот (<1% общей калорийности) и общего холестерина (<200 мг/дл) (уровень доказательности B).

3. В дополнение назначают умеренные или средние дозы статинов в отсутствие противопоказаний и документированных ПЭ (уровень доказательности A).

Рекомендации по дополнительной медикаментозной терапии для предупреждения ИМ и смерти у пациентов стабильной ИБС

Антитромбоцитарная терапия

Класс I.

1. Аспирин в дозе 75-100 мг ежедневно. Продолжительность - неопределенно долго в отсутствие противопоказаний у пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности A).

2. Если аспирин противопоказан, то назначается клопидогрель (уровень доказательности B).

Класс IIb. Лечение аспирином в дозах 75-100 мг ежедневно и клопидогрелем 75 мг/сутки может быть рациональным у некоторых пациентов со стабильной ИБС высокого риска (уровень доказательности B).

Класс III. Дипиридомол не рекомендуется в качестве антиагреганта для пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности B).

Терапия β-блокаторами

Класс I.

1. Терапия β-блокаторами должна быть начата и продолжаться в течение 3-х лет у всех пациентов с нормальной функцией ЛЖ после ИМ или ОКС (уровень доказательности B).

2. β-блокаторы следует применять у всех пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ<40%), сердечной недостаточностью или до ИМ, если нет противопоказаний (рекомендуется карведилол, метопролол, суксинат, бисопролол), которые снижают риск смерти (уровень доказательности A).

Класс II б.

1. β -блокаторы могут рассматриваться как хроническая терапия для всех других пациентов с ИБС или другими заболеваниями (уровень доказательности С).

Ингибиторы АПФ и АРА

Класс I.

1. ИАПФ следует назначать всем пациентам со стабильной ИБС, которые имеют ГЛЖ, сахарный диабет, ФВ ЛЖ 40% и меньше или хронические заболевания почек, если нет противопоказаний (уровень доказательности А).

2. АРА - со стабильной ИБС, с АГ, сахарным диабетом, систолической дисфункцией ЛЖ или хроническими заболеваниями почек, при непереносимости (уровень доказательности А).

Класс IIa.

1. Лечение ИАПФ целесообразно у пациентов как со стабильной ИБС, так и с другими сосудистыми заболеваниями (уровень доказательности В).

2. АРА целесообразно назначать и у других пациентов, которые не переносят ИАПФ (уровень доказательности С).

Новые американские рекомендации с помощью статинов, аспирина и по показаниям β -АБ, ИАПФ или АРА дают реальную и надежную возможность добиться снижения смертности и улучшения течения ИБС. Конечная цель лечения – предупреждения преждевременной смерти и коренное улучшение течения болезни и прогноза при 3-5 летнем применении вышесказанных ЛС.

Класс I. Ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется пациентам со стабильной ИБС (особенно в зимний период; уровень доказательности В).

Лечение синдрома X

Этот синдром является симптоматическим. Примерно у половины пациентов нитраты эффективны. При неэффективности лечения можно добавить АК. Имеются данные, что ИАПФ и статины у этих пациентов уменьшают выраженность эндотелиальной дисфункции и симптомов ишемии при ФН. Показано, что у некоторых пациентов эффективны триметазидин и никорандил.

Для достижения стойкого терапевтического эффекта у пациентов с синдромом X необходим комплексный подход, предполагающий анальгезию с применениями имипрамина (трициклический антидепрессант) или эуфиллина, психотерапию, методы электростимуляции и физические тренировки.

Подробнее приводим рекомендации по ФТ пациента с синдромом X (ЕОК, 2006).

КЛАСС I

1. Лечение нитратами, β -АБ и АК по отдельности или в комбинации друг с другом (В).

2. Статины у пациентов с гиперлипидемией (В).

3. ИПАФ у пациентов с АГ (С).

КЛАСС IIa

1. Лечение в сочетании с другими ААП, включая средства метаболического действия (С).

КЛАСС IIb

1. Аминофилин (эуфиллин) при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций I класса (С).

2. Имипрамин при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций I класса (С).

Лечение вазоспастической стенокардии.

Главными компонентами терапии являются нитраты и АК. Первые менее эффективны в профилактике приступов стенокардии покоя. АК более эффективны для устранения коронарспазма. Нифедипин в дозе до 120 мг/сутки; верапамил – до 480 мг/сутки, дилтиазем – до 360 мг/сутки. Комбинация нитратов и АК у большинства па-

цистов дает ремиссию. В течение 6-8 месяцев после прекращения приступов стенокардии можно постепенно снизить дозы ААП.

Критерии эффективности лечения.

Рекомендуется пациенту вести дневник: регистрировать количество приступов ССН, перечень и дозы принимаемых ЛС, общий уровень ФН.

Терапия эффективна, если устраняется ССН, либо снижение ФК при сохранении качества жизни.

Гиполипидемические ЛС

Гиполипидемические ЛС (ГЛС) подразделяются на несколько групп:

- статины (ловастатин, симвастатин, аторвастатин – РБ 2007 г.)
- фибраты (безафибрат, ципрофибрат, фенофибрат, гемофиброзил)
- никотиновая кислота (НК)
- секвестранты желчных кислот (холестирамин, эзетимиб блокирует селективно всасывание ХС)
 - разные (пробукол, эйконол, жирорастворимые витамины, полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3).

Предпочтение отдается ГЛС, снижающим уровень ТГ, ХС, ЛПОНП и повышающие содержание ЛПВП.

Таблица 26.

МНН	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	ХС	ТГ
Безафибрат	-	+	+	+	+	++
Гемфиброзил	+/-	+++	+	++	+	++
Ловастатин	-	++	++	++	+++	++
Симвастатин	-	++	++	+	+++	++
Аторвастатин	-	++	+++	+	+++	++
Пробукол	-	-	+	+	+++	+
НК	-	+++	++	+	+	++

Как видно из таблицы 26, статины являются наиболее эффективными и изученными ГЛС. Эффект статинов основан на конкурентном ингибировании ключевого фермента синтеза ХС-3 гидрокси-3 метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы). Снижение синтеза ХС и снижения его содержания в печени сопровождается повышением активности ЛПНП-рецепторов гепатоцитов, осуществляющих захват из крови циркулирующие ЛПНП и, в меньшей степени, ЛПОНП. В результате уменьшается в крови концентрация ЛПНП, ХС и умеренное снижение уровня ЛПОНП и ТГ.

Большим преимуществом статинов является неполное подавление активности ГМГ-КоА редуктазы, в результате чего сохраняется физиологический уровень мевалоновой кислоты и не нарушается функция стероидных органов (надпочечники, половые железы). Метаболизм статинов происходит в печени и частично в кишечнике при участии цитохрома Р-450. Ряд лекарств являются конкурентными ингибиторами этого фермента (ранитидин, кетоконазол, амиодарон) или субстратами (циклоспорин, эритромицин, кларитромицин, антагонисты кальция). При одновременном применении этих ЛС и статинов нарастает концентрация последних в крови и увеличивается риск рабдомиолиза (лизис клеток поперечно-полосатой мускулатуры). Индукторы цитохрома Р-450 (карбамазепин, барбитураты, дексаметазон, рифампицин) снижают эффект статинов.

Критерием для назначения статинов является увеличение в плазме крови ХС ЛПНП более 100 мг/дл (2,5 ммоль/л). При умеренном повышении (110-130 мг/дл; 2,8-3,4 ммоль/л) целесообразность назначения статинов определяется по коэффициенту атерогенности. Если после 2-х месячного пребывания на соответствующей диете не происходит нормализация липидов, при уровне ХС ЛПНП в плазме крови 130-160 мг/дл

(3,4-4,1 ммоль/л) с коэффициентом атерогенности более 5 ед. и наличием ИБС появляются все основания для лечения статинами. При ХС ЛПНП > 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) даже при отсутствии клинических проявлений атеросклероза или других факторов риска показан прием статинов с профилактическими целями.

Первый представитель этой группы ловастатин получен в 1979 г. из культуры грибка *Monascus rubber* и применяется с 1987 г. Позднее полусинтетическим путем получены симвастатин и правастатин, синтетическим – флувастатин, аторвастатин, розувастатин.

Таблица 27. Режим дозирования.

МНН	Начальная доза в мг	Средняя доза	Максимальная доза
Ловастатин	20	80	80
Симвастатин	5	40	80
Аторвастатин	10	40	80

Применение 10 мг аторвастатина эквивалентно 20 мг симвастатина и 40 мг ловастатина. По некоторым данным наиболее выраженный эффект наблюдается при использовании невысоких доз ЛС. Некоторые ученые считают, что аторвастатин успешно конкурирует с ангиопластикой.

ФД аторвастатина включает в себя, в том числе и плейотропное действие:

- снижение содержания в крови атерогенных липопротеидов и ТГ
- противоритмическое действие из-за улучшения коронарного кровообращения
- повышение насосной функции сердца из-за уменьшения ишемических очагов в сердце

- стабилизация и обратное развитие атеросклеротической бляшки вплоть до отката от ангиопластики

- противовоспалительное действие (документируется содержанием СРБ и сывороточного амилоида, а также по снижению содержания макрофагов в жировой ткани, стабилизируя содержание коллагена и гладкомышечных клеток, что укрепляет покрывку атеросклеротической бляшки)

- повышение психического статуса пациента вследствие улучшения мозгового кровообращения

- повышение артериального кровотока в конечностях и улучшение физических возможностей пациента.

Все вместе сказанное повышает качество жизни. Соотношение эффективность/стоимость аторвастатина более выгодное, чем у других статинов.

ПЭ: миопатия – боли или слабость в мышцах в сочетании с повышением креатинкиназы (КК) более чем в 10 раз. Данное осложнение наблюдается ~ у 1 на 1000 пациентов и зависит от дозы. При этом может наблюдаться лихорадка и общее недомогание, особенно при более высокой концентрации статинов в крови. Продолжение приема может привести к развитию рабдомиолиза и ОПН.

Факторы риска:

- высокие дозы статинов

- сочетанный прием с ингибиторами цитохром Р-450

- дисфункция печени, почечная недостаточность, гипотиреоз, старческий возраст, тяжелые инфекции.

Нередко наблюдается небольшое повышение активности трансаминаз и К, диспептический синдром, отек Квинке и др. аллергические реакции.

Режим дозирования: назначаются статины один раз в сутки во время ужина (угнетается синтез ХС в ночное время, когда этот процесс активен).

Глава 7

Клиническая фармакология противоритмических средств

Термин аритмия включает выходящие за рамки нормы ЧСС (90-55 в минуту), нарушение последовательности возбуждения отделов сердца, нарушение проведения импульса, временные нарушения, а также сочетанное нарушение образования импульсов и их проведения.

Частота аритмий неизвестна, т.к. большая часть их не фиксируется пациентами и врачами. При мониторинге наблюдении у мужчин среднего возраста экстрасистолию (Э) выявляют у 70% лиц, хотя у большинства из них отсутствуют жалобы. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, Э выявляются приблизительно в 90-100% случаев.

На сегодня лечение аритмии является одной из сложнейших проблем не только в общей терапевтической практике, но и в кардиологии. Недаром во многих кардиологических центрах выделена должность ритмолога.

В 1984г Bigge все аритмии по прогнозу разделил на три группы:

- прогностически безопасные (доброкачественные) аритмии, не требующие назначения противоритмических средств (ПАС)

- потенциально опасные, требующие фармакотерапии в плановом порядке
- опасные аритмии, требующие неотложной помощи.

Основные факторы, определяющие прогноз аритмии:

- вид аритмии
- фоновое заболевание
- степень изменения миокарда
- возраст пациента

Ряд вышеуказанных факторов являются весьма сложными для оценки прогноза. Желудочковые экстрасистолии (ЖЭ) В. Lown разделил на пять классов в зависимости от прогноза.

Таблица 28. Классификация по В. Lown

Градация	Характеристика ЖЭ
0	ЖЭ отсутствуют
I	Мономорфные (монотопные) – менее 30/час
II	Мономорфные (монотопные) – более 30/час
III	Полиморфные или политопные
IV A	Парные
IV B	Пробежки ЖТ (3 ЖЭ подряд и более)
V	Ранние (R на T)

Фибрилляция предсердий также является неоднородной с разным прогнозом. Наиболее безопасной считается брадикардическая постоянная форма фибрилляции предсердий, при которой прогноз жизни пациента определяется фоновым заболеванием. Чем больше изменения в миокарде, тем опаснее становятся любые нарушения ритма.

Большая часть аритмий прогностически безопасна и специального лечения не требует. Это тахи- и брадикардия у молодых, Э без органической патологии сердца (нормальные границы, отсутствие порока, нет изменения ЭКГ, УЗИ и др.). Применение в такой ситуации ПАС наносит двойной вред:

- экономический
- способствует формированию более опасных аритмий. В подобных ситуациях нередко достаточно установить или уменьшить влияющие факторы риска (или провоцирующих моментов).

Профилактика аритмий:

- уменьшение употребления кофе, алкоголя
- борьба с перееданием
- избегать чрезмерных физических нагрузок
- прием сборов лекарственных растений и т.д.
- отказ от курения

Седативные, а также бензодиазепиновые ЛС рекомендуют лицам с лабильной нервной системой, когда пациенты субъективно плохо переносят нарушение ритма.

В настоящее время используется классификация ПАС, предложенной в 1970 г. на международном конгрессе кардиологов Voughan Williams. В основу этой классификации положен электрофизиологический принцип. Было выделено три класса ПАС. В 1972 г. Sinoth H. добавил четвертый класс (АК), а в 1979 г. Harrison D. разделил I класс на три подкласса (А, В, С) в зависимости от степени угнетения деполяризации и влияния на продолжительность потенциала действия.

В целом модифицированная классификация ПАС представлена в таблице 29.

Таблица 29. Модифицированная классификация ПАС

Классы	Подклассы	Влияние на электрофизиологические параметры
I	A	Блокаторы натриевых (быстрых) каналов. Удлиняют ПД, рефрактерный период, угнетают проводимость (хинидин, прокаинамид)
	B	Не влияют на ПД (или укорачивают) и на ав-проводимость (лидокаин, мексилетин)
	C	Не влияют на рефрактерный период. Значительно замедляют ав-проводимость (пропафенон, этацинин, морацизин). Морацизин (этмозин) не относятся к одной из трех подгрупп I класса
II		β-АБ
III		Блокаторы калиевых каналов (амиодарон, соталол, нибентан, ибуталид).
IV		Блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), ингибирует токи следовых деполяризаций.

Большинство ПАС обладают в той или иной степени свойствами других классов (исключения составляют АК, лидокаин, этацинин).

Классификация ПАС Voughan Williams неоднократно подвергалась ревизии. Последний раз это случилось в декабре 1990 года. На этом совещании кардиологов Европы был принят итоговый документ под названием «Сицилианский гамбит», предусматривающий новый подход к выбору ПАС, основанный на их влиянии на аритмогенные механизмы. Недостаток предложенной схемы – часто невозможно точно выделить патогенетический механизм аритмии.

Противоаритмической активностью обладают и другие ЛС, в частности, М-холиноблокаторы, применяемые при синусовой брадикардии, сердечные гликозиды – для уменьшения ЧСС (фибрилляция предсердий), электролиты (К, Mg), аденозин, АТФ, ИАПФ при желудочковых нарушениях ритма.

В 1875 г. Венкенбах впервые описал противоаритмическое действие хинина. Только несколько ПАС имеют узкий спектр противоаритмического действия (ПАД): лидокаин, этацинин, этмозин, верапамил, дилтиазем, а остальные в той или иной степени имеют свойства других классов.

ЛС I класса могут снижать вход Ca^{2+} в кардиомиоцит и выход K^+ из клетки (местноанестезирующие средства). ЛС Ia и некоторые Ic обладают холинолитическим дей-

ствием, более выражено у хинидина, менее – у этмозина и этацизина (учитывать при назначении у лиц с глаукомой и ДГПЖ).

Таблица 30. Основные ФК параметры ПАС

ЛС	Количество активных метаболитов	Биодоступность%	T-50 /часы	Связь с белками крови,%	Выведение почками,%
Хинидин	3	70-90	4-6	70-95	25
Прокаионамид	1	75-85	2-7	15	40-60
Этацизин	0	40	2,5	-	-
Лидокаин	3	20-30	1-3	50	5
Мекситил	8	80-90	5-12	50	10
Пропафенон	1	50	4-5	<95	20-40
Пропранолол	3	30-50	3-6	93-99	<90
Амиодарон	12	20-80	10-90 суток	90-95 суток	90
Верапамил	13	34	4-7	90	80
Соталол	0	80-100	7-5	0	80-90

Большинство ПАС Ia класса также снижает возбудимость миокарда вследствие снижения амплитуды ПД и увеличения порогового потенциала, а также удлинения эффективного рефрактерного периода (РП) в предсердиях на 50%, в желудочках на 10%.

ПАС Ia также могут угнетать ав-проводимость вследствие удлинения ПД. Ib не влияют на ав-проводимость, а лидокаин даже её укорачивает, Ic оказывают разнонаправленное действие на ПД и РП. Способность значительно угнетать ав-проводимость ограничивает их применение из-за возможных тяжелых аритмогенных реакций.

Ряд ПАС I класса вызывают снижение сократимости миокарда (макс. хинидин и пропафенон), в то же время ПАС Ib не обладают этим свойством.

У ПАС Ia и Ic на СУ оказывают прямое (угнетающее) и не прямое (ваголитическое) действие. При исходной дисфункции СУ проявляется преимущественно прямое угнетающее действие (не показан и мексилетин). ЛС Ia класса увеличивают ЧСС вследствие ваголитического действия, а также из-за снижения АД (рефлекторная активация САС). Кроме того, ОПСС может снижаться вследствие прямого действия на ГМК сосудов (хинидин и прокаинамид из-за блокады α -рецепторов сосудов). Ряд ПАС (прокаионамид, хинидин, этацизин, пропафенон) могут снизить АД за счёт как уменьшения ОПСС, так и отрицательного инотропного действия.

ЛС Ia и Ic классов ухудшают прогноз жизни у пациентов, перенесших ИМ и страдающих поражениями миокарда.

Показания и режим дозирования

Согласно рекомендациям кардиологов для алгоритма оказания экстренной медицинской помощи неотложных состояний, возникших в связи с нарушением ритма и проводимости, выделяют три класса состояний.

Класс I. Состояния, при которых существуют доказательства и/или общепризнанное соглашение о полезности и эффективности процедуры или фармакологического лечения.

Класс II. Состояния, для которых существуют противоречивые данные или расхождения во мнениях о пользе/эффективности процедуры или лечения.

IIa – большинство данных/мнений подтверждает пользу/эффективность

IIb – польза/эффективность подтверждена данными менее хорошо.

Класс III. Состояния, для которых существуют доказательства и/или общепризнанное соглашение, что процедура/лечение бесполезна/неэффективна и в отдельных случаях может быть вредна.

ЛС Ia наиболее эффективны при лечении наджелудочковых аритмий. Хинидин купирует фибрилляцию предсердий более чем у 80% пациентов. Эффект наступает не раньше, чем на 2-е сутки и при применении насыщающих доз. Но в настоящее время это ЛС применяется все реже, заменяется на другие или проводится ЭИТ. При остром приступе фибрилляции предсердий показан в/в прокаинамид. При пароксизмальных тахикардиях применять эти ЛС следует с осторожностью из-за их холиноблокирующего эффекта. Из-за последнего ЛС Ia опасны при WPW.

ЛС Ib наиболее эффективны при ЖА. ЛС Ic высокоэффективны при различных видах нарушения ритма, но вызывает много ПЭ; в т.ч. и аритмогенные реакции, не увеличивают продолжительность жизни.

При ЖЭ назначают:

- прокаинамид внутрь по 250-500 мг 3-4 раза/сутки (до общей дозы 50 мг/кг/сутки)
- пропafenон внутрь по 150-300 мг 3 раза/сутки.
- этацинин внутрь по 50 мг 3-4 раза/сутки.

При ЖЭ высоких градаций назначают:

- лидокаин в/в 1 мг/кг, затем по 0,5 мг/кг каждые 3-5 мин до эффекта или до общей дозы 3 мг/кг, после чего непрерывная инфузия со скоростью 2-4 мг/мин (20-50 мкг/кг/мин).

Только амиодарон одновременно подавляет ЖЭ и улучшает прогноз жизни у пациентов, перенесших ИМ и страдающих органическими поражениями миокарда.

- амиодарон внутрь по 200 мг 3р/сутки (1 неделя), и 200 мг 2р (2-я неделя).

Лечение под контролем ЭКГ. После достижения насыщения амиодароном (увеличение продолжительности Q-T, расширение и уплощение зубца T, особенно в V₃ и V₆) назначают ЛС в дозе внутрь 200 мг 1 раз/сутки длительно (чаще с 3-й недели). Контроль ЭКГ 1 раз в 4-6 недель.

Эффект ЛС хорош, если:

- уменьшается общее количество ЖЭ за сутки более чем на 50%
- уменьшается количество парных ЖЭ не менее, чем на 90%
- полностью устраняются групповые ЖЭ и пробежки ЖТ.

β-АБ противоритмическое действие оказывают в основном вследствие блокады соответствующих рецепторов. Они угнетают автоматизм СУ, подавляют эктопические очаги в предсердиях, в ав-соед. и в меньшей степени в желудочках. Снижают скорость проведения возбуждения, увеличивают соотношение между длительностью рефрактерного периода и сердечного цикла. β-АБ угнетают проведение импульсов через ав-соединение и по пучку Кента преимущественно в антеградном и незначительно в ретроградном направлении.

Антиаритмический эффект ЛС вызывают в меньших дозах, чем гипотензивный и антиангинальный. ПЭ выше у β-АБ без ВСМА. Показаны при СТ (кроме тахикардии при интоксикации сердечными гликозидами), пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, пароксизмальной фибрилляции предсердий (в комбинации с сердечными гликозидами), синдроме WPW. Менее эффективны при ЖЭ, однако при их наличии на фоне инфаркта миокарда они могут предупредить ВС, т.е. значительно снижают риск смерти. β-АБ ЛС выбора при аритмиях, провоцируемых физическими нагрузками.

Антиаритмические ЛС III класса удлинит ПД, увеличивают РП в предсердиях, желудочках, пучке Гиса, волокнах Пуркинье. Кроме этого, эти ЛС оказывают антиадренергическое и мембраностабилизирующее действие. Последнее при постоянном применении менее выражено. Амиодарон обладает антиангинальной эффективностью вследствие неконкурентной блокады α- и β-адренорецепторов. ЛС блокирует тироксин дейодиназу, что ингибирует превращение тетраiodтиронина в триiodтиронин и препятствует захвату этих гормонов кардиомиоцитами и гепатоцитами. Всё это ослабляет стиму-

лирующее влияние тиреоидных гормонов на миокард, хотя в ряде случаев недостаток трийодтиронина приводит к его гиперпродукции и тиреотоксикозу. При приеме внутрь практически не влияет на центральную гемодинамику и сократимость миокарда.

ФК амиодарона может быть представлена двумя фазами: фазой распределения и выведения из крови и фазой распределения и выведения из жировой ткани. В I фазе возможно быстрое накопление ЛС (3-10 дней) и сравнительно быстрое выведение. Полное ПАД наступает через 2-3 недели. Т-50 30-110 суток (в среднем 50 суток). Амиодарон в основном выводится с желчью.

Показания: наджелудочковая и желудочковая тахикардии, предупреждение пароксизмальной фибрилляции предсердий, при WPW, CLC (Клайн-Леви-Критеско).

Основное показание: профилактика ЖА у пациентов с высоким риском ВС, аритмии при ИБС, ХСН, после ИМ.

ПЭ: связаны с накоплением амиодарона в различных органах и тканях или с формированием местных аутоиммунных реакций (окрашивание роговиц, гиперпигментация кожи, очаговый легочный фиброз). Может наблюдаться гипер- или гипотиреоз (если есть исходные нарушения функции щитовидной железы) из-за наличия йода в молекуле.

При пароксизмальных предсердных аритмиях принимают обычно верапамил (реже дилтиазем). Эти ЛС угнетают автоматизм СУ и ав-проводимость, т.к. спонтанная диастолическая деполяризация клеток СУ и проводимость по верхней и средней частям ав-соединения обусловлены в основном движением ионов кальция.

Показания: наджелудочковые аритмии (ЭС, ФП, ПТ). Верапамил более чем на 85% случаев купирует приступ ПТ после чего можно использовать его и для профилактики приступов. При ПТ на фоне WPW только при ортодромных тахикардиях.

ПЭ: кардиальные – угнетение активности СУ, замедление ав-проводимости, усиление тахикардии при синдроме WPW с антидромным вариантом.

Противопоказания к назначению верапамила: I триместр беременности, лактация.

Выбор ПАС остается трудной задачей и до сих пор до конца не решенной задачей.

Эмпирический способ – выбор ЛС с учетом его максимальной эффективности при данной форме аритмии:

- при суправентрикулярных эктопических аритмиях более показаны верапамил, при желудочковых – лидокаин;
- при постоянной форме фибрилляции предсердий для восстановления синусового ритма показан хинидин;
- при синусовой тахикардии используют β-АБ, верапамил;
- при политопных ЭС назначают прокаинамид;
- ЭС на фоне сердечной недостаточности лечатся амиодароном;
- желудочковые ЭС требуют назначения ЛС Ic класса.

Выбор ПАС может осуществляться на основе этиологии аритмии и сопутствующей патологии. Имеется большое количество болезней, сопровождающихся аритмиями, при лечении которых эффективен одно ЛС (или одна и та же группа ЛС). Это ЛС одновременно оказывает антиаритмическое действие и уменьшает (устраняет) проявления основного заболевания (при АГ, ИБС с экстрасистолией и тахикардией ЛС выбора будет β-АБ). Иногда выбор ПАС идет от противоположного, с учетом противопоказаний к назначению другого. Например β-АБ противопоказаны пациентам с наджелудочковой экстрасистолией и сопутствующей бронхиальной астмой, а верапамил при этом будет средством выбора. Для облегчения выбора ПАС приводим рекомендации международных кардиологов:

А. Редкие предсердные Э:

- не подлежат лечению

- если фоновым заболеванием является ИБС, то показаны β-АБ, которые уменьшают риск смертности от СС причин на 30-50%
 - если они являются предшественниками фибрилляции предсердий, суправентрикулярной тахикардии, то показаны ЛС Ia класса
- Б. Политропные предсердные ЭС:**
- β-АБ, амиодарон, верапамил (отдаленные результаты отсутствуют)
- В. Реципрокные суправентрикулярные тахикардии:**
- купирование (вагусные пробы, в/в аденозин, АТФ, верапамил или дилтиазем, амиодарон, прокаинамид, пропafenон)
 - предупреждение (редкие приступы ничего не показано; частые – блокаторы ав - проводимости – амиодарон, β-АБ, АК; при отсутствии эффекта добавляют ЛС Ia класса; в тяжелых случаях показана деструкция синусового узла с имплантацией ИВР).
- Г. Предсердная пароксизмальная тахикардия:**
- купирование – новокаинамид
 - профилактика – амиодарон

Таблица 31. ЛС для неотложной терапии СВПТ (с узкими комплексами QRS)

ЛС	Дозировка и применение
Аденозин или	Начальная доза в/в 6 мг, при отсутствии эффекта 12 мг мин. с интервалом 2 мин. дважды
АТФ	1 мл 1% струйно; при отсутствии эффекта через 2 мин. вводят повторно в дозе 20 мг.
Верапамил	В/в 5 мг в течение 2-х мин., при отсутствии эффекта в течение 5 мин. вводят еще 5 мг каждые 5 мин. до общей дозы 20 мг (10 мг пациентам старше 60 лет или при отсутствующей ИБС).
Дилтиазем	В/в 20 мг в течение 2-х мин., при отсутствии эффекта через 15 мин вводят 25 мг и налаживают инфузию со скоростью 5-15 мг/ч в течение суток
Новокаинамид	В/в 200-300 мг со скоростью 30-60 мг в 1 мин, затем инфузия со скоростью 1-6 мг/мин, максимально до общей дозы 17 мг/кг. При склонности к артериальной гипотензии вводится одновременно метазон 1% 0,3-0,5 мл.
Пропafenон	В/в 2 мг/кг в течение 15 мин, при необходимости – инфузия 1 мг/кг в течение 2 ч.
Амиодарон	В/в 300 мг (5 мг/кг) в течение 20-120 мин, затем 900 мг (15 мг/кг) в течение суток
Дигоксин	В/в 0,5 мг струйно медленно, затем по 0,25 мг каждые 4 часа до общей дозы 1,5 мг.

Таблица 32. Неотложная помощь при ПТ с узким QRS (<11") комплексами

Рекомендации	Класс показаний
Вагусные пробы	I
Аденозин (АТФ)	I
Верапамил, дилтиазем	I
БАБ	IIб
Амиодарон	IIб
Дигоксин	IIб

Таблица 33. Неотложная помощь при ПТ с широким QRS (>12") комплекса-ми **

Вид тахикардии	Рекомендации	Класс показаний
СВТ неизвестного происхождения	Прокаинамид	I
	Соталол*	I
	Амиодарон	I
	Лидокаин	IIб
	Аденозин	IIб
СВТ неизвестного происхождения с дисфункцией ЛЖ	Амиодарон	I

* не назначаются при сниженной функции ЛЖ

** высокий риск, что имеет место желудочковая тахикардия

Таблица 34. ЛС для неотложной терапии трепетания/фибрилляции предсердий

I. А. Для контроля ЧСС	
ЛС	Дозировка ЧСС
Дигоксин	Нагрузочная доза в/в 0,75-1 мл в течение 2-х часов, поддерживающая доза – 0,0625-0,25 мг/с внутрь
Верапамил	В/в 5 мг в течение 2 мин., нет эффекта через 15 мин. через каждые 5 мин. вводится по 5 мг (общая доза 20 мг), а больным старше 60 лет или при наличии ИБС – 10 мг.
Дилтиазем	В/в 20 мг в течение 2 мин., нет эффекта через 15 мин. вводят 25 мг и налаживают инфузию со скоростью 5-15 мг/час в течение суток
Пропранолол	В/в 0,15 мг/кг
Метопролол	В/в 2,5-5 мг в течение 2 мин. при необходимости повторно не более 3х раз.
Б. Для восстановления синусового ритма	
Амиодарон	В/в 300 мг (5 мг/кг) в течение 20-120 мин., затем 900 мг (15 мг/кг) в течение суток
Новокаинамид	В/в 200-300 мг со скоростью 30-50 мг/мин., затем инфузия со скоростью 1-6 мг/мин., максимально до общей дозы 17 мг/кг
Пропафенон	В/в 2 мг/кг в течение 15 мин., при необходимости инфузия 1 мг/кг в течение 2 ч.
Ибутилид	В/в 1 мг в течение 10 мин., при отсутствии эффекта в течение 10 мин. вводят повторно 1 мг

Д. Трепетание предсердий – купирование.

1. Кардиоверсия (ЭИТ).

2. Блокада ав-проводимости, часто в сочетании с ЛС, замедляющими синусовый ритм; пропафенон, новокаинамид:

- профилактика: ЛС Ia и Ic или III класса; при отсутствии эффекта имплантация ИВР.

Е. Фибрилляция предсердий:

- снижение ЧСС или восстановление синусового ритма:

- дигоксин
- β-АБ
- верапамил или дилтиазем
- кардиоверсия

- плановая терапия:

- ЛС Ia и Ic групп, если аритмия до 2-х суток (эффект 70-90%)

ФП - АРА.

- и больше 2-х суток – 20-30%
- профилактика: поддержание синусового ритма соталол, предупреждение
- блокада ав-соединения и ЛС Ia, либо монотерапия ЛС Ic класса.

Тактика применения антиаритмических средств, используемых для фармакологической кардиоверсии, при длительности фибрилляции предсердий не более 7 сут

Препарат	Способ приема/вв.	Уровень доказательности данных	Кл. рекомендаций
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Перорально	A	I
Ибутилд	Внутривенно	A	
Кордарон	Перорально или внутривенно	A	I
Пропафенон	Перорально или внутривенно	A	
Флекаинид	Перорально или внутривенно	A	I
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	Внутривенно	B	II
Пропафенон	Внутривенно	B	
Хинидин	Перорально	B	
Препараты, которые не следует применять			
Дигоксин	Перорально или внутривенно	A	III
Соталол	Перорально или внутривенно	A	

Клинические рекомендации 2006 г по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно Американской коллегией кардиологов, Американской ассоциацией кардиологов и Комитетом по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов

При разработке клинических рекомендаций показания к применению определенного диагностического или лечебного вмешательства подразделяли на 3 класса в зависимости от его установленной полезности/эффективности: класс I - о выгоды/полезности/эффективности вмешательства свидетельствуют убедительные данные и/или общепризнанное согласованное мнение; класс II - имеются противоречивые данные или мнения экспертов о полезности/эффективности вмешательства (IA - в целом имеющиеся данные или мнение экспертов свидетельствуют в пользу применения вмешательства; IB - имеющиеся данные или мнение экспертов о полезности/эффективности вмешательства менее убедительны); класс III - убедительные данные и/или общепризнанное мнение свидетельствуют о том, что вмешательство не является полезным/эффективным; более того, его применение может нанести вред больному (в настоящих рекомендациях прямо указано, что эти вмешательства применять не следует).

Была также использована следующая классификация уровня доказательности данных, на основании которых рекомендуются те или иные диагностические либо лечебные вмешательства: уровень доказательности A – данные получены во многих рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) или в ходе мета-анализов РКИ; уровень доказательности B – данные получены в единственном РКИ или нерандомизированных исследованиях; уровень доказательности C - наличие лишь согласованного мнения экспертов, данных, полученных в описаниях случаев или стандартах медицинской помощи.

Для купирования ФП давностью менее 7 суток назначается ибутилд, амiodарон, а менее эффективны – прокаинамид. Если аритмия сохраняется более 7 сут эффективны

те же ЛС. Для профилактики рецидивов ФП без органической патологии сердца показан соталол, а амиодарон, прокаинамид остаются в резерве. При наличии ХСН в качестве ПАС будет амиодарон, при ИБС ЛС первой линии будет соталол, а амиодарон – в резерве.

Для контроля ЧСС при постоянной форме ФП эффективны верапамил, дилтиазем, БАБ и СГ.

Ж. Желудочковые экстрасистолы:

- лечение не требуется

З. Желудочковая пароксизмальная тахикардия:

- при синдроме WPW лечение не нужно

- если есть обморочные явления – электрофизиологическое обследование, а далее решается вопрос о назначении ПАС

- после перенесенного инфаркта миокарда – соталол, амиодарон.

Таблица 35. ЛС для неотложной терапии желудочковой тахикардии

II. ЛС для неотложной терапии желудочковой тахикардии	
Лидокаин	В/в болюсом 100 мг (1-1,5 мг/кг), затем капельно 1-4 мг/мин. Через 10 минут можно повторить болюс 50 мг
Новокаинамид	В/в медленно 200-300 мг, затем капельно со скоростью 1-6 мг/мин. максимально до общей дозы 17 мг/кг
Амиодарон	В/в 300 мг (5 мг/кг) в течение 3х мин.
Пропафенон	В/в 2 мг/кг в течение 15 мин., при необходимости инфузия 1 мг/кг в течение 2х часов.

ПЭ ПАС наблюдаются приблизительно у 30%. Частота зависит от вида ЛС, дозы и длительности применения.

Различают:

1. Сердечно-сосудистые осложнения

- брадикардия
- тахикардия
- аритмия
- снижение АД

2. Экстракардиальные ПЭ: диспептический синдром, обычно не требуют отмены, а лишь коррекции режима дозирования. Исключение составляют ПЭ со стороны ЦНС вплоть до судорог (лидокаин), лейкопения, LE- синдром.

Общим недостатком ПАП является их аритмогенное действие, т.е. появление более опасной по прогнозу аритмии.

Ia класс: ибутидил, соталол удлиняют электрическую систолу (Q-T) и способны вызвать так называемую многофункциональную веретенообразную желудочковую тахикардию или желудочковую тахикардию типа «пируэт», описанную впервые в 1966 г при применении хинидина.

Этому может способствовать:

- гипокалисемия
- гипомагниемия
- прием трициклических антидепрессантов, производных фенотиазина
- низкобелковая пища
- воздействие токсинов (фосфорорганические инсектициды).

Наблюдается чаще у женщин. ЧСС может достигать до 300 ударов в минуту. Эта аритмия устойчива к фармакологическим ЛС и к ЭИТ. ЛС выбора является сернокислая магнезия.

Лечение ПАС проводится несколько дней (обычно 5-7 дней), т.к. при длительном применении могут появиться более опасные аритмии.

Известно, что в основе ав-узловой наджелудочковый реципрокной тахикардии в 85-90% лежит механизм повторного входа волны возбуждения (re-entry). Различают два вида такого рода тахикардии:

- микро re-entry, когда волна возбуждения циркулирует внутри ав-узла
- макро re-entry – с участием дополнительных путей проведения импульса.

В свою очередь каждый вид подразделяется на 2 подвиды в зависимости от того, по какому пути возбуждение поступает в желудочки и возвращается в предсердия. В ав-соединении есть функционально различные волокна: медленные и быстрые. Чаще в желудочки возбуждение поступает по медленным волокнам, а возвращается – по быстрым (slow-fast) и реже наоборот (fast-slow). Такие ЛС как верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды, β -АБ при первом подвиде значительно более эффективны чем при втором.

Верапамил оказывается эффективным в 80-100% случаях. Вводят болюсом 5-10 мг (реже 20 мг или 0,145 мг на 1 кг массы тела) в течение 1/2-3 минут. Вводят в разведении 0,9% r-ром NaCl или без разведения в особо экстремальных случаях. Часто вызывает снижение АД, особенно при быстром введении, вплоть до коллапса. Внутрь назначают до 320 мг/сутки. Известно, что предварительное введение хлористого кальция 10% раствора 10 мл внутрь или в/венно предупреждает гипотонию, не влияя на противоритмический эффект. При невозможности внутривенного введения верапамила можно назначить по 80 мг под язык или 160 мг внутрь.

Дилтиазем по 10-25 мг внутривенно болюс в течение 3 минут, эффективность такая же, как и верапамила. Оба ЛС по эффективности сравнимы с АТФ (10-30 мг) и адеозином (2,5-20 мг).

При наличии дополнительных пучков (пучок Кента) различают:

- ортодромную тахикардию, когда возбуждение из предсердий в желудочки поступает по естественному пути, а возвращается по пучку Кента. В такой ситуации P-Q остается в норме, комплекс QRS также в норме или напоминает блокаду ножки пучка Гиса в 95% случаев);

- антидромная тахикардия, когда циркуляция возбуждения происходит в противоположном направлении и при этом P-Q ЭКГ укорочен (менее 0,12 секунд) и комплекс QRS уширен. Такой вариант тахикардии встречается в 5% случаев.

Верапамил и дилтиазем удлиняют рефрактерный период ав-узла, не оказывая влияния на пучок Кента и ретроградное прохождение импульса по естественному пути.

Имеются данные, что дилтиазем в отличие от верапамила реже вызывает брадикардию, запоры, но чаще снижает АД.

Независимо от варианта эффективным ЛС является прокаинамид и, особенно амиодарон. ЛС внедрено в клинику в 1967 году в качестве ААС, а затем был установлен замечательный противоритмический эффект. Амиодарон вызывает неконкурентное торможение β - и α -АР, увеличивает рефрактерность предсердий, желудочков, ав-соединения, дополнительных путей. В отличие от β -АБ амиодарон не связывается с β -АР, а тормозит активацию аденилатциклазы, способствуя уменьшению β -АР на мембранах кардиомиоцитов. В 80-х годах имело место определенное охлаждение врачей к этому ЛС из-за частых и достаточно опасных побочных эффектов. Однако постепенное накопление опыта применения амиодарона, его сравнительное изучение с другими ПАС, привело к его «ренессансу» в 90-х годах 20 столетия. Оказалось, что кардиодепрессивный эффект амиодарона меньше, чем у ЛС Ia и Ic классов. Применение амиодарона у лиц с инфарктом миокарда снижает летальность на 29%, тогда как β -АБ на 23%. Это почти единственное ПАС, которое можно назначать у лиц с сердечной недостаточностью. В последние годы рекомендуются значительно меньшие дозы, чем ранее (100-200 мг/сутки). Доказана эффективность амиодарона в первичной профилактике ВС у пациентов, перенесших ИМ с желудочковой аритмией III-IV класса по Lown'u и/или при дисфункции ЛЖ (фракция выброса <40%). Конкурентом амиодарона является соталол. Это ЛС представляет рацемическую смесь, причем противоритмической активно-

стью обладают оба изомера: D-изомер имеет прямое противоаритмическое действие, а L-изомер - β-АБ активность. Побочные эффекты соталола вызываются как раз β-АБ действием.

В отличие от амиодарона:

- не обладает органной токсичностью
- не кумулирует в тканях
- не взаимодействует с дигоксином, тиазидами, непрямыми антикоагулянтами.

Многие факторы являются или фоном для возникновения аритмий или непосредственно провоцирующей причиной. Зная о них, врач должен целенаправленно осуществлять поиск, т.к. в ряде случаев факторы риска существуют скрыто, или пациент не придает им значения. Во многих случаях воздействие на регулируемые факторы риска является уже достаточным для ликвидации аритмии.

Следует специально остановиться на коррекции электролитного баланса. При этом наблюдаются как абсолютизация этого фактора, так и полное игнорирование. В всяком случае, врач не имеющий на руках данных о содержании K^+ в клетке, должен исходить прежде всего из возможности его дефицита, если, конечно, нет почечной недостаточности. Косвенными признаками гипокалийемии, кроме аритмии, будет изменение конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, мышечная слабость.

ЛС выбора является хлористый калий, содержание калия в котором составляет 50%. Недостатком является неприятный вкус и образование немой язвы тощей кишки. В экстренных случаях вводится в/в. Требуется 1,5-3 г калия.

В РБ популярен венгерское ЛС «Панангин», содержащее калий аспартат 158 мгний аспартат 140 мг.

Достаточно много калия также содержится в мясе, овощах, фруктах (сливы, тофель, яблоки, морковь, бананы).

Таблица 36. Клинико-фармакологические свойства антиаритмических карственных средств

Лекарственное средство	Влияние на частоту синусового узла	Влияние на рефрактерный период АВ-узла	Интервал P-R	Длительность комплекса QRS	Интервал Q-T	Эффективность при наджелудочковых аритмиях	Эффективность при желудочковых аритмиях	Пле...
Хинидин	↓↓↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	+	+++	
Прокина-мид	↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	+	+++	
Дигопирамид	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	+	+++	
Лидокаин	Нет	Нет	0	0	0	Нет	+++	
Мексилетин	Нет	Нет	0	0	0	Нет	+++	
Морацизин	Нет	Нет	↑	↑↑	0	Нет	+++	
Пропафенон	0	↑	↑	↑↑↑	0	+	+++	
Пропрано-лол	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	
Амиодарон	↓↓	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑↑	++++	+++	
Соталола	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++	

¹ Может супрессировать порожисные синусные узлы.

² Начальная стимуляция высвобождающимся эндогенным норадреналином с последующей депрессией.

³ Антихолинергический эффект и прямое депрессивное действие.

⁴ Особенности при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

⁵ Период полувыведения активных метаболитов значительно больше.

⁶ Может быть эффективным при предсердных аритмиях, вызванных сердечными гликозидами.

Глава 8

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - это сложный клинический синдром, который может вызываться любым заболеванием сердца, нарушающим способность желудочков наполняться кровью и изгонять её. Выделяют 2 вида ХСН: первичную (патология сердечно-сосудистой системы) и вторичную (синдром полиорганной недостаточности при патологии других систем, например, дыхательной). Выделяют следующие ЛС для фармакотерапии ХСН:

- основные (+ влияние на КЖ, прогноз доказан и сомнений не вызывает): β -адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, ИАПФ, БРА, ивабрадин, ω -3 ПНЖК;

- дополнительные (эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнений): статины, антикоагулянты (при наличии фибрилляции предсердий);

- вспомогательные (влияние на прогноз неизвестно, применение дискутабельно):

АК, антиаритмические ЛС, дезагреганты (аспирин), цитопротекторы.

Бета-адреноблокаторы

β -адреноблокаторы входят в группу основных ЛС для фармакотерапии ХСН (уровень доказательности А). Главным позитивным свойством β -адреноблокаторов является отрицательный хронотропный эффект - снижение ЧСС. Главным негативным свойством β -адреноблокаторов считался их отрицательный инотропный эффект (снижение силы сердечных сокращений). В настоящее время доказана двухфазность влияния β -адреноблокаторов (БАБ) на центральную гемодинамику при ХСН: 1) в первые 2 недели сердечный выброс (СВ) может снижаться (снижение ЧСС, уменьшение собственно сократимости), вследствие чего могут нарастать клинические проявления ХСН. 2) уменьшение ЧСС ведет к снижению потребления миокардом кислорода, кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и СВ начинает расти. При длительном применении БАБ вызывают увеличение ФВ ЛЖ в большей степени, чем сердечные гликозиды. Побочные реакции БАБ: недостаточность периферических сосудов, бронхоспазм, диспепсические реакции, респираторный дистресс (аллергический ответ) синдром отмены, гипотензия брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада, сексуальные дисфункции, негативное влияние на жировой и углеводный обмен, депрессии.

ЛС выбора при ФТ ХСН являются Бисопролол и Карведилол (имеет антиоксидантный эффект)

Бисопролол (Конкор, Коронал, Бипрол и др.) - селективный БАБ, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина в плазме крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает ЧСС (в покое и при нагрузке). Оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие, угнетает проводимость и возбудимость миокарда, снижает АВ-проводимость. Абсорбция бисопролола составляет 80-90%. C_{max} в плазме крови наблюдается через 1-3 часа. Проходит через ГЭБ и плацентарный барьер в незначительной степени, в незначительных количествах выделяется с грудным молоком, 50% дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ - 10-12 часов. Около 98% выводится с мочой - 50% в неизменном виде, менее 2% - с желчью.

Бисопролол принимают внутрь, утром, натощак, не разжевывая, в начальной дозе 5 мг 1 раз/сутки. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз/сутки. Макси-

мальная суточная доза составляет 20 мг/сутки. Побочные действия – см. выше. Лекарственные взаимодействия бисопролола многочисленны. Бисопролол изменяет эффективность инсулина и пероральных гипогликемических лекарственных средств, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардию, повышение АД). Бисопролол повышает концентрацию в плазме лидокаина и ксантинов, особенно у лиц с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения. Гипотензивный эффект бисопролола ослабляют НПВС (задержка Na^+ и блокада синтеза простагландина почками), ГКС и эстрогены (задержка ионов Na^+). Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), амиодорон и другие антиаритмические лекарственные средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, АВ-блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности. Гипотензивные лекарственные средства могут привести к чрезмерному снижению АД на фоне приема бисопролола. Бисопролол удлиняет антикоагулянтный эффект кумаринов. Три- и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, этанол, седативные и снотворные ЛС усиливают угнетение ЦНС. Рифампицин укорачивает период полувыведения бисопролола. Применение при беременности и в период лактации возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка. Форма выпуска бисопролола – таблетки по 5 и 10 мг.

Карведилол (Дилатренд, Карвидил, Кардивас и др.) – неселективный БАБ (блокирует α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы). Не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Оказывает антиоксидантное действие, устраняя свободные кислородные радикалы. Снижает ОПСС, уменьшает пред- и постнагрузку на сердце. ЧСС снижается незначительно. У пациентов ИБС оказывает антиангинальное действие. У лиц с нарушением функции левого желудочка или недостаточностью кровообращения благоприятно влияет на гемодинамические показатели и повышает фракцию выброса левого желудочка. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание калия, натрия и магния в плазме крови. Быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Связывается с белками плазмы на 98–99%. Биодоступность составляет около 25% из-за высокой степени метаболизма в печени. Метаболиты обладают β -адреноблокирующими свойствами. Пища замедляет всасывание, но не влияет на биодоступность. C_{max} в плазме достигается через 1 час. $T_{1/2}$ составляет 6–10 часов. Карведилол в основном выводится с желчью. У пожилых пациентов концентрация в плазме примерно на 50% выше, чем у молодых. При нарушении функции печени биодоступность может возрастать до 80%. Карведилол принимается внутрь после еды, с небольшим количеством жидкости. Доза подбирается индивидуально с учетом степени выраженности ХСН и наличия сопутствующей патологии. При отсутствии АГ лечение начинают с максимально малых доз, например, по 6,25 мг 2 раза/сутки и, затем, через каждые 3–4 дня увеличивают дозу до получения желаемого клинического эффекта. Побочные действия карведилола: головная боль, нарушения сна, депрессия, брадикардия, а-в блокада, ортостатическая гипотензия, нарушение периферического кровообращения, тромбоцитопения, лейкопения, бронхоспазм, сексуальные дисфункции, диспепсия, тяжелые нарушения функции почек, синдром отмены, нарушения липидного и углеводного обмена. Применение карведилола при беременности и кормлении грудью противопоказано; на время лечения следует прекратить грудное вскармливание. Лекарственные взаимодействия: Карведилол усиливает эффект гипогликемических ЛС, увеличивает концентрацию дигоксина в плазме крови. Некоторые антиаритмические ЛС, средства для наркоза, антигипертензивные, антиангинальные средства, другие БАБ (в т.ч. в виде глазных капель), ингибиторы МАО, симпатолитики (резерпин) могут усиливать эффект карведилола. Циметидин повышает концентрацию карведилола в крови; рифампицин, фенobarбитал его концентрацию снижают. Одновременное применение с алкалоидами спорыньи ухудшает периферическое кровообращение. Несовместим с внутривенным введением верапамила и дилтиа-

зема (возможно выраженное замедление ЧСС и выраженное понижение АД). Форма выпуска карведилола – таблетки и капсулы по 12,5 и 25 мг.

Мочегонные лекарственные средства (диуретики)

Диуретики – одна из основных групп ЛС (уровень доказательности А) для лечения ХСН. Предпочтительно используются петлевые (мощная диуретическая активность, эффективны при почечной недостаточности) и калийсберегающие диуретики (эффективны при первичном и вторичном альдостеронизме). Тиазидные и тиазидоподобные диуретики неэффективны при почечной недостаточности, действуют в ограниченном диапазоне доз, обладают более слабой мочегонной активностью по сравнению с петлевыми диуретиками. Однако, в некоторых случаях используются все вышеперечисленные группы мочегонных ЛС.

Фуросемид (Лазикс) – мощный и быстрый "петлевой" диуретик; нарушает реабсорбцию ионов натрия, хлора в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Вследствие увеличения выделения ионов натрия происходит вторичное (опосредованное осмотически связанной водой) усиленное выведение воды и увеличение секреции ионов калия в дистальной части почечного канальца. Одновременно увеличивается выведение ионов кальция и магния. На фоне длительного лечения не происходит ослабления эффекта. При ХСН быстро приводит к снижению преднагрузки на сердце посредством расширения крупных вен. Фуросемид снижает АД. Действие фуросемида после внутривенного введения наступает через 5-10 минут; после приема внутрь – через 30-60 минут, максимум действия – через 1-2 часа, продолжительность эффекта – 2-3 часа (при сниженной функции почек действует до 8 часов). В период действия ЛС выведение ионов натрия значительно возрастает, однако после его прекращения скорость выведения уменьшается ниже исходного уровня (синдром "отмены" за счет резкой активации ренин-ангиотензинового и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез). После приема внутрь абсорбция составляет 60-70%. Метаболизируется ЛС в печени, выводится почками – 88%, с желчью – 12%. $T_{1/2}$ у лиц с нормальной функцией почек и печени составляет 0,5-1,5 часа. Стартовую дозу устанавливают индивидуально. При приеме внутрь начальная доза для взрослых составляет 20-80 мг/сутки (максимально 600 мг/сутки). Для детей разовая доза составляет 1-2 мг/кг (максимально при приеме внутрь для детей составляет 6 мг/кг). При внутривенном (струйном) или внутримышечном введении доза для взрослых составляет 20-40 мг 1 раз/сутки, в отдельных случаях – 2 раза/сутки. Для детей начальная суточная доза для парентерального применения – 1 мг/кг. Побочные действия: гипотония, ортостатическая гипотензия, судороги икрожных мышц, слабость, сонливость, сухость во рту, диспепсия, интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, дегидратация (риск развития тромбоза и тромбоземболии), гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гипокальциемия, гипомагниемия, метаболический алкалоз, гиперурикемия (с возможным обострением подагры), гипергликемия, сексуальные дисфункции, нарушения липидного обмена.

Лекарственные взаимодействия: при одновременном применении фуросемида с антибиотиками группы аминогликозидов и ванкомицином возможно усиление нефро- и ототоксического действия; при применении с антибиотиками группы цефалоспоринов, существует риск усиления нефротоксичности Фуросемид повышает концентрации в плазме крови гентамицина и тобрамицина. Применение фуросемида с β -адреномиметиками и ГКС приводит к нарастанию гипокалиемии. Фуросемид уменьшает эффективность гипогликемических средств и инсулина. ИАПФ усиливают антигипертензивное действие фуросемида. При применении с НПВС возможно уменьшение диуретического эффекта ЛС. Фуросемид повышает токсичность сердечных гликозидов. При применении ЛС с сotalолом возможна гипокалиемия. При беременности применение фуросемида возможно только в течение короткого времени и лишь в том случае,

когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск токсических эффектов для плода. Фуросемид может выделяться с грудным молоком и подавлять лактацию. Форма выпуска фуросемида – таблетки по 40 мг и 1% раствор в ампулах по 2 мл.

Торасемид (Диувер) является петлевым диуретиком. Основной механизм действия ЛС обусловлен обратимым связыванием торасемида с котранспортером ионов натрия/хлора/калия, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей части петли Генле, в результате чего снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия и уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. Торасемид блокирует альдостероновые рецепторы миокарда, уменьшает фиброз и улучшает диастолическую функцию миокарда.

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет большую активность, и его действие более продолжительно. Применение торасемида является наиболее обоснованным выбором для проведения длительной терапии ХСН. Торасемид быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. C_{\max} торасемида в плазме крови отмечается через 1-2 часа после приема внутрь после еды. Максимальный диуретический эффект развивается спустя 2-3 часа после приема ЛС внутрь. Обычная доза торасемида составляет 5 мг внутрь 1 раз/сутки. Возможно постепенное увеличение дозы до 20-40 мг 1 раз/сутки (максимально до 200 мг/сутки). Биодоступность составляет 80–90%. Диуретический эффект сохраняется до 18 часов. Метаболизируется торасемид в печени с помощью изоферментов системы цитохрома P450. В результате последовательных реакций окисления, гидроксирования или кольцевого гидроксирования образуются три метаболита (M1, M3 и M5), которые связываются с белками плазмы крови на 86, 95 и 97% соответственно. $T_{1/2}$ торасемида и его метаболитов составляет 3-4 часа и не изменяется при ХПН. Около 83% от принятой дозы выводится почками: в неизменном виде (24%) и в виде преимущественно неактивных метаболитов (M1-12%, M3-3%, M5-41%). При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется, $T_{1/2}$ метаболитов M3 и M5 увеличивается. Побочные действия: гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, диспепсические расстройства; снижение АД, ортостатическая гипотензия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; переходящее повышение концентрации креатинина, мочевины и мочевой кислоты в крови; снижение толерантности к глюкозе (возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета), интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции, обратимое нарушение слуха, аллергические реакции, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, анемия. Торасемид противопоказан к применению при беременности и в период лактации. Лекарственные взаимодействия: при совместном применении торасемид увеличивает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам; может увеличиваться выведение калия при применении торасемида с минерало- и глюкокортикоидами и слабительными средствами, торасемид усиливает действие гипотензивных средств и теофиллина, торасемид может усиливать нефро- и ототоксические эффекты антибиотиков группы аминогликозидов, токсичность цисплатина, торасемид также может снижать эффективность гипогликемических средств. НПВС и пробенецид могут уменьшать диуретическое и гипотензивное действие торасемида. Форма выпуска торасемида – таблетки по 5 мг и 10 мг.

Спиронолактон (Верошпирон, Альдактон, Верошпилактон и др.) - калийсберегающий диуретик, конкурентный антагонист альдостерона. Конкурирует с альдостероном за места связывания на цитоплазматических минералокортикоидных рецепторах. Ингибирует альдостерон-регулируемый обмен ионов натрия на ионы калия в собирательных трубочках и дистальных каналах. Тормозит реабсорбцию ионов натрия через апикальную мембрану клеток почечного эпителия, повышает экскрецию с мочой ионов натрия, хлора и воды, понижает секрецию и выведение калия (калийсберегающий эффект), магния, мочевины и увеличивает их концентрацию в крови. Обладает умеренным длительным диуретическим эффектом и слабым антигипертензивным действием. Диуретический эффект

после приема многократных доз проявляется на 2–5-й день и сохраняется в течение 2–3 дней после прекращения приема. Спиринолактон, как диуретик, наиболее эффективен при отеках, связанных с повышенной продукцией альдостерона (при ХСН, циррозе печени и нефротическом синдроме). Калийсберегающее действие позволяет использовать его при гипокалиемии, вызванной другими диуретиками. При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет более 90%. Быстро биотрансформируется в печени с образованием нескольких серосодержащих метаболитов, в т.ч. 7-альфа-тиометилспинолактона (ТМС), 6-бета-гидрокси-7-альфа-тиометилспинолактона (ГТМС) и основного активного метаболита - канренона. Спиринолактон и его метаболиты проходят через плацентарный барьер, канренон проникает в грудное молоко. Выводится главным образом с мочой в виде метаболитов, 10% - в неизменном виде, а также в виде метаболитов с желчью/фекалиями. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Обычные дозы для взрослых: внутрь 25-200 мг/сутки в 1 или несколько приемов; при необходимости дозу увеличивают до 400 мг/сутки. Детям обычно назначают из расчета 3 мг/кг/сутки, однократно или в 2 приема, доза подбирается индивидуально. $T_{1/2}$ спинолактона составляет 10 минут, $T_{1/2}$ канренона составляет 13-24 часа (в среднем 19 часов) при приеме 1-2 раза/сутки, 9-16 часов при приеме 4 раза в сутки. Побочные действия спинолактона: головокружение, сонливость, спутанность сознания, диспепсические реакции, нарушение функции печени, обратимая гинекомастия, боль в молочных железах, нарушение эрекции у мужчин, нарушение менструального цикла или аменорея у женщин, метроррагия в климактерическом периоде, гирсутизм, изменение голоса у женщин, аллергия, судороги икроножных мышц, доброкачественные новообразования молочной железы, лейкопения, тромбоцитопения, гиперкалиемия, повышение в крови азота мочевины, креатинина, остеомалация. Применение спинолактона противопоказано в I триместре беременности. Во II и III триместре беременности возможно только по строгим показаниям, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Категория действия на плод по классификации FDA - С. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (канренон - активный метаболит спинолактона - проникает в грудное молоко). Лекарственные взаимодействия: одновременное применение спинолактона с индометацином, ИАПФ, калийсодержащими ЛС, амилоридом или триамтереном приводит к развитию гиперкалиемии. При одновременном приеме ЛС с карбеноксолоном снижается эффект спинолактона. Спиринолактон снижает чувствительность сосудов к нордреналину. Ацетилсалициловая кислота ослабляет диуретический эффект спинолактона. Спиринолактон потенцирует действие диуретических и гипотензивных средств, снижает эффект антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина). Повышает $T_{1/2}$, плазменные уровни и токсичность дигоксина. Сочетание спинолактона с трипторелином, бусерелином, гонадорелином усиливает их действие. Форма выпуска спинолактона - таблетки по 25, 50 и 100 мг, капсулы по 100 мг, сухое вещество для инъекций по 200 мг в ампулах.

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ (уровень доказательности А) - см. ФТ АГ. При ХСН назначение всех ИАПФ начинается с малых доз при их постепенном (не чаще, чем 1 раз в 2-3 дня) увеличении до оптимальных доз. При наличии системной гипотонии дозы повышаются не чаще 1 раза в неделю. При подборе дозы ИАПФ необходим контроль над функцией почек и содержанием электролитов в крови через каждые 3-5 дней до их стабилизации, затем через 3 месяца и, далее, через 6 месяцев.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (уровень доказательности А) см. ФТ АГ. При ХСН БРА назначают и как стартовую терапию, и при непереносимости ИАПФ, но БРА имеют высокую стоимость по сравнению с ИАПФ. Преимущества БРА: плавное медленное начало действия, не ухудшающее коронарный и мозговой кровоток с преимущественным снижением САД и пульсового давления, уникальный профиль во всех

применяемых дозовых режимах (при увеличении дозы не происходит увеличения частоты встречаемости побочных эффектов); выше приверженность пациентов к лечению. БРА более эффективно подавляют сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС. Значительное преимущество БРА над ИАПФ имеют в лечении женщин, особенно при сочетании АГ и ХСН. БРА для фармакотерапии ХСН назначают в малых дозах (если нет сопутствующей АГ) с обязательным контролем над функцией почек и печени.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды (уровень доказательности А) в настоящее время применяются для терапии ХСН на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий и при низкой ($\leq 40\%$) фракции выброса левого желудочка (определяется на УЗИ сердца). В настоящее время сердечные гликозиды представлены на фармацевтическом рынке РФ дигоксином и строфантином.

Дигоксин (Ланикор, Дилакор и др.) - сердечный гликозид, блокирует транспортную Na^+/K^+ -АТФ-азу, в результате чего возрастает содержание Na^+ в кардиомиоците, что приводит к открытию Ca^{2+} -каналов и вхождению Ca^{2+} в кардиомиоциты. Избыток Na^+ приводит также к ускорению выделения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулама кардиомиоцита. Повышение концентрации Ca^{2+} приводит к ингибированию тропонинового комплекса, оказывающего угнетающее влияние на взаимодействие актина и миозина. Увеличение силы и скорости сокращения миокарда происходит по механизму, отличному от механизма Франка-Старлинга (не зависит от степени предварительного растяжения миокарда). Систола становится более короткой и энергетически экономичной. В результате увеличения контрактильности миокарда увеличивается ударный объем крови. Снижает конечно-диастолический и конечно-систолический объем сердца, что наряду с повышением тонуса миокарда приводит к сокращению его размеров и снижению потребности миокарда в кислороде. Отрицательный дромотропный эффект проявляется в повышении рефрактерности а-в узла, что позволяет использовать дигоксин при пароксизмах суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий. При мерцательной тахикардии способствует замедлению ЧСС, удлиняет диастолу, улучшает внутрисердечную и системную гемодинамику. Урежение ЧСС происходит в результате прямого и опосредованного действия на регуляцию сердечного ритма. Положительный батмотропный эффект проявляется при назначении субтоксических доз. Прямое действие заключается в снижении автоматизма синусного узла. Большее значение в формировании отрицательного хронотропного действия имеет изменение рефлекторной регуляции сердечного ритма: у лиц с тахиформой фибрилляции предсердий происходит блокада проведения наиболее слабых импульсов; повышение тонуса *p.vagus* в результате рефлекса с рецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении МОК; снижение давления в устье полых вен и правом предсердии (как результат увеличения сократимости миокарда ЛЖ, более полного его опорожнения, снижения давления в легочной артерии и гемодинамической разгрузки правых отделов сердца), устранение рефлекса Бейнбриджа и рефлекторной активации симпатoadрeналовой системы (в ответ на увеличение МОК). Дигоксин оказывает прямое вазоконстрикторное действие, которое наиболее четко проявляется, если не реализуется положительное инотропное действие. В то же время косвенный вазодилатирующий эффект (в ответ на повышение МОК и снижение излишней симпатической стимуляции сосудистого тонуса), как правило, преобладает над прямым вазоконстрикторным действием, в результате чего снижается общее периферическое сосудистое сопротивление.

Дигоксин принимают внутрь или внутривенно капельно или струйно (ЛФ для внутривенного введения в нашей стране отсутствует). В процессе лечения выделяют 2 периода: период начальной дигитализации (насыщения) и период поддерживающей терапии. В период начальной дигитализации происходит постепенное насыщение организма сердечным гликозидом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Индивидуальной насыщающей дозой (ИНД) называется суммарная доза (с учетом био-

доступности и суточной элиминации), приводящая к адекватному уровню дигитализации конкретного пациента. Появление признаков насыщения гликозидами (прежде всего клинических) означает, что пациент получил ИНД. Терапевтический эффект гликозидов сохраняется, если в организме находится не менее 80% от ИНД. Превышение ее на 50% обычно обуславливает развитие интоксикации. Усредненное значение ИНД пациентов без сопутствующей патологии органов, ответственных за элиминацию и метаболизм, составляет среднюю насыщающую дозу (СНД). Это доза сердечного гликозида, при которой отмечается полный терапевтический эффект у большинства пациентов без появления токсических симптомов. Максимально переносимая больным доза дигоксина без явлений интоксикации (индивидуальная максимально переносимая доза) может превышать среднюю насыщающую дозу, совпадать с ней или быть меньше СНД. ИНД колеблется от 50 до 200% от средней полной дозы. Значительное снижение индивидуальной максимально переносимой дозы встречается у лиц с тяжелым поражением миокарда и далеко зашедшей декомпенсацией, например, при инфаркте миокарда или хроническом легочном сердце. У этих пациентов признаки интоксикации развиваются раньше, чем клинические проявления положительного инотропного действия дигоксина. Коэффициент элиминации дигоксина - 20%; СНД - 3 мг; СПД (средняя поддерживающая доза) - 0,6 мг. При умеренно быстрой дигитализации назначают внутрь, по 0,25 мг 4 раза/сутки или по 0,5 мг 2 раза/сутки. При медленной дигитализации, лечение сразу начинают с поддерживающей дозы (по 0,25-0,5 мг/сутки в 1 или 2 приема). Дигитализация в этом случае наступает через неделю у большинства пациентов. Лицам с повышенной чувствительностью к сердечным гликозидам назначают меньшие дозы и проводят дигитализацию в медленном темпе. Насыщающая доза для детей составляет 0,05-0,08 мг/кг; эту дозу вводят в течение 3-5 дней при умеренно быстрой дигитализации или в течение 6-7 дней при медленной дигитализации. Поддерживающая доза для детей составляет 0,01-0,025 мг/кг/сутки. При нарушении выделительной функции почек необходимо уменьшить дозу дигоксина. Побочные действия дигоксина: дигиталисная интоксикация (желудочковая пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия, узловая тахикардия, синусовая брадикардия, SA блокада, мерцание и трепетание предсердий, АВ блокада), тошнота, рвота, диарея, окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет, снижение остроты зрения, кровотечения, маниакально-депрессивный синдром, нарушения сна, гипокалиемия, гинекомастия, аллергические реакции. Лечение дигиталисной интоксикации: отмена дигоксина, введение антитодов (унитиол, ЭДТА, антитела к дигоксину), симптоматическая терапия. Для лечения аритмий, вызванных дигоксином используют дифенин. При гипокалиемии показано внутривенное введение калия хлорида. При выраженной брадикардии, АВ блокаде вводят атропин. Лекарственные взаимодействия дигоксина: снижают биодоступность дигоксина сорбенты, антациды, метоклопрамид, прозерин, увеличивают биодоступность антибиотки широкого спектра действия. Верапамил и БАБ усиливают выраженность отрицательного хронотропного действия, снижают силу инотропного эффекта. Хинидин, верапамил, метилдопа, спиронолактон, амиодарон, повышают концентрацию в крови вследствие конкурентного снижения секреции проксимальными канальцами почек. ГКС и тиазидные диуретики, соли Ca^{2+} снижают переносимость сердечных гликозидов. НПВС, резерпин, метоклопрамид, рифампицин, калийсберегающие диуретики препятствуют развитию гипокалиемии и редуцируют риск относительной передозировки. Индукторы микросомального окисления (барбитураты, противозипеллетические ЛС, пероральные контрацептивы, рифампицин) могут стимулировать метаболизм ЛС (при их отмене возможна дигиталисная интоксикация). Совместное назначение с симпатомиметиками повышает риск развития аритмий. Антихолинэстеразные ЛС увеличивают вероятность развития брадикардии. Форма выпуска дигоксина: таблетки по 0,25 мг.

Строфантин К

Строфантин К - короткодействующий сердечный гликозид. Увеличивает силу и скорость сокращения кардиомиоцитов. В результате увеличения сократимости миокарда увеличивается ударный и минутный объем крови. При внутривенном введении действие начинается через 10 минут и достигает максимума через 15-30 минут. Кумулятивный эффект практически отсутствует. Строфантин К не подвергается биотрансформации, выводится почками в неизменном виде. За 24 часа выводится 85-90% ЛС; снижается концентрация в плазме крови на 50% через 8 часов. Полностью выводится из организма через 1-3 суток. Строфантин К применяют внутривенно, внутримышечно, только в неотложных ситуациях при невозможности применения сердечных гликозидов внутрь. Для внутривенного введения используют 0,025% раствор ЛС. Его разводят в 10-20 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl. Введение осуществляют медленно, в течение 5 - 6 минут. Раствор Строфантина К можно вводить и капельно (в 100 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида, поскольку при этой форме введения реже развивается токсический эффект ЛС. Выше дозы Строфантина К для взрослых внутривенно: разовая - 2 мл (2 ампулы), суточная - 4 мл (4 ампулы). ЛС можно вводить детям согласно возрастным дозам. Побочное действие ЛС – интоксикация (клиническая картина и меры помощи см. дигоксин). Лекарственные взаимодействия строфантина К: при применении Строфантина К вместе с барбитуратами кардиотонический эффект гликозида уменьшается. Применение Строфантина К с симпатомиметиками, метилксантинами, резерпином и трициклическими антидепрессантами повышает риск развития аритмий. Концентрация Строфантина К в плазме крови повышается при одновременном применении хинидина, метилдопа, амиодарона, каптоприла, антагонистов кальция, эритромицина и тетрациклина. Тиазидные диуретики и ингибиторы карбоангидразы, АКТГ, ГКС, салицилаты повышают риск развития гликозидной интоксикации. БАБ, антиаритмические средства, могут не только усиливать выраженность снижения атриовентрикулярной проводимости (отрицательное дромотропное действие), но и потенцировать отрицательное хронотропное действие Строфантина К (урежение ЧСС). Индукторы микросомальных ферментов печени (фенитоин, рифампицин, фенобарбитал, фенилбутазон), а так же неомидин и штостатические ЛС снижают концентрацию Строфантина К в плазме крови. Гликозидную интоксикацию могут вызывать ингибитор карбоангидразы, минералокортикоиды. Антихолинэстеразные ЛС усиливают брадикардию при одновременном применении с сердечными гликозидами; гипервитаминоз, вызванный витамином D, усиливает действие сердечных гликозидов за счет развития гиперкальциемии; есть данные об уменьшении выделения почками сердечных гликозидов под влиянием парацетамола. ГКС и диуретики повышают риск развития гипокальциемии и гипомagneмии, ИАПФ и БРА - снижают. Строфантин К противопоказан в период беременности и кормления грудью. Форма выпуска строфантина К – 0,025% и 0,05% раствор для внутривенного и внутримышечного введения по 1 мл.

Ивабрадин (Кораксан, Бровадин) – новое ЛС для лечения ХСН (уровень доказательности А). Является селективным специфическим ингибитором If каналов синусового узла проводящей системы сердца вследствие чего урежается ЧСС. Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость и сократительную способность миокарда. При назначении ЛС в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10-15 ударов/минуту в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде. Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ после приема внутрь. C_{max} достигается примерно через 1 час после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет около 40%. Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 час и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20% до 30%. Для уменьшения вариабельности концентрации ЛС рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи. $T_{1/2}$ ивабрадина составляет, в среднем, 2 часа, эффективный $T_{1/2}$ - 11 часов. Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только системы цитохрома P450 (изофермента CYP3A4). Основным активным метаболитом явля-

ется N-деسمетилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40% от дозы концентрации ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит в присутствии изофермента CYP3A4. Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. Однако, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизменном виде. При ХСН рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 10 мг/сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза/сутки). После двух недель применения суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза/сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 ударов в минуту. Побочные действия ивабрадина носят дозозависимый характер и связаны с механизмом действия ЛС: фотопсия, брадикардия, диспепсия, головная боль, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ, аллергические реакции. Кораксан противопоказан к применению при беременности, в период грудного вскармливания, в детском и подростковом возрасте. Лекарственные взаимодействия: одновременное применение ивабрадина с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 - кетоконазол (200 мг 1 раз/сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза/сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз. На фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение концентрации ивабрадина в крови в 2 раза. Форма выпуска ивабрадина - таблетки по 5 мг и 7,5 мг.

Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3

Полиненасыщенные жирные кислоты класса ω -3 (уровень доказательности А) препятствуют отложению холестерина в сосудах, что представляет собой профилактику и лечение атеросклероза. Полиненасыщенные жирные кислоты класса ω -3 представлены средствами: Омакор, Витрум кардио Омега-3, MaxEPA (Pierre Fabre Laboratories, Франция), Омега-3 (Healthway Production Inc., США), New Life-1000 (New Spirit Naturals, США), Теком (ЗАО "Киевский витаминный завод", Украина), Эйконол, Эйковит (РФ).

Глава 9

Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств. Фармакотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИНТЕЗ БАКТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

Инфекционный процесс – это совокупность физиологических и патофизиологических реакций организма в ответ на воздействие патогенного микроорганизма в определенных условиях внешней среды. Клиническое проявление инфекционного процесса – инфекционное заболевание, которое сопровождается рядом характерных симптомов. По природе возбудителя инфекционные заболевания подразделяются на вирусные, бактериальные, протозойные, микозы и прионные.

Антимикробная терапия – это терапия, оказывающая избирательное воздействие на возбудителей инфекций. Антибактериальная терапия (АБТ) является частью антимикробной и направлена на угнетение роста и размножение бактерий.

Целью антимикробной терапии является лечение инфекционного заболевания, не причиняя вреда пациенту. На эффективность проведения АБТ влияют следующие факторы: чувствительность микроорганизма к назначенному антибактериальному лекарственному средству, состояние иммунной системы пациента и ее взаимодействие с возбудителем, фармакокинетика и фармакодинамика антибиотика.

В настоящее время антибактериальные лекарственные средства (АБС) представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. Применяется около 30 групп ЛС, а их общее количество без учета дженериков превышает 200.

После 60 лет применения АБС мы имеем наряду с выдающимися достижениями в лечении инфекционно-зависимых болезней также нежелательные последствия:

- рост множественно устойчивых штаммов микроорганизмов, что приводит к трудностям в лечении целого ряда заболеваний. В связи с этим в Европе ежегодно 18 ноября отмечают День ответственного отношения к применению антибиотиков, целью которого является привлечение внимания к проблеме роста антимикробной резистентности, поиск путей повышения рационального использования антибиотиков. На сегодняшний день провизор является последним, но иногда и первым, звеном между пациентом и антибиотиком. Поэтому провизор всегда должен расценивать антибиотики как лекарственные средства, отпускаемые строго по рецептам, проводить кампании среди населения о вреде самолечения и бесконтрольном применении антибиотиков, принимать участие в совместных обучающих программах по антимикробной резистентности совместно с врачами, микробиологами, эпидемиологами;

- возрастание удельного веса в патологии условно-патогенной и вирусной инфекции;
- увеличение частоты вялотекущих атипичных инфекционных процессов;
- возникновение побочных эффектов АБС.

В настоящее время наиболее актуальным последствием применения АБС считается рост устойчивости микроорганизмов к ним. Важно выделить при этом две особенности:

- данное последствие можно оценить только ретроспективно и нередко спустя многие годы;
- при применении одного антибиотика развивается устойчивость еще к 3–4 другим лекарственным средствам из-за схожести механизмов этого процесса.

Различают 4 основных механизма устойчивости:

1. ферментативная инактивация АБС путем образования микробами ферментов, разрушающих их. Примеры: инактивация β -лактамовых антибиотиков β -лактамазами, аминогликозидов – аминогликозидомодифицирующими ферментами;

2. изменение проницаемости клеточной оболочки микроба. Предполагает такой механизм резистентности у грибов рода *Candida* к азоловым антибиотикам, у энтеробактерий – к β -лактамам;

3. модификация мишени действия АБС, что приводит к уменьшению аффинитета антибиотика к соответствующему рецептору. Типичным примером является образование атипичных пенициллиносвязывающих белков у стафилококков, следствием чего является появление штаммов MRSA;

4. активное выведение (эффлюкс) - образование своеобразной помпы, выталкивающей АБС из микробной клетки. Пример: синегнойная палочка может активно выводить карбапенемы и фторхинолоны.

Резистентность формируется путем мутации устойчивых штаммов микробов и путем генетической передачи через хромосомы и плазмиды. Поэтому даже при первичной инфекции у пациента возможно заболевание, обусловленное возбудителем с уже приобретенной резистентностью, сформировавшейся при встрече микроорганизма с антибиотиком когда-то ранее. Основными полирезистентными возбудителями являются:

- грам(-) микроорганизмы: синегнойная палочка, ацинетобактер, клебсиелла, некоторые виды кишечной палочки, госпитальная сальмонелла и др.;
- грам(+) микроорганизмы: стафилококки метициллинрезистентные (MRSA), энтерококки;
- анаэробы – группа бактероидов.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К АБС:

- селективное подавление патогенных микроорганизмов;
- бактерицидный тип действия;
- медленное развитие устойчивости к АБС;
- иметь устойчивость к бета-лактамазам;
- иметь длительный T-50 (прим 1-2 раза в сутки);
- максимальное накопление в зоне воспаления;
- не повреждать воспаленную ткань (орган);
- сохранять устойчивость к продуктам распада тканей и микроорганизмов;
- при лечении инфекций, вызванных грам(-) микроорганизмами предупреждать развитие эндотоксического шока;
- должно быть соответствие между стоимостью и эффективностью;
- выпускаться в различной форме с целью проведения «ступенчатой антибиотикотерапии».

Принцип «ступенчатой антибиотикотерапии» заключается в последовательном переходе от парентерального к пероральному пути введения АБС по мере улучшения состояния пациента. Первоначальный выбор пути введения осуществляется с учетом оценки тяжести заболевания. Если АБТ оказывается эффективной и состояние пациента улучшается, то переходят на оральный прием ЛС. Антибиотики, используемые для ступенчатой терапии, должны иметь максимально близкий спектр действия. В наибольшей степени для этой цели пригодны ЛС, выпускаемые в двух лекарственных формах: для перорального приема и парентерального введения.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ:

АБС классифицируют по нескольким критериям: по химическому строению, механизму действия, спектру и др.

- Традиционное разделение антибиотиков на ЛС с «широким» и «узким» спектром в настоящее время считается условным и не является надежным критерием клинической значимости из-за развития приобретенной резистентности у микроорганизмов. Примером может являться тетрациклин, антибиотик «широкого» спектра, который потерял значительную часть антимикробного спектра (стафилококки, пневмококки, гонококки, энтеробактерии) по вышеуказанной причине. Поэтому целесообразно рассматривать АБС с точки зрения доказанной клинической и микробиологической эффективности при конкретной инфекции.

- Разделение АБС на бактерицидные и бактериостатические имеет большое практическое значение при лечении инфекционных заболеваний, особенно у лиц с нарушением иммунитета. При нормальном иммунитете приостановление размножения микроорганизмов (т.е. применение бактериостатических АБС) оказывается вполне достаточным, чтобы их элиминацию завершила иммунная система. Бактерицидность ЛС имеет значение при таких тяжелых инфекциях, как инфекционный эндокардит, остеомиелит, менингит, нейтропеническая лихорадка и др. Однако необходимо иметь в виду, что ряд ЛС могут быть бактерицидными по отношению к одним микроорганизмам и бактериостатическими – к другим. Также в зависимости от дозы некоторые АБС (например – макролиды) могут являться бактериостатическими или бактерицидными.

- по механизму действия АБС разделяют на:

1. Ингибиторы синтеза клеточной стенки (бактерицидные):
 - ингибиторы синтеза пептидогликана (β -лактамы);
 - ингибиторы сборки и пространственного расположения молекул пептидогликана (гликопептиды, фосфомицин);
2. АБС, изменяющие функцию клеточной мембраны (бактерицидные):
 - нарушают молекулярную организацию и функцию цитоплазматической мембраны и мембран оргanelл (полимиксины, полиены);
3. АБС, подавляющие синтез белка на уровне рибосом (все бактериостатические, кроме аминогликозидов):
 - макролиды, тетрациклины, аминогликозиды, хлорамфеникол, линкозамиды, оксазалидиноны, нитрофураны, фузидины, кетолиды;
4. АБС, подавляющие синтез нуклеиновых кислот (бактерицидные):
 - ингибиторы РНК-полимеразы (рифампицин);
 - ингибиторы ДНК-гиразы (хинолоны, фторхинолоны);
 - ингибиторы репликации ДНК (нитроимидазолы);
5. АБС, влияющие на метаболизм возбудителя (бактериостатические):
 - ингибиторы метаболизма фолиевой кислоты (сульфаниламиды, триметоприм);
6. Липопептиды (даптомицин) - бактерицидный антибиотик, механизм действия которого обусловлен нарушением мембранного потенциала клетки с последующим ингибированием синтеза ДНК, РНК, белка.

Данная классификация имеет большое значение с точки зрения понимания спектра микробиологической активности, особенности фармакокинетики и фармакодинамики, характера нежелательных реакций. Однако ошибочно рассматривать антибиотики, входящие в одну группу, как взаимозаменяемые. Спектр антимикробного действия может значительно отличаться даже у лекарственных средств одного поколения.

Из фармакокинетических характеристик наиболее важным при выборе АБС является способность его проникать в очаг инфекции и создавать в нем концентрации, достаточные для «цидного» или «статического» действия.

Для АБС, принимаемых внутрь, важнейшее значение имеет биодоступность. Этот параметр может изменяться при усовершенствовании производства ЛС. Так, если амоксициллин в таблетках или капсулах имеет биодоступность 75-80%, то в специальной растворимой форме («солютаб») она превышает 90%.

Особенностью фармакодинамики АБС является взаимоотношение между концентрацией ЛС в организме и его активностью. Вследствие этого, выделяют 2 группы АБС – с концентрационнонезависимой антимикробной активностью и с времязависимой активностью. Для первой группы ЛС степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде (в сыворотке крови). Поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации ЛС (пример – аминогликозиды, фторхинолоны). Для АБС с времязависимым антимикробным действием наиболее важным является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше минимальной подавляющей концентрации - МПК). К таким АБС относятся β -лактамы. Целью режима их дозирования является поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации ЛС, в 4 раза превышающей МПК, которая должна сохраняться в течение 40-60% временного интервала между дозами.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

К β -лактамным антибиотикам относят пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы. Они объединены следующими свойствами:

- наличием в их структуре β -лактамного кольца;
- одинаковым механизмом бактерицидного действия;
- чувствительностью к гидролизующему действию β -лактамаз микроорганизмов (карбапенемы более устойчивы);
- отсутствием токсичности в отношении макроорганизма;
- у некоторых пациентов имеется перекрестная аллергия ко всем β -лактамным антибиотикам;
- данные ЛС составляют основу антимикробной химиотерапии и занимают ведущее место в лечении большинства инфекций.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Таблица 37. Классификация пенициллинов

Природные:	
парентеральные	бензилпенициллина К и Na соли (пенициллин) продолгированные формы: бензатин бензилпенициллин (бициллин-1, ретарпен) прокаи бензилпенициллин
пероральные	Феноксиметилпенициллин (пенициллин Фау, оспен)
Полусинтетические:	
« β -лактамазостойчивые» («антистафилококковые»)	оксациллин клоксациллин диклоксациллин флуклоксациллин
«широкого» спектра действия (аминопенициллины)	ампициллин амоксациллин флемоксин солотаб
КАРБОКСИпенициллины	карбенициллин карфенциллин тикарцилин
УРЕИДОпенициллины	пиперациллин азлоциллин мезлоциллин

Бензилпенициллин является первым природным антибиотиком, но, несмотря на прошедшие десятилетия с момента его открытия, продолжает сохранять свое значение в клинической практике.

Спектр активности и показания к применению бензилпенициллина:

- β -гемолитический стрептококк (тонзиллит, скарлатина, рожа);
- Менингококк (менингококковая инфекция);
- Бледная трепонема (сифилис);
- Боррелии (болезнь Лайма);
- Коринобактерии (дифтерия);
- Клостридии (газовая гангрена, столбняк);

Бензилпенициллин может использоваться для лечения бактериального эндокардита, листериоза, лептоспироза, сибирской язвы, актиномикоза.

В настоящее время стафилококки, пневмококки, гонококки, бактероиды имеют приобретенную резистентность к бензилпенициллину.

Пенициллин вводится парентерально (в/в или в/м), т.к. разрушается при приеме внутрь, хорошо распределяется по органам и тканям, создавая там высокие концентрации. Исключение составляют глаза и предстательная железа. Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) проникает только при воспалении мозговых оболочек (менингит) и в спинномозговой жидкости создается достаточная концентрация вещества. Хорошо проникает через плаценту и в грудное молоко, выводится с мочой. Метаболизму в организме практически не подвергается. Требуется частое введение (4-6 раз в сутки), т.к. имеет короткий период полувыведения и относится к группе ЛС с время-зависимой антимикробной активностью. Суточные дозы в зависимости от возбудителя и тяжести заболевания составляют от 4-6 млн ЕД до 24 млн ЕД.

Нежелательные реакции:

- аллергические реакции (сыпь, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок) встречаются до 10% случаев. Риск развития аллергии на пенициллин у лиц, страдающих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, не увеличен, но при их возникновении протекают более тяжело;

- болезненность при в/мышечном введении (возможно развитие инфильтратов);

- нейротоксичность (тремор, судороги) при эндолюмбальном введении;

- нарушение электролитного баланса при введении больших доз солей пенициллина у пациентов с почечной недостаточностью.

Лекарственные взаимодействия:

- с аминогликозидами – синергизм в отношении энтерококков, зеленящих стрептококков;

- с хлорамфениколом, макролидами, тетрациклином - аддитивный эффект (суммирование эффектов) при менингите, пневмонии;

- с сульфаниламидами – антагонизм;

- с пробенецидом – пролонгирование действия пенициллина и удлинение его периода полувыведения;

- с ингибиторами АПФ, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими ЛС – гиперкалиемия (при введении бензилпенициллина калиевой соли).

Пролонгированные формы пенициллина (бензатин бензилпенициллин, прокаи́н бензилпенициллин) являются депо-формами, представляют собой суспензии для в/мышечного введения, медленно всасываются из мест введения, не создают высоких концентраций в плазме крови и не проникают через ГЭБ. Элиминация осуществляется через почки. Терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 12-24 часов при применении прокаина бензилпенициллина, до 3 недель при применении бензатин бензилпенициллина. Показания к назначению ограничиваются лекар-

ственной профилактикой дифтерии, сибирской язвы, круглогодичной профилактикой ревматической лихорадки.

Нежелательные реакции аналогичны бензилпенициллину; также возможна эмболия сосудов легких, головного мозга при попадании суспензии в венозное русло.

Пероральные формы пенициллина (феноксиметилпенициллина) по спектру активности практически не отличаются от пенициллина, более кислотоустойчивы. При приеме внутрь биодоступность составляет около 50%, при этом высоких концентраций в плазме не создается. Применение этих ЛС возможно при нетяжелых стрептококковых инфекциях (фаринготонзиллит, инфекции кожи), для проведения круглогодичной профилактики ревматической лихорадки.

Нежелательными реакциями являются аллергия, диспепсия со стороны ЖКТ.

«Антистафилококковые» формы пенициллина (оксациллин и др.) благодаря наличию боковой ацильной группы устойчивы к действию пенициллиназы (разновидность β-лактамазы), которую продуцируют большинство штаммов золотистого стафилококка (*S. aureus*), но практически не действует на другие, чувствительные к пенициллину, микроорганизмы. Поэтому они могут использоваться при стафилококковых инфекциях при условии микробиологически подтвержденной чувствительности возбудителя к оксациллину. В настоящее время широко распространены штаммы *S. aureus* (т.н. MRSA), устойчивые не только к оксациллину, но и к цефалоспиринам, макролидам, линкозамидам, карбопенемам, фторхинолонам и др. Фактически они являются множественнорезистентными и представляют собой серьезную проблему для клиницистов.

Оксациллин может применяться внутрь и парентерально, несколько хуже пенициллина распространяется по органам и тканям, через ГЭБ не проникает. Подвергается метаболизму в печени, имеет двойной путь выведения (моча, желчь).

Нежелательными реакциями являются аллергия, диспепсия со стороны ЖКТ, гепатотоксичность при назначении больших доз, нейтропения, снижение уровня гемоглобина в крови.

Лекарственные взаимодействия:

- с рифампицином – антагонизм;
- с холестирамином – снижение биодоступности при приеме внутрь.

Аминопенициллины имеют расширенный спектр действия за счет некоторых грам (-) бактерий, но не влияют на возбудителей госпитальных инфекций (синегнойная палочка, клебсиеллы, бактериоды и др.). Разрушаются β-лактамазами.

Ампициллин устойчив к действию желудочного сока, но из-за низкой биодоступности при приеме внутрь (30-40% натощак) применяется редко. По этой же причине часто развивается дисбактериоз кишечника. Через ГЭБ проникает плохо (при менингите проницаемость выше).

Показания к применению:

- Острые инфекции верхних дыхательных путей (острый средний отит, синусит), пневмония (парентерально);
- Инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит). Т.к. штаммы *E. coli* имеют высокий уровень резистентности, ампициллин не рекомендуется использовать для эмпирической терапии;
- Листерийный менингит (парентерально, в/венно);
- Сальмонеллез (среднетяжелые и тяжелые инвазивные формы). Для лечения дизентерии не используется в связи с высокой устойчивостью шигелл.

Нежелательными реакциями являются аллергия, диарея. У 5-10% пациентов, чаще у детей, может возникать «ампициллиновая» сыпь (не связанная с аллергией на пенициллины). Риск ее возникновения выше у лиц с инфекционным мононуклеозом, хроническим лимфолейкозом.

Лекарственные взаимодействия:

- с пероральными контрацептивами – может быть снижение их эффективности за счет нарушения enteroгепатической циркуляции эстрогенов;
- с аллопуринолом -- риск развития «ампициллиновой» сыпи выше;
- с пробенецидом – риск повышения концентрации ампициллина в крови;
- с холестираминном – снижение биодоступности при приеме внутрь.

Амоксициллин является производным ампициллина с улучшенной фармакокинетикой. Отличия от ампициллина:

- высокоактивен в отношении *H. pylori*, пневмококков, энтерококков;
- в клинической практике не используется для лечения сальмонеллеза, т.к. не накапливается в тканях толстого кишечника;
- включен в схемы терапии гастроуденальных язв и хронического гастрита, ассоциированные с *H. pylori*;
- применяется для профилактики и лечения клещевого боррелиоза (Лайм-боррелиоза) у детей до 8 лет;
- может применяется для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей.

Нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия аналогичны ампициллину.

Таблица 38. Различия между ампициллином и амоксициллином

Показатель	Ампициллин	Амоксициллин
Действие на пневмококки	++	+++
Действие на <i>H. pylori</i>	+	+++
Действие на сальмонеллы	++\+++	+++
Действие на шигеллы	+++	+
Путь введения	внутрь, в/м, в/в	внутрь
Биодоступность	30-40%	75-80%, до 90% в форме «солютаб»
Содержание в мокроте	низкое	высокое
Диарея	часто	редко

Карбоксипенициллины. В группу входят карбенициллин, карфециллин и тикарциллин. Ранее в разных классификациях их нередко объединяли вместе с уреидопенициллинами под названием «антисинегнойные». В настоящее время благодаря данным о возросшей устойчивости отдельных штаммов синегнойной палочки к карбоксипенициллинам, последние перестали называть «антисинегнойными», они выделяются в самостоятельный класс, также как и уреидопенициллины.

Кроме того, карбенициллин почти не используется (токсичен для почек, печени, крови), т.к. в аптеках появились более безопасные и значительно более эффективные АБС для лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой.

В настоящее время из этой группы применяется тикарциллин в комбинации с клавулановой кислотой (см. ниже).

Уреидопенициллины обладают достаточно широким спектром действия (приближен к аминопенициллинам), активны против синегнойной палочки, но чувствительны к β-лактамазе. Азлоциллин используются очень редко из-за токсичности.

Пиперациллин в комбинации с тазобактамом сохраняет значение при лечении тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой (см. ниже).

ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Основным механизмом развития резистентности бактерий к β -лактамам антибиотикам является ферментативная инактивация их β -лактамазами. Были получены соединения, похожие на β -лактамы антибиотики, сохраняющие небольшую противомикробную активность и необратимо инактивирующие фермент. К ним относятся клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам, тазобактам. В результате сочетания пенициллинов и ингибиторов β -лактамаз восстанавливается их первичная активность против большинства возбудителей, расширяется спектр действия.

Ампициллин/сульбактам (Уназин) применяют внутрь и парентерально. Соотношение компонентов данного ЛС - 2:1. Биодоступность превышает таковую при приеме эквивалентной дозы обычного ампициллина. Хорошо распределяется по органам и тканям, кроме ЦНС и предстательной железы. Подвергается метаболизму в печени, выводится почками. Применяют при бактериальных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях желчевыводящих путей (холециститы) и мочевыводящих путей, инфекциях кожи, костей, суставов, инфекциях малого таза. Может применяться для периоперационной антибиотикотерапии. Нежелательные реакции аналогичны ампициллину.

Амоксициллин/клавуланат (Аугментин, Амоксиклав) очень широко применяется в клинической практике. Лекарственные формы представлены таблетками (обычные и растворимые, в форме «солютаб»), суспензиями для приема внутрь и растворами для внутривенного введения (приготовление из порошка). Соотношение компонентов - 2:1, 4:1, 8:1, 5:1. Фармакокинетика, фармакодинамика по основным параметрам сходны с ампициллином/сульбактамом. Спектр микробиологической активности аналогичен амоксициллину, кроме того ЛС действует на стафилококки (кроме MRSA), энтерококки, анаэробы, многие грам(-) бактерии: гемофильная палочка, гонококк, менингококк, кампилобактер, кишечная палочка, протей. Синегнойная палочка устойчива к амоксициллину/клавуланату. Показания к применению:

- острый и хронический синусит, отит;
- пневмония внебольничная, обострение хронического бронхита;
- гинекологические инфекции и инфекции МВП;
- лечение и профилактика раневых инфекций;
- холециститы, холангиты, абдоминальные инфекции.

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия см. ампициллин. Кроме того, за счет присутствия клавуланата возможны гепатотоксические реакции. С осторожностью применяют у лиц, получающих непрямые антикоагулянты (риск удлинения протромбинового времени).

Амоксициллин/сульбактам по большинству параметров сходен с предыдущим ЛС, но имеет преимущество при лечении инфекций, вызванных ацинетобактером (возбудитель внутрибольничных инфекций), т.к. сульбактам обладает внутренней антимикробной активностью против *Acinetobacter baumannii*.

Тикарциллин/клавуланат (Тиментин) – комбинированное ЛС в соотношении 30:1. В отличие от ингибиторозащищенных аминопенициллинов действует на нозокомиальные штаммы энтеробактерий и синегнойную палочку, но уступает им в отношении стафилококков, стрептококков. ЛС вводится только внутривенно, относится к числу резервных. Применяют при тяжелых, преимущественно госпитальных, инфекциях: сепсис, пневмония, абсцесс легкого, интраабдоминальные инфекции (перитонит) и др. Нежелательные реакции: аллергия, нейротоксичность (судороги, тремор), гепатотоксичность, тромбоцитопения, гипокалиемия (редко).

Пиперациллин/тазобактам (Тазобид) рассматривается как наиболее мощный ингибиторозащищенный пенициллин. Применяется внутривенно, распределяется по органам и тканям аналогично другим представителям группы, экскреция с мочой и желчью. Показаниями к применению являются тяжелые, нозокомиальные инфекции раз-

личной локализации, вызванные смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой. При назначении высоких доз совместно с антикоагулянтами, НПВС, тромболитическими ЛС повышается риск кровотечения.

В настоящее время ингибиторозащищенные пенициллины широко назначают как в стационарах, так и на амбулаторном этапе. Согласно постановлению МЗ РБ от 5.06.12 № 55 «Об установлении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача», амоксициллин и амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой могут отпускаться без рецепта

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Это наиболее обширный класс АБС. По сравнению с пенициллинами цефалоспорины обладают:

- более широким спектром действия (кроме I поколения);
- более длительным T_{50} ;
- сравнительно большей устойчивостью к бета-лактамазам;
- меньшей способностью вызывать аллергические реакции (перекрестная аллергия цефалоспоринов II-IV поколения с пенициллинами наблюдается у 5-10% пациентов).

На сегодняшний день уже имеются 4 поколения цефалоспоринов (в зависимости от спектра микробиологического действия, Таблица 39), и даже выделено 5-е поколение (цефемы), представленное цефтобипролом (в настоящее время в РБ не зарегистрирован). Первые три поколения имеют формы для внутреннего и парентерального введения, 4-е вводится только в/венно. В ряду от 1-го к 3-му поколению характерна тенденция к расширению спектра действия, а также к повышению активности в отношении грам(-) бактерий и понижению активности против стафилококков.

Таблица 39. Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные			
Цефазолин Цефалотин	Цефуроксим	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон Цефоперазон/сульбактам	Цефепим Цефпиром
Пероральные			
Цефалексин Цефадроксил	Цефуроксим аксетил Цефаклор	Цефиксим Цефтибутен Цефподоксим	

Особенности фармакокинетики цефалоспоринов. Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефаклор). Всасывание некоторых ЛС (цефаклор, цефиксим, цефтибутен) может несколько замедляться при наличии пищи. Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизует с высвобождением активного цефуроксима, причем пища этому способствует (прием данного ЛС осуществляют во время еды).

Цефалоспорины хорошо распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. В желчи максимальную концентрацию создают цефтриаксон и цефоперазон. Способность проходить ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ максимально выражена у цефалоспоринов III (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) и IV поколения (цефепим).

Большинство цефалоспоринов не метаболизируются, кроме цефотаксима, который при биотрансформации дает активный метаболит – дезацетилцефотаксим, также обладающий противомикробной активностью. Экскретируются цефалоспорины почками, создавая высокую концентрацию действующего вещества в моче. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения – почками и печенью. T_{50} у большинства ЛС составляет 1-2 часа. У цефиксима и цефтибутена – 3-4 часа, а цефтриаксон имеет более длительный T_{50} (до 8,5 часов), что даёт основание вводить его 1-2 раз в сутки.

Показания к применению: ЛС 1-го поколения имеют узкий спектр антимикробной активности, действуют на грам(+) кокки (кроме MRSA, энтерококков). На пневмококки оказывают влияние слабее, чем аминопенициллины.

ЛС 2-го поколения демонстрируют активность не только против грам(+), но и в отношении грам(-) возбудителей: действуют на стафилококки, кишечную палочку, гемофильную палочку, протей, клебсиеллу и др. По активности влияния на пневмококков превосходят 1-е поколение.

ЛС 3-го поколения цефалоспоринов более устойчиво к β -лактамазам, спектр действия шире за счет грам(-) бактерий, а некоторые представители (цефтазидим, цефоперазон) активны в отношении синегнойной палочки. На стафилококки действуют слабее.

ЛС 4-го поколения цефалоспоринов обладают высокой активностью к анаэробным бактериям, грам(+) и грам(-) микрофлоре; стабильны к β -лактамазам. По сравнению с цефалоспоринами 3-го поколения более активны в отношении грам(-) микроорганизмов, т.к. обладают повышенной способностью проникать через мембрану возбудителя.

Все лекарственные средства класса цефалоспоринов, включая 3 и 4 поколение, могут быть инактивированы β -лактамазами расширенного спектра действия (БЛРС).

Единственным представителем ингибиторозащищенных цефалоспоринов является цефоперазон/сульбактам. По сравнению с цефоперазоном спектр действия комбинированного ЛС расширен за счет анаэробных микроорганизмов, также он хорошо действует на большинство штаммов энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы. Цефоперазон/сульбактам высокоактивен в отношении *Acinetobacter spp.*

- Цефалоспорины I поколения:

Цефазолин используется для периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии, а также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Цефалексин – при стрептококковом тонзиллофарингите (ЛС II ряда после природных пенициллинов).

- Цефалоспорины II поколения:

Цефутоксим – острый синусит, острый средний отит, внегоспитальная пневмония, внегоспитальные инфекции кожи и мягких тканей, инфекции МВП (пиелонефриты), периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии.

Цефутоксим аксетил, цефаклор - инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции МВП, внебольничные инфекции кожи и мягких тканей; можно использовать для ступенчатой терапии. Цефаклор создает невысокие концентрации в среднем ухе, его не применяют для лечения острого среднего отита.

- Цефалоспорины III поколения:

Цефотаксим, цефтриаксон - тяжелые внебольничные инфекции: инфекции верхних и нижних дыхательных путей; тяжелые формы инфекций МВП; тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов; интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза (в комбинации с антианаэробными ЛС); генерализованный сальмонеллез; менингит; сепсис. Применение цефтриаксона несколько более выгодно с точки зрения фармакоэкономики.

Цефтриаксон не назначают новорожденным (до I месяца жизни), т.к. он имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови и может вытеснять из связи с

альбумином билирубин. Так же его не рекомендуют использовать для лечения инфекций желчевыводящих путей (может выпадать в виде солей желчи).

Цефтазидим, цефеперазон - тяжелые внегоспитальные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P.aeruginosa*; инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита.

Цефоперазон/сульбактам (Стизон) - тяжелые, преимущественно нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными или аэробно-анаэробными микроорганизмами - пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры; интраабдоминальные инфекции, инфекции малого таза; осложненные инфекции МВП; инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; сепсис; инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Цефиксим, цефтибутен - пероральные ЛС, можно использовать для проведения ступенчатой терапии. Назначают при обострении хронического бронхита, синусите, остром среднем отите; инфекциях МВП - пиелонефриты у всех возрастных групп, у беременных. Цефтибутен не назначается при возможной пневмококковой инфекции.

- Цефалоспорины IV поколения:

Цефепим имеет выраженное сродство (аффинитет) к пенициллинсвязывающему белку микроорганизмов, широкий спектр действия, включая штаммы, устойчивые к цефалоспорином 3-го поколения. Применяется по тем же показаниям, что и цефоперазон/сульбактам. Является «резервным» антибиотиком.

Нежелательные эффекты развиваются редко: аллергические реакции, диспепсия, кандидоз, увеличение активности «печеночных» трансаминаз, возможны флебиты при внутривенном введении.

Цефалоспорины, подавляя кишечную микрофлору, препятствуют синтезу витамина К, что может увеличить риск кровотечений при одновременном приеме с лекарственными средствами, снижающими агрегацию тромбоцитов (НПВС и др.) Одновременное применение цефалоспоринов 3 и 4 поколений с «петлевыми» диуретиками и (или) аминогликозидами увеличивает риск развития ототоксичности и нефротоксичности. При одновременном приеме алкоголя или спиртосодержащих ЛС с цефоперазоном возможно развитие дисульфирамоподобной реакции.

КАРБАПЕНЕМЫ

Карбапенемы представлены 4 лекарственными средствами: эртапенем, имипенем, меропенем, дорипенем.

Общие свойства (особенности) карбапенемов:

- устойчивы к БЛРС за счет своеобразного расположения β-лактамного кольца в молекуле антибиотика;
- очень широкий спектр действия, включая возбудителей, резистентных к цефалоспорином III-IV поколения, ингибиторозащищенным пенициллинам; обладают высокой активностью против анаэробной флоры;
- быстрое, интенсивное проникновение через оболочку грам(-) бактерий вследствие малых размеров ЛС;
- на 30-35% снижает высвобождение бактериями эндотоксина, что предупреждает развитие эндотоксического шока. Это происходит вследствие того, что карбапенемы приостанавливают жизнедеятельность микробов (вызывают филаментацию бактерий);
- отсутствие перекрестной резистентности с другими β-лактамными антибиотиками;
- обладают некоторым иммуномодулирующим эффектом;
- имеют выраженный постантибиотический эффект.

Понятие постантибиотический эффект подразумевает под собой подавление роста микроорганизма в течение некоторого времени после снижения концентрации ЛС в

очаге инфекции ниже минимальной подавляющей концентрации. В его основе лежат необратимые изменения в рибосомах бактерий, что приводит к стойкому блоку трансляции. Антибактериальное действие ЛС усиливается и пролонгируется, сохраняясь в течение срока, необходимого для ресинтеза новых функциональных белков микроорганизма. Кроме карбапенемов данным свойством обладают фторхинолоны, макролиды и др.

Карбапенемы разделяют на 2 группы: 1) обладающие ограниченной активностью в отношении *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, их применение предпочтительно при тяжелых внегоспитальных инфекциях (эртапенем);

2) активные против *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, используемые при нозокомиальных инфекциях (имипенем, меропенем, дорипенем).

Карбапенемы вводятся только парентерально, распределяются по всем органам и тканям хорошо, проникают через ГЭБ при воспалении мозговых оболочек. Метаболизму в печени не подвергаются, за исключением эртапенема. Выводятся почками, создавая в моче высокие концентрации активного вещества. Известно, что имипенем инактивируется почечной дегидропептидазой I, поэтому его применяют в сочетании с селективным ингибитором этого фермента циластатиним в соотношении 1:1. Лекарственное средство получило фирменное название Тиенам.

Применяют карбапенемы только при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентной и смешанной микрофлорой, нозокомиальных инфекциях, бактериальном эндокардите, сепсисе. Меропенем назначают также при бактериальном менингите. Карбапенемы являются «стартовыми» антибиотиками для пациентов в тяжелом состоянии, находящихся на лечении в реанимационном отделении. Могут назначаться детям с 3-х месячного возраста, за исключением дорипенема (взрослым старше 18 лет).

Нежелательные эффекты развиваются достаточно часто:

- артериальная гипотония;
- флебиты, локальная болезненность при внутривенном введении;
- аллергические реакции (возможно перекрестная аллергия с пенициллинами);
- нейротоксичность: головная боль, головокружение. При введении имипенема возможны тремор и судороги, т.к. он является конкурентным антагонистом ГАМК в ЦНС. В связи с этим имипенем не назначают при нейроинфекциях (менингит, энцефалит);
- тошнота, рвота при быстром в/венном введении;
- оральная кандидоз;
- псевдомембранозный колит. Характеризуется диареей, ассоциированной с

C.difficile, развивается в результате подавления неспорообразующей анаэробной флоры кишечника и размножения *C.difficile*, продуцирующего энтеротоксина в толстом кишечнике. При этом могут образовываться язвы, вплоть до прободения кишечника и развития перитонита.

МОНОБАКТАМЫ

Единственный представитель группы монобактамов - азтреонам. Он относится к резервным ЛС при лечении инфекций нижних дыхательных путей, малого таза, мочевыводящих путей, сепсиса. Азтреонам высокоэффективен против грам(-) микроорганизмов, в т.ч. и синегнойной палочки. Устойчив ко многим β-лактамазам, кроме БЛРС. Вводится только парентерально. Распределяется по органам и тканям хорошо, проникает через ГЭБ при менингите. Экскреция осуществляется с мочой, на 75% в неизменном виде. Т.к. азтреонам не влияет на грам(+) бактерии, то при лечении тяжелых инфекций необходимо сочетание с АБС, действующими на грам(+) микрофлору и анаэробы (цефалоспорины, линкозамины, гликопептиды, метронидазол).

В данном разделе также рассматриваются ЛС, не являющиеся β-лактамами АБС, но механизм действия которых обусловлен подавлением синтеза бактериальной

стенки путем ингибции сборки и пространственного расположения молекул пептидогликана (гликопептиды) и нарушением молекулярной организации и функции цитоплазматической мембраны (полимиксины).

ГЛИКОПЕПТИДЫ

В настоящее время на рынке представлены 2 ЛС: ванкомицин и тейкоплантин.

Общие свойства (особенности) гликопептидов:

- оказывают более медленное бактерицидное действие, чем β -лактамы АБС;
- высокоактивны в отношении грам(+) кокков (стафилококки, стрептококки, энтерококки), в том числе к наиболее устойчивым штаммам (MRSA, PRSA);
- эффективны в отношении анаэробов.

Гликопептиды не всасываются при приеме внутрь. Хорошо распределяются по всем органам и тканям, при воспалении мозговых оболочек ванкомицин проникает через ГЭБ. Не метаболизируются, экскреция осуществляется с мочой в неизменном виде.

Показания к применению:

- тяжелые инфекции, вызванные полирезистентными грам(+) микроорганизмами;
- тяжелые грамположительные инфекции при аллергии к β -лактамам;
- профилактика послеоперационных инфекций при ортопедических, кардиохирургических или нейрохирургических операциях в лечебных учреждениях с высокой частотой MRSA или при аллергии на β -лактамы;
- ванкомицин назначается перорально при псевдомембранозном колите, вызванном *C. difficile*.

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия:

- флебиты, боль, жжение в месте введения (профилактика флебитов - медленная в/венная инфузия при максимальном разведении);
- ототоксичность (понижение слуха, вестибулярные нарушения) обычно обратимы, чаще наблюдаются у пожилых пациентов или при совместном применении с аминогликозидами, фуросемидом, салицилатами, амфотерицином В, полимиксинами;
- нефротоксичность возможна при длительном лечении гликопептидами, так же при совместном применении с аминогликозидами, петлевыми диуретиками;
- синдром «красной шеи» (гиперемия шеи, груди, гипотония, тошнота). Это анафилактикоидная реакция, вызванная высвобождением гистамина при быстром в/венном введении ванкомицина. Рекомендуют вводить антигистаминные ЛС перед его инфузией;
- при совместном применении дексаметазона и ванкомицина уменьшается проникновение последнего через ГЭБ;
- гематотоксичность и аллергические реакции (редко).

Тейкоплантин имеет некоторые отличия от ванкомицина: активнее в отношении MRSA и энтерококков; более длительный T_{50} , назначается 1 раз в сутки; нежелательные реакции наблюдаются реже; может вводиться внутривенно струйно или в/мышечно, не вызывая при этом болезненности и синдрома «красной шеи»; для лечения инфекций ЦНС не применяют в связи с плохим проникновением через ГЭБ даже при воспалении мозговых оболочек.

ПОЛИМИКСИНЫ

Это циклические полипептиды, обладающие бактерицидным действием и узким спектром активности (энтеробактерии, синегнойная палочка, ацинетобактер, некоторые бактероиды). Полимиксины способны нейтрализовать эндотоксин грамотрицательных бактерий.

Полимиксин В при приеме внутрь не всасывается, при парентеральном введении накапливается в печени, почках, сердце. Через ГЭБ не проходит. Метаболизму не подвергается, в неизменном виде выводится с мочой.

При длительном использовании местных лекарственных форм с полимиксином В возможна его частичная абсорбция из мест введения.

Показания к применению:

- парентерально для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, в т.ч. *P.aeruginosa*, устойчивыми к цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам.

- местно в составе комбинированных лекарственных форм для лечения заболеваний ЛОР-органов (капли «Полидекса», «Анауран», спрей «Полидекса с фенилэфрином»), в офтальмологии (капли и мазь «Макситрол»), вагинита (капсулы вагинальные «Полижинакс»).

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия:

- нефротоксичность проявляется повышением уровня креатинина в крови, а в более тяжелых случаях развивается тубулярный некроз. Риск нефротоксичности повышается при применении высоких доз ЛС, у пациентов с фоновой патологией почек.

- нейротоксичность: парестезии, головокружение.

- нервно-мышечная блокада.

- ототоксичность.

- местнораздражающие и анафилактикоидные реакции.

Полимиксин Е применяют внутрь при кишечных инфекциях (колистина сульфат) и ингаляционно у пациентов с инфекциями дыхательных путей, вызванных синегнойной палочкой, при муковисцидозе (колистиметат натрия).

Полимиксин М назначают местно в виде 2% мази, для лечения инфицированных ран, ожогов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НАРУШАЮЩИХ СИНТЕЗ БЕЛКА МИКРОБНОЙ КЛЕТКИ

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Общие свойства аминогликозидов:

- мощный и быстрый бактерицидный эффект связан с нарушением синтеза белка на рибосомах (30-я субъединица);

- степень бактерицидного действия пропорциональна концентрации АБС в сыворотке крови;

- относятся к классу высокотоксичных АБС, но редко вызывают аллергические реакции;

- синергизм с β -лактамами антибиотиками;

- постантибиотический эффект в отношении грам(-) микроорганизмов;

- не ослабляют антибактериальное действие в условиях высокой микробной обсемененности;

- слабое проникновение в мокроту, ликвор, желчь.

Таблица 40. Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Фармакокинетика аминогликозидов. При энтеральном введении практически не всасываются, вводят парентерально. Могут абсорбироваться из брюшной и плевральной полости, а также с раневой и ожоговой поверхности. Аминогликозиды - гидрофильные соединения, поэтому распределяются в сосудистом русле и внеклеточной жидкости. В тканях почек, моче, средах внутреннего уха концентрации этих антибиотиков превышают сывороточные. Плохо проникают через ГЭБ, в бронхиальный секрет, желчь. Не метаболизируются в печени и в неизменном виде выводятся почками. Уровень экскреции зависит от возраста, функции почек, сопутствующей патологии. Особенности фармакокинетики аминогликозидов учитывают при их дозировании: дозу ЛС рассчитывают на кг массы тела не только детям, но и взрослым; преимущественно вводят внутривенно однократно всю суточную дозу (т.к. это более экономично, удобно и обеспечивает максимально выраженный бактерицидный эффект); при назначении учитывают возраст пациента, наличие ожирения или истощения, функцию почек.

Спектр активности и показания к применению. Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями (семейство *Enterobacteriaceae*, синегнойная палочка, ацинетобактер). Анаэробы устойчивы к аминогликозидам. В сочетании с пенициллинами используют для лечения инфекционного эндокардита (возбудители - энтерококк, зеленящий стрептококк). При тяжелых инфекциях различной локализации (интраабдоминальные, малого таза, сепсис, посттравматический менингит, диабетическая стопа и др.) аминогликозиды II и III поколения комбинируют с другими АБС в зависимости от предполагаемого возбудителя. Не назначают для лечения шигеллеза и сальмонеллеза (плохо проникают внутрь клеток, где локализуются возбудители) и внегоспитальной пневмонии (пневмококки обладают устойчивостью). Стрептомицин, амикацин и канамицин в сочетании с другими ЛС применяют для лечения туберкулеза. Гентамицин и стрептомицин эффективны против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Необходимо учитывать, что в настоящее время многие штаммы госпитальных инфекций приобрели резистентность к гентамицину и другим аминогликозидам II поколения, но сохраняют чувствительность к амикацину.

Неомицин наиболее ототоксичное ЛС, применяется только местно в дерматологии, офтальмологии и ЛОР-практике (входит в состав комбинированных ушных капель «Дексона», «Полидекса»).

Для снижения микробной контаминации по ходу операционного разреза перед операцией на толстом кишечнике вводят канамицин с эритромицином.

Дозирование аминогликозидов: стрептомицин, амикацин - 10-15 мг/кг/сут; гентамицин, тобрамицин - 3-5 мг/кг/сутки; нетилмицин - 6-8 мг/кг/сутки.

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия.

- Ототоксичность вследствие поражения VII пары черепных нервов встречается с частотой до 25%. Вестибулотоксичность сопровождается тошнотой, рвотой, головной болью, головокружением, потерей равновесия. Нарушение слуха может быть различной степени вплоть до полной глухоты.

- Нефротоксичность (частота 8-26%) связана с поражением проксимальных почечных канальцев и формированием неолитоурической почечной недостаточности.

Для уменьшения риска этих осложнений необходимо учитывать особенности пациента (пожилой возраст, заболевания почек, гипотензия, анемия и др.), не превышать максимальные суточные дозы и длительность терапии (7-10 дней), не назначать два аминогликозида одновременно, в процессе лечения контролировать слух и функцию почек. Одновременное назначение с ванкомицином, полимиксином, амфотерицином В, петлевыми диуретиками усиливает риск ото- и нефротоксичности.

- Нервно-мышечная блокада - редкое, но потенциально опасное осложнение, связано с нарушением проведения импульсов в нервно-мышечных синапсах (аминогликозиды тормозят выделение ацетилхолина и ионов кальция из пресинаптических

окончаний). Наиболее тяжелое проявление – паралич дыхательной мускулатуры. Риск развития нервно-мышечной блокады выше при внутримышечном введении аминогликозидов, при одновременном назначении опиоидных анальгетиков, недеполяризующих миорелаксантов, средств для наркоза, сульфата магния.

Аминогликозиды обладают синергизмом с пенициллинами, цефалоспоринами. При смешивании в одном шприце с β -лактаминами антибиотиками наступает их фармацевтическая несовместимость. НПВС замедляют экскрецию аминогликозидов и способствуют их кумуляции.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Общие свойства и особенности группы тетрациклинов:

- оказывают бактериостатическое действие, нарушая взаимосвязь транспортной и информационной РНК, необходимых для синтеза белка в микробной клетке (в высоких концентрациях – и в клетках человека);

- обладая широким спектром активности (грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки, внутриклеточные возбудители, анаэробы, бактероиды, простейшие), тетрациклины практически утратили свое значение в качестве антибиотиков для лечения инфекционной патологии в связи с резистентностью многих клинически значимых микроорганизмов. Применяют тетрациклины ограниченно, по ряду специфических показаний;

- имеют многочисленные нежелательные реакции;

- противопоказаны беременным женщинам и при кормлении грудью, детям до 8 лет.

Классификация тетрациклинов.

Природные: тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин.

Полусинтетические: доксициклин (юнидокс соли tabs, вибрамицин), метациклин, миноциклин, морфоциклин.

Фармакокинетика. ЛС группы тетрациклинов распределяются по органам и тканям достаточно хорошо, высокие концентрации создаются в мокроте, придаточных пазухах носа, периодонтальной ткани, желчи. В ЦНС практически не проникают. Накапливаются в участках формирования костной и зубной ткани.

Таблица 41. Различия фармакокинетики тетрациклина и доксициклина

Показатель	Тетрациклин	Доксициклин
Биодоступность при приеме внутрь	60-80%	90-100%
Влияние пищи на биодоступность	снижение в 2 раза	не изменяется
Связь с белками плазмы	20-65%	80-95%
Метаболизм в печени	незначительно	до 50%
Экскреция	почки	почка (до 80%), почки
Возможность применения при почечной недостаточности	нет	да
T-50	8 часов	16-24 часа
Кратность приема	4 раза в сутки	1 раз в сутки

Показания к применению тетрациклина:

- эрадикация *H. pylori* (входит в состав резервной 4-компонентной схемы) при язве желудка и 12-перстной кишки;

- угревая сыпь, розовые угри (активен в отношении *P. acnes*);

- бактериальные инфекции глаз (местно в виде мази).

Улучшенная фармакокинетика доксициклина позволяет его применять по более широким показаниям:

- хламидийные и микоплазменные инфекции (уретрит, простатит, пневмония);

- риккетсиозы (сыпной тиф);
- боррелиозы (профилактика Лайм-боррелиоза после укуса клещей и лечение болезни Лайма);
- зоонозы (чума, туляремия, бруцеллез, сибирская язва, лептоспироз) и холера;
- угревая сыпь;
- раневые инфекции после укусов животных и болезнь кошачьей царапины;
- для профилактики тропической малярии.

Нежелательные эффекты чаще встречаются при применении природных тетрациклинов. Доксидиклин переносится лучше.

- Со стороны ЖКТ: глоссит, тошнота, рвота, боли в животе. При приеме капсул может возникнуть эзофагит, эрозии пищевода. Повторное введение тетрациклинов приводит к его накоплению в слизистой оболочке кишечника, нарушая в ней синтез белков и ферментов, что может вызвать снижение процесса всасывания. У пациентов с нарушением функции почек нередко отмечается гепатотоксичность разной степени выраженности (вплоть до развития некроза печени).

- Со стороны ЦНС: вестибулярные нарушения с тошнотой, головокружением, атаксией. Повышение внутричерепного давления при длительном приеме ЛС (синдром псевдоопухоли мозга) сопровождается сильной головной болью, нарушением функции конечностей.

- Костная ткань: замедление линейного роста костей у детей, дефекты эмали, дисколорация зубов (серо-коричневое окрашивание) связаны с образованием комплексных соединений ЛС с ионами кальция.

- Фотосенсибилизация: тетрациклины повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам, что приводит к солнечным ожогам.

- Флебиты при внутривенном введении, аллергические реакции, цитопении (редко).

- Суперинфекция: кандидоз оральный, вагинальный, кишечный (чаще, чем при использовании пенициллинов), псевдомембранозный колит.

- При длительном хранении тетрациклинов происходят их химические изменения, они становятся нефротоксическими ядами, вызывая тяжелые повреждения канальцев почек. Особое внимание следует уделять срокам годности ЛС!

- Тетрациклины обладают тератогенностью.

Лекарственные взаимодействия. Антагонизм ЛС, ЛС железа, цинка, меди, а также молочные продукты образуют с тетрациклином неактивные хелаты, что нарушает всасывание АБС. Совместный прием с ретинолом (витамин А) увеличивает риск развития синдрома псевдоопухоли мозга. Не целесообразна комбинация с пероральными противодиабетическими ЛС (усиление гипогликемии), непрямыми антикоагулянтами (увеличивается риск кровотечений), левометицином и эритромицином (большая опасность гепатотоксического действия ЛС), дигоксином (усиление его действия), пероральными контрацептивами (нарушение энтерогепатической циркуляции эстрогенов и снижение их эффективности). Тетрациклины проявляют фармацевтическую несовместимость с гепарином, барбитуратами, глюкокортикоидами, пенициллинами, аминогликозидами (образуют осадок при смешивании в одном шприце).

МАКРОЛИДЫ

Общими свойствами макролидов являются:

- механизм действия - нарушение синтеза белка на рибосомах (основная мишень – 50-я субъединица);
- преимущественно бактериостатическое действие, в высоких концентрациях – бактерицидное (в отношении β-гемолитического стрептококка группы А, пневмококка);

- способность создавать высокие концентрации активного вещества в тканях (в 5-10-100 раз выше, чем в плазме);
- низкая токсичность;
- отсутствие перекрестных аллергических реакций с β -лактамами антибиотиками;
- метаболизируются в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450; некоторые макролиды являются ингибиторами этих ферментов, что может быть причиной ряда отрицательных взаимодействий ЛС;
- обладают значимыми неантибактериальными свойствами: уменьшают продукцию макрофагами интерлейкина 1, ФНО, оказывают прямое стимулирующее действие на состояние нейтрофилов и др. (проявляется противовоспалительным, иммуномодулирующим, мукорегулирующим эффектами); Есть данные об активации макролидами гипоталамо-гипофизорно-надпочечниковой системы;
- обладают постантибиотическим эффектом.

Таблица 42. Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Джозамицин Мидекамицин Спирамицин
Полусинтетические		
Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

На 14- 15- и 16-членные макролиды подразделяются в зависимости от числа атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце. Этим определяются некоторые фармакокинетические свойства ЛС, характер лекарственного взаимодействия, особенности развития вторичной резистентности микроорганизмов.

Особенности фармакокинетики макролидов. Биодоступность макролидов при приеме внутрь варьирует в пределах 35-55% и зависит от моторики ЖКТ. Под действием соляной кислоты инактивируется эритромицин, остальные макролиды кислотоустойчивые. Пища в разной степени влияет на биодоступность, в наибольшей степени – на всасывание эритромицина, в меньшей степени - рокситромицина, азитромицина и мидекамицина; биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина практически не изменяется. Связь с белками плазмы крови составляет от 40 до 90%. В тканях организма распределяются хорошо, через ГЭБ практически не проходят. Отличительной особенностью макролидов является способность проникать внутрь клеток, включая макрофаги, нейтрофилы. Установлено, что фагоциты могут выполнять транспортные функции по доставке макролидов к очагу инфекции, тем самым создавая значительно более высокие концентрации антибиотика в воспаленной ткани. Элиминация осуществляется преимущественно путем биотрансформации в печени и/или выделения с желчью в кишечник (рокситромицин и спирамицин практически не метаболизируются). Кларитромицин подвергается пренепочечному метаболизму, в процессе которого образуется микробиологически активный 14-гидроксикларитромицин. Макролиды подавляют активность изоферментов цитохрома Р-450 и в результате совместного применения с лекарственными средствами, метаболизирующихся в печени, могут наблюдаться токсические эффекты. По степени такой ингибиции макролиды располагаются так: эритромицин → кларитромицин → рокситромицин → азитромицин → мидекамицин → джозамицин → спирамицин в убывающем порядке.

С мочой выводится небольшой процент принятой дозы антибиотиков (5-15%); больше других с мочой выводится кларитромицин (20-40% принятой дозы). Период по-

луыведения у разных макролидов не одинаков и варьирует от 1,5 ч у эритромицина до 50-68 ч у азитромицина.

Спектр активности и показания к применению.

Макролиды действуют на грам(+)кокки: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (кроме MRSA); на внутриклеточные микроорганизмы: микоплазмы, хламидии, легионеллы и уреаллазмы; на грам(-) и грам(+)бактерии: листерии, спирохеты, возбудителей коклюша, дифтерии; на некоторые анаэробы, микобактерии и простейших. Отмечается рост резистентности вышеуказанных возбудителей к макролидам, однако пока сохраняется достаточно высокая чувствительность их к 16-членным представителям. Выяснены два механизма развития устойчивости: модификация мишени действия в бактериальной клетке и активное выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки.

Природную устойчивость ко всем макролидам имеют микроорганизмы семейства *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, некоторые бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

В отношении *T. gondii* активны азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, спирамицин. Кларитромицин превосходит все другие макролиды в действии против *H. pylori*. При инфекциях, вызванных *H. influenzae*, применяют кларитромицин, азитромицин (максимальная активность). Джозамицин и спирамицин действует на ряд стафилококков и пневмококков, резистентных к 14-и 15-членным макролидам. Азитромицин эффективен против шигелл, кишечной палочки, некоторых штаммов сальмонелл.

Эритромицин и рокситромицин применяют при:

- внебольничной пневмонии (включая атипичную);
- стрептококковом тонзиллофарингите (ангине) при аллергии на β-лактамы;
- урогенитальных инфекциях, вызванных микоплазмами, хламидиями; сифилисе;
- в комплексной терапии дифтерии, коклюша;
- тяжелой угревой сыпи;
- инфекциях кожи, мягких тканей (пиодермия, фурункулез, лимфаденит).

Эритромицин в сочетании с канамицином применяют с целью деконтаминации кишечника перед операцией на толстой кишке.

Кларитромицин (кларид, фромилд), азитромицин (сумамед, зетамакс ретард), джозамицин (вильпрафен), мидекамицин (макропен) и спирамицин (ровамицин) назначают для лечения:

- инфекций верхних дыхательных путей (острый средний отит, острый синусит, ангина);
- инфекций нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- урогенитальных инфекций, вызванных микоплазмами, хламидиями; сифилиса;
- тяжелой угревой сыпи;
- коклюша;
- инфекций кожи, мягких тканей;

Азитромицин иногда используют в терапии шигеллеза у детей и атипичных микобактериозов при ВИЧ-инфекции. Кларитромицин входит в схемы эрадикации *H. pylori* при язве желудка и 12-перстной кишки (в сочетании с амоксициллином и ингибитором протонной помпы). Спирамицин эффективен при лечении токсоплазмоза.

При беременности безопасно назначать азитромицин, спирамицин, джозамицин. Кларитромицин не применяют у детей до 6 месяцев.

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия. Макролиды – нетоксичные ЛС, но все же при приеме внутрь могут вызывать тошноту, рвоту, диарею. Диспепсия чаще встречается у детей и молодых людей, дозозависима и обусловлена стимуляцией рецепторов, чувствительных к мотилину. Встречается у 20-30% пациентов, принимающих эритромицин. При использовании других макролидов – не более 10%. Внут-

ривенное введение опасно развитием тромбозов. Аллергические реакции возникают очень редко. Эритромицин при внутривенном введении может оказывать кардиотоксическое действие, возникает тахикардия или брадикардия, гипотензия. Кларитромицин вызывает боли в животе, изменение вкуса, головные боли, повышение активности печеночных трансаминаз.

В основе клинически значимых лекарственных взаимодействий данной группы антибиотиков лежит ингибирование ими цитохрома Р450 в печени. Выше представлен перечень макролидов, где они расположены в убывающем порядке по степени влияния на эти изоферменты. Поэтому чаще всего неблагоприятные взаимодействия лекарств наблюдаются при их совместном приеме с эритромицином, а у спирамицина они практически не встречаются.

- Противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), ксантины (аминофиллин, теofilлин, кофеин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол) - увеличение концентрации в крови и повышение их токсичности.

- Блокаторы Н1-рецепторов (астемизол, терфенадин), дигоксин, шизаприд – повышение риска кардиотоксического действия (увеличение интервала Q-T, аритмия).

- Статины (ловастатин, симвастатин) – возрастает риск рабдомиолиза.

- Антиаритмические ЛС (дигоксин) – усиление его действия.

- Непрямые антикоагулянты (варфарин) – риск кровотечений выше.

- Циклоспорин - увеличение концентрации в крови и повышение риска его нефротоксичности.

- Алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин) – ишемия конечностей, эрготизм с периферическим некрозом.

- При приеме рифампицина или рифабутина с кларитромицином уменьшается концентрация последнего в сыворотке крови.

При одновременном назначении макролидов с данными ЛС может потребоваться мониторинг концентраций и коррекция режима их дозирования.

Комбинация кларитромицина с омепразолом сопровождается повышением концентраций обоих ЛС в крови, что благоприятно для эрадикации *H. pylori*.

ЛИНКОЗАМИДЫ

В группу входят линкомицин и клиндамицин (полусинтетическое производное линкомицина).

Общие свойства линкозамидов:

- преимущественно бактериостатическое действие, обусловленное нарушением синтеза белка (в высоких концентрациях могут проявлять бактерицидный эффект);

- узкий спектр действия: стафилококки (включая некоторые штаммы MRSA), стрептококки, анаэробы;

- отсутствие перекрестной аллергии с β-лактамами АМС;

- перекрестная устойчивость микрофлоры к обоим ЛС, возможна перекрестная резистентность к макролидам.

Особенности фармакокинетики линкозамидов. Биодоступность при приеме внутрь линкомицина составляет 30% (после еды 5%), клиндамицина - до 90% вне зависимости от приема пищи. Распределяется по тканям хорошо, высокие концентрации создаются в желчи, мокроте, плевральной жидкости, накапливается в костях и суставах. Через ГЭБ проникает плохо. Лимфоциты и макрофаги могут «транспортировать» на себе линкозамиды, что является фактором избирательного накопления антибиотиков в очаге воспаления. Подвергаются метаболизму в печени, экскреция осуществляется через ЖКТ. Период полувыведения у линкомицина составляет 4-6 часов, у клиндамицина 2-3 часа.

Линкозамиды противопоказаны беременным и кормящим женщинам, пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, а также лицам, имеющим в анамнезе заболевания ЖКТ, ассоциированные с применением антибиотиков.

Спектр активности и показания к применению. Линкозамиды – антибиотики узкого спектра действия (см. выше общие свойства группы). Клиндамицин более активен в отношении анаэробов, стафилококков, в высоких дозах действует на некоторых простейших (токсоплазмы, пневмоцисты, *Pl. falciparum*), поэтому применяется по более широким показаниям.

Линкозамиды являются альтернативными (!) ЛС при лечении следующих заболеваний:

- стрептококковый тонзиллофарингит (при аллергии на β -лактамы антибиотики);
- аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры (этиологическим фактором могут быть анаэробы);
- инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит);
- гнойные инфекции кожи и мягких тканей (флегмона, абсцесс, инфицированные раны и др.);
- инфекции тазовых органов и внутрибрюшные инфекции (перитонит, абсцесс, сальпингит и др.) в составе комбинированной терапии.

Клиндамицин можно применять при тяжелой угревой сыпи (местно, в виде геля), для лечения бактериального вагиноза (местно, вагинальный крем), в комплексной терапии тропической малярии (в сочетании с хинином) и токсоплазмоза (в сочетании с пириметамином).

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия.

- Боли в животе, тошнота, рвота. Относительно других антибиотиков чаще вызывает

C. difficile - ассоциированную диарею (псевдомембранозный колит).

- Гематотоксичность – нейтропения, тромбоцитопения.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы - снижение АД вплоть до коллапса (при быстром в/венном введении).
- Аллергические реакции (редко).

Совместное назначение с макролидами или хлорамфениколом приводит к ослаблению действия линкозамидов. Адсорбирующие противодиарейные ЛС могут уменьшать всасывание линкозамидов. Применение этой группы антибиотиков с наркотическими анальгетиками, миорелаксантами, средствами для наркоза усиливает нервно-мышечную блокаду, повышает риск угнетения и остановки дыхания.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Это природный антибиотик широкого спектра, механизм действия которого связан с нарушением синтеза белка на рибосомах. Микробиологическая активность: гемофильная палочка, энтеробактерии, менингококки, гонококки, пневмококки, некоторые штаммы стафилококков, бледная трепонема и ряд других возбудителей. Но клиническое применение хлорамфеникола ограничивается тяжелыми нежелательными реакциями со стороны кровяной системы.

Фармакокинетика. Биодоступность 70-80%, пища на всасывание влияния не оказывает. Проникает во все органы и ткани, в том числе головной мозг. Подвергается метаболизму в печени, экскреция осуществляется с мочой. У пациентов с печеночной недостаточностью биотрансформация хлорамфеникола замедляется, возможна кумуляция и усиление его токсических эффектов.

Показания к применению (во всех ситуациях хлорамфеникол будет являться антибиотиком резерва):

- брюшной тиф;

- сальмонеллез (генерализованные формы);
 - сыпной тиф;
 - бактериальный менингит и абсцесс мозга;
 - интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза.
- Нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия.

• Гематотоксичность: 1) обратимая, дозозависимая проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией. Обусловлена угнетением синтеза белка в клетках костного мозга. 2) необратимая, дозозависимая проявляется аплазией костного мозга с почти 100% летальным исходом. У лиц с генетической предрасположенностью метаболиты хлорамфеникола оказывают цитотоксическое действие, которое может развиваться даже через 2 месяца после отмены ЛС.

- Гепатотоксичность.
- Боли в животе, тошнота, рвота, стоматит, глоссит.
- Нейротоксичность: головные боли, периферические полинейропатии, поражение зрительного нерва.
- «Серый синдром» новорожденных. Вследствие незрелости ферментных систем печени у новорожденных метаболизм хлорамфеникола снижен, происходит его накопление в организме, угнетение тканевого дыхания в миокардиоцитах, снижение сократимости миокарда. Высокая летальность (до 40%) обусловлена тяжелым дыхательным расстройством, ацидозом, коллапсом, гипотермией.

Хлорамфеникол не сочетают с марколидами и линкозамидами вследствие антагонизма. Индукторы цитохрома P450 уменьшают его концентрацию в плазме крови. Совместный прием хлорамфеникола с препаратами железа, фолиевой кислотой, витамином B₁₂ уменьшает их стимулирующее действие на гемопоэз. Сочетание с цитостатиками, циметидином повышает риск развития апластической анемии.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Это сравнительно новый класс синтетических антимикробных ЛС. Единственный представитель этой группы – линезолид (зивоке). Обладает узким спектром действия с преимущественно бактериостатическим действием, связанным с нарушением синтеза белка. Активен в отношении стафилококков (включая MRSA), стрептококков, энтерококков, в т.ч. штаммов, резистентных к ванкомицину. Проявляет умеренную активность к гонококкам, гемофильной палочке, легионеллам, анаэробам.

Энтерококки обладают природной устойчивостью к аминогликозидам, к большинству β-лактамовых антибиотиков и низкой чувствительностью к фторхинолонам. И среди стафилококков все чаще встречается резистентность, прежде всего к β-лактамам антибиотикам, связанная с появлением новой низкоаффинной мишени – ПСБ_{2a} (феномен метициллинрезистентности), что ведет к ассоциированной устойчивости к антибиотикам большинства других групп. Против устойчивых штаммов используются гликопептидные антибиотики (ванкомицин и тейкопланин), но и к ним начала формироваться резистентность. Линезолид тормозит синтез белка на одном из самых ранних этапов – связывании N-формилметионил-тРНК с бактериальной рибосомой, что отличается от механизма действия других бактериостатических антибиотиков (макролиды, тетрациклины, линкозамиды, аминогликозиды). В связи с этим у линезолида отсутствует перекрестная устойчивость.

Биодоступность при приеме внутрь 100% и не зависит от приема пищи. Практически во всех тканях создает высокие концентрации. Метаболизм в печени протекает без участия цитохрома P450. Экскреция с мочой.

Показания к применению:

- Инфекции, вызванные ванкомицинустойчивыми энтерококками.

- Нозокомиальные пневмонии, вызванные MRSA и метициллин-чувствительными *S. aureus*.

- Осложненные и неосложненные инфекции мягких тканей, вызванных *S. aureus*, *S. pyogenes*.

Пероральные и в/венные лекарственные формы позволяют использовать антибиотик для проведения ступенчатой терапии.

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия. Линезолид переносится хорошо. Редко возникают диспепсия, головные боли, транзиторное повышение активности трансаминаз, возможна обратимая гематотоксичность. Линезолид – слабый ингибитор MAO, при сочетании ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин) возникает риск развития серотонинового синдрома при совместном применении с допамином, псевдоэфедрином возможно усиление их пресорного действия.

Беременным женщинам назначают только в тех случаях, если предполагаемая польза лечения для матери превосходит потенциальный риск для плода.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НАРУШАЮЩИХ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В МИКРОБНОЙ КЛЕТКЕ

ХИНОЛОНЫ И ФТОРХИНОЛОНЫ

I поколение данной группы АМС представлено нефторированными хинолонами, в настоящее время применяется только налидиксовая кислота. Имеет очень узкий спектр микробной чувствительности (кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, протей, клебсиеллы), высокие концентрации создает только в моче, резистентность возбудителей развивается очень быстро, имеет большее число нежелательных реакций по сравнению с фторхинолонами. Противопоказано беременным. Может применяться как резервное средство при инфекциях мочевыводящих путей (циститы).

По сравнению с предыдущим поколением, представители фторхинолонов имеют ряд существенных отличительных особенностей:

- гораздо более широкий микробиологический спектр;
- высокая активность и хорошая переносимость;
- улучшенная фармакокинетика, обладают выраженным постантибиотическим эффектом;
- сохраняют устойчивость к продуктам распада в очаге воспаления;
- существуют формы для приема внутрь и парентерального введения (ступенчатая АБТ).

Таблица 43. Классификация фторхинолонов

II поколение - «граммотрицательные»	III поколение - «респираторные»	IV поколение - «респираторные» + «антианаэробные»
Ципрофлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Спарфлоксацин Левифлоксацин	Моксифлоксацин Гемифлоксацин

Механизм действия: проникают через внешнюю мембрану бактерий через порыны, угнетают активность топоизомераз (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV), что нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибируют синтез ДНК и процесс ре-

пликации бактериальной клетки. Сродство хинолонов к мишеням действия в 1000 раз выше, чем к соответствующим ферментам эукариотических клеток, что обеспечивает их специфичность. Ингибирование двух жизненно важных ферментов микроорганизмов приводит к быстрому бактерицидному эффекту, но при увеличении концентрации ЛС бактерицидный эффект снижается, вероятно из-за подавления синтеза РНК. Первичной мишенью у грам(-) микробов является ДНК-гираза, тогда как у грам(+) возбудителей фторхинолоны в большинстве случаев блокируют топоизомеразу IV.

Фармакокинетика фторхинолонов. ЛС имеют высокую биодоступность при приеме внутрь (70-98%), пища не оказывает на этот процесс существенного влияния. Хорошо распределяются по различным органам и тканям, создают высокие внутриклеточные концентрации. Проникая в лимфоциты и моноциты, фторхинолоны усиливают их фагоцитарную активность.

Незначительно метаболизируются в печени; исключением является пefлоксацин, который полностью подвергается биотрансформации с образованием активного вещества – норфлоксацина. Экскреция осуществляется почками и частично желчью (норфлоксацина до 40%). При нарушении выделительной функции почек элиминация фторхинолонов замедляется.

Вся группа ЛС имеет длительный T50, что дает возможность назначать их 1-2 раза в день.

Спектр активности и показания к применению.

II поколение фторхинолонов высокоэффективно в отношении большинства грам(-) бактерий кишечной группы, действуют на синегнойную палочку. Ципрофлоксацин и офлоксацин влияют на *M. tuberculosis*. Чувствительны к фторхинолонам менингококки, гонококки, стафилококки, коринобактерии, гемофильная палочка; несколько меньшую активность ЛС проявляют в отношении пневмококков, энтерококков, хламидий, микоплазм; на спирохеты и анаэробы не действуют. Ципрофлоксацин и офлоксацин (тарвид) назначают при обострении хронического бронхита, нозокомиальной пневмонии (ципрофлоксацин превосходит другие фторхинолоны в отношении *P. aeruginosa*, а офлоксацин проявляет несколько большую активность к хламидиям, пневмококкам), кишечных инфекциях и инфекциях МВП. В комбинации с другими антимикробными ЛС применяют в терапии тяжелых интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи, мягких тканей, костей, инфекций органов малого таза, при сепсисе, бактериальном менингите. Являются противотуберкулезными средствами II ряда (лечение лекарственноустойчивой формы туберкулеза). Норфлоксацин создает высокие концентрации только в мочеполовых путях и ЖКТ, его применяют для лечения инфекций данной локализации. Пefлоксацин (абактал) можно назначать по тем же показаниям, что и ципрофлоксацин, за исключением туберкулеза.

Ципрофлоксацин и ломефлоксацин имеют форму выпуска глазные капли, их с успехом применяют в офтальмологии.

III поколение называют «респираторным», т.к. ЛС обладают высокой активностью в отношении пневмококков, микоплазм, хламидий, сохраняя при этом действие на грам(-) бактерии. Устойчивости к данным возбудителям не отмечено. Левофлоксацин (таваник) широко используют для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей (синуситы, отиты, внегоспитальная пневмония, обострение хронического бронхита), инфекций МВП и урогенитальном хламидиозе. В режиме монотерапии левофлоксацин не уступает либо превышает по эффективности комбинации β-лактамов антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) с макролидами при внегоспитальных пневмониях любой тяжести.

Спарфлоксацин имеет аналогичные показания к применению, но хуже переносится, имеет лекарственную форму только для приема внутрь.

Левофлоксацин входит в одну их схем эрадикации *H. pylori* при язве желудка и 12-перстной кишки (2-я линия).

IV поколение фторхинолонов превосходит предыдущие ЛС по действию на пневмококки, хламидии, микоплазмы, а так же активны в отношении анаэробов («респираторные» + «антианаэробные»). Уступают средствам II поколения по влиянию на энтеробактерии и синегнойную палочку. Частота развития устойчивости бактерий к моксифлоксацину низкая, формируется медленно в результате ряда последовательных мутаций. Перекрестная резистентность между другими АБС (β-лактамами антибиотиками, аминогликозидами, макролидами, тетрациклинами) и моксифлоксацином отсутствует. Моксифлоксацин (авелокс) и гемифлоксацин назначают для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, инфекций кожи, мягких тканей.

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия. Фторхинолоны противопоказаны беременным и кормящим женщинам, детям до 18 лет из-за торможения развития хрящевой ткани (на основании экспериментальных исследований на неполовозрелых животных). Эпилепсия и псевдомембранозный колит в анамнезе исключают применение у этих пациентов левофлоксацина.

Частота развития побочных эффектов при монотерапии фторхинолонами не превышает 7%. Возможны тошнота, рвота, диарея, гипо- или гипергликемия у больных сахарным диабетом, кристаллурия. Аллергические реакции (сыпь, зуд) встречаются редко; возможна фотосенсибилизация. Со стороны опорно-двигательного аппарата: мышечная и суставная боль, поражение сухожилий, чаще ахиллова (двусторонний тендинит развивается не позднее 48 часов от начала лечения). Кардиотоксичность (гипотония, тахикардия, удлинение интервала QT на ЭКГ, провоцирующее развитие желудочковых аритмий) более характерна для фторхинолонов III и IV поколений, поэтому их не назначают пациентам с уже имеющимися изменениями на кардиограмме, при гипокалиемии, на фоне приема антиаритмических ЛС класса IA (прокаинамид) или III (амиодарон). Так же могут наблюдаться головные боли, головокружение, нарушения сна, очень редко - судороги (содержащийся в хинолонах фтор может связывать ГАМК и способен провоцировать судорожный синдром при наличии факторов риска).

- Совместный прием фторхинолонов с антацидами, препаратами железа, висмута, цинка снижают их биодоступность вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов.

- Ципрофлоксацин и норфлоксацин являются ингибиторами цитохрома P450, угнетают метаболизм теофиллина, непрямых антикоагулянтов, что повышает их концентрацию в крови и риск токсичности.

- Сочетания фторхинолонов с НПВС, теофиллином, производными нитроимидазолов увеличивают риск возбуждения ЦНС и развития судорог.

- При сочетании с глюкокортикоидами повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

- Нефротоксичность чаще развивается при одновременном применении ципрофлоксацина с диакарбом, бикарбонатом натрия (происходит ощелачивание мочи и кристаллурия).

- Сочетание с противоритмическими ЛС, удлиняющими интервал QT, повышает риск сердечных аритмий.

- Фенитоин – уменьшение концентрации фенитоина в сыворотке крови, циклоспорин – увеличение его в крови (может потребоваться коррекция дозы).

- Инсулин, пероральные противодиабетические средства увеличивают вероятность гипогликемий.

НИТРОИМИДАЗОЛЫ

Нитроимидазолы – синтетические АБС с высокой активностью в отношении неспорообразующих анаэробов и возбудителей протозойных инфекций (простейших).

Представители: метронидазол, тинидазол, орнидазол, тенонитрозол, ниморазол, секнидазол.

Особенности механизма действия: обладают бактерицидным эффектом в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы нитроимидазолов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют процесс клеточного дыхания, оказывают прямой цитотоксический эффект.

Нитроимидазолы не действуют на подавляющее большинство аэробных бактерий; сохраняют эффективность при лечении заболеваний, вызванных *H. pylori* (начали появляться резистентные штаммы) и *G. vaginalis*. Обладают сходными микробиологическими характеристиками и фармакокинетическими параметрами. Биодоступность при приеме внутрь порядка 80% и не зависит от приема пищи. При назначении интравагинальных форм до 30% ЛС могут подвергаться абсорбции. Распределение по всем тканям хорошее, проникают через ГЭБ, создавая высокие концентрации в ликворе. Метаболизируются в печени, экскреция преимущественно с мочой (до 80%), частично через ЖКТ. Различаются нитроимидазолы по длительности действия и, соответственно, по режимам дозирования (метронидазол имеет T50 6-8 часов и назначается, как правило, 3 раза в день; у орнидазола T50 12-14 часов).

Показания к применению метронидазола (трихопола) и тинидазола:

- анаэробные инфекции различной локализации: нижних дыхательных путей (аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого); ЦНС (менингит, абсцессы мозга); интраабдоминальные, тазовые, инфекции полости рта. Часто комбинируют с другими АБС при лечении тяжелых смешанных инфекций.

- амёбная дизентерия, лямблиоз.

- трихомонадный уретрит и вагинит; бактериальный вагиноз, вызванный *G. Vaginalis*.

- псевдомембранозный колит.

- входит в схемы эрадикация *H. pylori*.

- розовые угри (применяют метронидазол местно, внутрь).

Орнидазол и ниморазол используют в лечении только протозойных инфекций.

Нитроимидазолы противопоказаны в I триместре беременности, при кормлении грудью, пациентам с органическими заболеваниями ЦНС, гематологическими заболеваниями, при нарушениях функции печени.

Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия.

Метронидазол и другие представители группы (кроме орнидазола) нарушают метаболизм алкоголя, блокируя альдегиддегидрогеназу и вызывая дисульфирамоподобную реакцию различной степени тяжести (головные боли, затрудненное дыхание, снижение АД, психомоторное возбуждение). Алкоголь нельзя употреблять в период лечения этими антибиотиками и в течение 48 часов после их отмены.

Нитроимидазолы могут вызывать диспептические явления (тошнота, анорексия, металлический привкус во рту), обладают гематотоксичностью (лейкопения) и нефротоксичностью (головная боль, тремор, судороги). При внутривенном введении возможны флебиты. Аллергические реакции возникают редко.

- Циметидин является ингибитором ферментов цитохром P450, повышает концентрацию и активность нитроимидазолов.
- Фенобарбитал - мощный индуктор ферментов цитохром P450, активность метронидазола снижается.
- При применении с непрямыми антикоагулянтами их эффект может усиливаться (риск кровотечений).
- Лансопрозол в комбинации с метронидазолом вызывает глоссит, стоматит.
- Спиртосодержащие ЛС провоцируют развитие дисульфирамоподобной реакции.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Представляют собой старейший класс антимикробных ЛС.

Общие свойства сульфаниламидов:

- по своей активности значительно уступают современным антибиотикам;
- энтерококки, синегнойная палочка и анаэробы обладают природной устойчивостью;

- большинство микроорганизмов (грам(-) и грам(+) кокки, грам(-) палочки) выработали резистентность к сульфаниламидам;

- обладают высокой токсичностью;

- бактериостатический эффект основан на структурном сходстве с парааминобензойной кислотой, необходимой для жизнедеятельности микроорганизмов;

- применяют очень ограниченно. Несколькими шире используют комбинированное ЛС ко-тримоксазол (сульфаметоксазол и триметоприм).

Сульфаниламиды представлены следующими группами:

ЛС короткого действия (Т50 3-5 часов) – сульфадимидин, сульфакарбамид, стрептоцид.

ЛС средней длительности действия (Т50 10 часов) – сульфадиазин, сульфаметаксозол.

ЛС длительного действия (Т50 24-48 часов) – сульфомонометоксин, сульфадиметоксин.

ЛС сверхдлительного действия (Т50 80 часов) – сульфален, сульфадоксин.

ЛС местного действия – сульфацил-натрий, сульфадиазин серебра.

Фармакокинетика сульфаниламидов для системного применения характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошим распределением в тканях. В процессе биотрансформации в печени образуются микробиологически неактивные, но токсичные соединения, которые экскретируются с мочой.

Показания к применению: токсоплазмоз, пневмоцистоз (сульфадиазин в сочетании с пириметамином), тропическая малярия (сульфадоксин в сочетании с пириметамином – «Фанзидар»), профилактика чумы (сульфадимидин или сульфадиазин), нокардиоз.

Сульфадиазин серебра достаточно активен против возбудителей раневых инфекций, назначают местно в виде крема или аэрозоля при ожогах, трофических язвах, пролежнях. Т.к. в присутствии раневого отделяемого и гноя сульфаниламиды малоэффективны, сульфадиазин серебра следует применять в условиях «чистой» раны после первичной обработки. Может подвергаться системной абсорбции через поврежденную поверхность кожи, вызывать жжение, зуд, аллергические реакции. Сульфацил-натрий применяют местно в виде капель для профилактики и лечения инфекций глаз (конъюнктивита, блефарита и др.).

Комбинация сульфаниламидов с триметопримом характеризуется бактерицидным эффектом и более широким спектром активности. Наиболее известное ЛС данной группы ко-тримоксазол. Наличие триметоприма позволяет использовать его при инфекциях, вызванных стафилококками, стрептококками, гемофильной палочкой, энтеробактериями. В последние годы широко распространилась устойчивость этих клинически значимых микроорганизмов к ко-тримоксазолу (в России 100% шигеллы устойчивы).

Ко-тримоксазол применяют для лечения кишечных инфекций и инфекций мочевыводящих путей (в регионах с низким уровнем резистентности возбудителей), при нокардиозе, токсоплазмозе, бруцеллезе, для профилактики и лечения пневмоцистной пневмонии у пациентов ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа.

Ко-тримоксазол противопоказан беременным женщинам и детям до 2 месяцев (кроме случаев профилактики пневмоцистной пневмонии у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей), пациентам с тяжелой почечной или печеночной патологией.

Нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия сульфаниламидов и ко-тримоксазола.

- Аллергические реакции – сыпь, зуд, возможен синдром Лайела и синдром Стивена-Джонсона. Имеется перекрестная аллергия с тиазидными и петлевыми диуретиками, сахароснижающими производными сульфанилмочевины.

- Гематотоксичность – нейтропения, анемия, тромбоцитопения.
- Нефротоксичность – кристаллурия, нефрит, некроз почечных канальцев.
- Нейротоксичность – головная боль, психические нарушения.
- Дислептические явления, холестатический гепатит.
- Нарушение функции щитовидной железы, зуб.

Сульфаниламиды могут усиливать действие и токсические эффекты метотрексата, непрямым антикоагулянтов, некоторых противосудорожных ЛС, пероральных противодиабетических ЛС. Комбинация с пенициллинами приводит к ослаблению их бактерицидного действия. Эстрогенсодержащие комбинированные контрацептивы могут снижать свою эффективность при совместном приеме с сульфаниламидами. НПВС могут вытеснять сульфаниламиды из связи с белками плазмы и увеличивать их концентрацию в крови. Риск гематотоксичности значительно возрастает при комбинации с ЛС, вызывающими угнетение костного мозга.

НИТРОФУРАНЫ

Группа синтетических АБС с бактерицидным действием. Нарушая синтез белка в микробной клетке и активируя перекисное окисление, нитрофураны обладают широким спектром действия, который включает стрептококки, стафилококки (кроме MRSA), группу энтеробактерий, лямблии, трихомонады. Анаэробы, синегнойная палочка, ацинетобактерии, протеи устойчивы. Применение нитрофуранов в последнее время сократилось в связи с появлением более эффективных и безопасных АБС.

Применяемые ЛС из группы нитрофуранов различаются по фармакокинетическим характеристикам и показаниям к применению.

Нитрофурантоин (фурадонин) всасывается на 100% в ЖКТ, в крови и тканях быстро метаболизируется, создает высокие концентрации в моче (но не в тканях почек). При кислой реакции мочи его эффект усиливается, при щелочной – снижается. В условиях почечной недостаточности уменьшается фильтрация и секреция ЛС в мочу и терапевтические концентрации там не создаются, но при этом может увеличиваться уровень фурадонина в крови и усиливаться его токсическое действие.

Имеет короткий период полувыведения, назначают 4 раза в день. Показаниями к применению являются инфекции мочевыводящих путей (цистит) и профилактика инфекционных осложнений после урологических операций. При пиелонефрите не назначают.

Нежелательные реакции:

- тошнота, рвота (поэтому принимают нитрофурантоин сразу после еды);
- лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения встречаются редко. У лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможно развитие острой гемолитической анемии.
- нейротоксичность может проявляться головными болями, головокружением, парестезиями в ногах, мышечной слабостью, симптомами внутричерепной гипертензии;
- крапивница, зуд, дерматит, отек Квинке обусловлены реакцией гиперчувствительности на прием нитрофурантоина;
- особой формой гиперчувствительности являются так называемые легочные реакции, которые протекают с клиникой бронхоспазма, легочной инфильтрации, экссуда-

ции в плевральную полость. Реже встречается хроническое поражение легких (пневмонит).

Частота возникновения нежелательных реакций пропорциональна длительности приема нитрофурантоина. Не рекомендуется в период лечения принимать аскорбиновую кислоту, хлорид кальция, т. к. эти ЛС способствуют подкислению мочи. Одновременный прием с хлорамфениколом, сульфаниламидами увеличивает риск угнетения кроветворения.

Фуразидин (фурамаг, фурагин) применяется по тем же показаниям, что и нитрофурантоин, но создает более низкие концентрации в моче.

Фуразолидон имеет меньшую биодоступность, высокие концентрации создаются в просвете кишечника, а не в моче. С целью лечения бактериальных кишечных инфекций в настоящее время не используется. Применяют как резервное ЛС при лямблиозе. Из нежелательных реакций так же характерны диспепсия, гематотоксичность, нейротоксичность. При совместном приеме с алкоголем возможен дисульфирамоподобный эффект. Фуразолидон ингибирует MAO, поэтому при сочетании с симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами, тираминсодержащими пищевыми продуктами возникает риск развития гипертонического криза.

Нифуроксазид (стопдиар, эрсефурил) в ЖКТ не всасывается и в системный кровоток не поступает. Уменьшает продукцию токсинов микроорганизмами. Применяется как кишечный антисептик при острых кишечных инфекциях бактериальной и вирусной природы, в том числе и у детей с 2 месяцев жизни. Способствует восстановлению нормального кишечного зубиоза. Нежелательные реакции встречаются крайне редко (диспепсия, кожная сыпь). Необходимо исключить прием алкоголя из-за риска развития дисульфирамоподобной реакции.

Все ЛС из группы нитрофуранов противопоказаны при беременности, детям до 2 месяцев, пациентам с тяжелой почечной (нитрофурантоин) и печеночной (фуразолидон) недостаточностью, лицам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

НИТРОКСОЛИН

Производное 8-оксихинолина, оказывает бактериостатическое действие, ингибируя синтез ДНК. Проявляет микробиологическую активность в отношении энтеробактерий, микоплазм, грибов рода *Candida*. Биодоступность при приеме внутрь высокая, подвергается метаболизму, выводится с мочой, создавая в ней терапевтические концентрации. Нитроксалин способен понижать адгезию патогенных штаммов кишечной палочки к эпителию мочевыводящих путей. Применяют для лечения цистита как ЛС второго ряда. Побочные эффекты: диспепсия, гепатотоксичность, аллергические реакции. Со стороны нервной системы возможны головная боль, головокружение, парестезии, миелопатическая нейропатия с развитием атрофии зрительного нерва. Не применяют нитроксалин курсом более 10 дней. Противопоказан беременным и лактирующим женщинам, при тяжелых заболеваниях печени, периферической нервной системы, почечной недостаточности.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (СИНОСИТЫ, БРОНХИТЫ, ПНЕВМОНИИ)

Синусит – это воспалительное заболевание слизистой оболочки придаточных пазух носа вирусной, бактериальной или грибковой (реже) этиологии.

Острые и хронические синуситы являются одними из самых частых заболеваний ЛОР-органов. В воспалительный процесс может быть вовлечена любая из околоносовых пазух, однако на первом месте по частоте поражения стоит верхнечелюстная (гайморит), затем решетчатая (этмоидит), лобная (фронтит), клиновидная (сфеноидит). Возможно сочетанное поражение околоносовых пазух.

Патогенез острого синусита: при вирусной инфекции происходит воспаление и отек слизистой оболочки полости носа, нарушается вентиляция в околоносовых пазухах, усиливается транссудация слизи, замедляется ее эвакуация из-за угнетения мукоцилиарного транспорта. Все это делает возможным вторичную бактериальную инвазию, в результате чего процесс из асептического переходит в гнойный. В патогенезе хронического гайморита важную роль играют следующие факторы: искривление носовой перегородки, патология корней зубов, полипы и опухоли синусов.

Основные жалобы при синуситах: головные боли, затруднение носового дыхания, патологические выделения из носа, нарушение обоняния. Характерны симптомы интоксикации – слабость, недомогание, повышение температуры тела. Осложнения синусита: перiorбитальная флегмона, остеомиелит лобной кости, менингит, абсцесс мозга.

Лечение острых синуситов:

- восстановление нормальной аэрации пазух носа - разгрузочная терапия местно: адrenomиметики (фенилэфрин, оксиметазолин и др.), кортикостеронды (мометазон, беклометазон и др.), секретолитики (синупрет));
- противовоспалительная терапия (НПВС, кортикостеронды);
- мукоактивная терапия (N-ацетилцистеин)
- местная антибактериальная терапия (N-ацетилцистеин + тиамфеникол, фузафунжин, изофра и др.);
- системная антибактериальная терапия (см. таб. 8);
- хирургическое (пункционное) лечение.

Острый бронхит — воспалительное заболевание бронхов, преимущественно инфекционного происхождения, сопровождающееся кашлем (сухим или с мокротой), интоксикационным синдромом и длительностью не более 3 недель. В зависимости от этиологии выделяют вирусный и бактериальный острый бронхит.

При лечении острого бронхита применяют мукоактивные ЛС, противокашлевые ЛС (при сухом непродуктивном кашле), бронходилататоры (при наличии бронхообструктивного синдрома).

Антибиотикотерапия при неосложненном течении острого бронхита не показана, поскольку в большинстве случаев заболевание имеет вирусную этиологию. При явных признаках бактериального поражения бронхов (выделение гнойной мокроты и увеличение её количества, возникновение или усиление одышки, признаков интоксикации) АБТ необходима. В этих случаях препаратами выбора могут быть антибиотики группы макролидов, бета-лактамы (см. таб. 8).

Хронический бронхит - диффузное прогрессирующее воспаление бронхов, проявляющееся продуктивным кашлем и продолжающееся не менее 3 месяцев в году в течение 2 лет подряд.

Заболевание связано с длительным раздражением бронхов различными вредными факторами (курение, вдыхание воздуха, загрязненного пылью, дымом и др.), а также с рецидивирующей респираторной инфекцией (вирусы, пневмококки). Патогенез: гипертрофия и гиперфункция бронхиальных желез с усилением секреции слизи, изменением состава бронхиального секрета (увеличение кислых мукополисахаридов), что повышает вязкость мокроты. Длительная гиперфункция приводит к истощению мукоцилиарного аппарата бронхов, дистрофии и атрофии эпителия.

Клиническая картина хронического бронхита: начало постепенное, появляется кашель с отделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты в утренние часы, а затем и на протяжении всего дня, одышка. Типичны частые обострения, особенно в периоды холодной сырой погоды: усиливаются кашель и одышка, увеличивается количество мокроты, появляются недомогание, потливость, быстрая утомляемость, повышение температуры тела. Осложнения хронического бронхита: перибронхиальный склероз, возможно образование бронхоэктазов.

Лечение хронического бронхита должно быть комплексным и непрерывным. Важно устранить внешние причинные факторы (курение, вдыхание вредных веществ и др.). Назначают отхаркивающие, муколитические (см. ниже) и бронхолитические лекарственные средства (M-холиноблокаторы, β_2 -адреномиметики, метилксантинны).

В период обострения при наличии признаков бактериальной инфекции назначают антибактериальные ЛС (см. таб. 8).

Пневмонии – это группа различных по этиологии, патогенезу, морфологии инфекционных заболеваний легочной паренхимы (преимущественно бактериальных). В ответ на внедрение патогенного возбудителя возникает инфильтрация альвеол клетками воспаления и внутриальвеолярная экссудация. Клиническая картина предполагает острое начало, повышение температуры тела, появление симптомов интоксикации (слабость, потливость, снижение аппетита, нарушения гемодинамики), кашель сухой или с мокротой, возможна боль в грудной клетке, одышка. Диагностика пневмонии складывается из совокупности клинических проявлений заболевания, определения инфильтрации в легочной ткани при рентгенографии, аускультативных проявлений над пораженными участками легких и изменений в гемограмме.

Пневмонии подразделяют на внебольничные (домашние), внутрибольничные (нозокомиальные), пневмонии при иммунодефицитных состояниях, атипичные и аспирационные. Атипичные пневмонии чаще всего включают в группу внебольничных пневмоний, т.к. полностью соответствуют их определению, но возбудителем являются внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы и др.). Данная классификация значительно облегчает выбор эмпирической АБТ, т.к. этиология возбудителя при разных формах заболевания различна, а микробиологическая диагностика не всегда бывает достаточно информативна и не оказывает существенного влияния на выбор ЛС. Кроме этого, для проведения успешной АБТ важно учитывать возраст пациента, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность и др.), тяжесть течения пневмонии, а для нозокомиальной – сроки ее возникновения в стационаре (ранняя – до 5 дней нахождения в стационаре, поздняя – свыше 5 дней нахождения в стационаре).

Основными возбудителями внебольничной пневмонии являются пневмококк, гемофильная палочка, микоплазмы, хламидии. В возникновении госпитальных пневмоний ведущая роль принадлежит пневмококку, гемофильной палочке, стафилококку, синегнойной палочке, ацинетобактеру, энтеробактериям. Аспирационная пневмония связана с анаэробами, при иммунодефицитах (ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия) возрастает роль стафилококка, синегнойной палочки, грибов, пневмоцисты.

Большинство пациентов с внегоспитальной пневмонией могут получать лечение амбулаторно. В стационарных условиях предпочтительно проводить терапию лицам старше 60 лет, имеющим тяжелые сопутствующие заболевания, при беременности, при неэффективности стартовой АБТ. При наличии признаков тяжелого течения пневмонии госпитализация обязательна.

Осложнения пневмонии: плевральный выпот, абсцедирование легочной ткани, острая дыхательная недостаточность, сепсис, миокардит, перикардит, нефрит.

Лечение пневмонии должно быть начато как можно раньше. Проводится этиотропная (антибактериальная) терапия, назначаются мукоактивные ЛС (см. ниже), патогенетическая и симптоматическая терапия.

Клинико-фармакологическая характеристика мукоактивных лекарственных средств.

Одним из ведущих симптомов инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (бронхит, пневмония) является кашель. Возникает кашель рефлекторно в ответ на стимуляцию чувствительных рецепторов слизистой оболочки дыхательных путей. При продуктивном (влажном) кашле происходит очищение трахеобронхиального дерева от накопившегося секрета, непродуктивный (сухой) кашель – теряет свою роль

удаления раздражающих агентов и может потребовать проведения противокашлевой терапии. При ухудшении выделения мокроты происходит ее скопление в дыхательных путях, что может приводить к нарушению вентиляционной функции в легких, колонизации патогенной микрофлорой.

Классификация мукоактивных лекарственных средств

- Отхаркивающие ЛС (экспекторанты)
- Муколитики
- Мукорегуляторы

Отхаркивающие ЛС способствуют продвижению мокроты в связи с усилением активности мерцательного эпителия и перистальтики бронхов. Подразделяются на экспекторанты прямого и рефлекторного действия.

Экспекторанты прямого действия вследствие резорбции и попадания в системный кровоток, выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, стимулируют работу бронхиальных желез (это способствует уменьшению вязкости мокроты) и моторную функцию мерцательного эпителия. К данной группе относят натрия гидрокарбонат, калия йодид, некоторые растительные средства (корень алтея, лист мать-и-мачехи). Натрия гидрокарбонат и экстракт алтея входят в состав таблеток «Мукалтин».

Экспекторанты рефлекторного действия раздражают рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно влияют на бронхи и бронхиальные железы, способствуют разжижению и отхождению мокроты. Эта группа представлена ЛС растений – термописа, плюща (Геделикс), алтея, чабреца (Пертуссин), бука (гвайфенезин входит в состав многих комбинированных отхаркивающих средств), солодки. Чаще всего применяют ЛС, содержащие гвайфенезин и экстракт плюща, как наиболее эффективные, безопасные, имеющие достаточный уровень изученности фармакокинетики и фармакодинамики.

Отхаркивающие ЛС с осторожностью применяют у лиц с заболеваниями ЖКТ, аллергическими заболеваниями, у детей раннего возраста.

Муколитики – ЛС прямого действия, разрушающие дисульфидные связи мукопротеиновых молекулярных комплексов мокроты и снижающие ее вязкость. Подразделяются на тиолики – производные цистеина со свободной тиоловой группой (ацетилцистеин, месна), синтетические производные алкалоида визицина (бромгексин, амброксол), ферменты (трипсин, химотрипсин, дорназ альфа).

Ацетилцистеин (АЦЦ) назначают при кашле с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой пациентам с пневмонией, бронхитом, муковисцидозом. Происходит разжижение бронхиального секрета и увеличение его объема. На фибрин, сгустки крови не влияет. Обладает противовоспалительным действием за счет подавления образования свободных радикалов. Так же ацетилцистеин применяют при отравлениях ацетаминофеном (парацетамолом), т.к. он восполняет запасы глутатиона в печени.

Ацетилцистеин, как и другие муколитики, повышают проникновение амоксициллина, цефалексина, эритромицина, тетрациклина в бронхиальный секрет. Необходимо соблюдать интервал не менее 2 часов между приемом ацетилцистеина и антибиотиков, т.к. может снижаться их биодоступность. Одновременное применение с бронхолитиками вызывает взаимное усиление действия, а противокашлевые ЛС – ослабляют действие муколитиков.

При приеме ацетилцистеина возможны аллергические реакции, тошнота, рвота, бронхоспазм (при ингаляционном введении), кровохарканье. С осторожностью назначают при бронхиальной астме (при отсутствии густой вязкой мокроты), беременности (безопасность не установлена), детям до 2 лет.

Месна близка по свойствам к ацетилцистеину, но дает меньше побочных реакций. Кроме того, она способна растворять и выводить из бронхов сгустки крови. Применяют ингаляционно.

Бромгексин и его активный метаболит амброксол вызывают деполимеризацию мукополисахаридов мокроты без увеличения ее объема. Так же улучшают мукоцилиарный клиренс, вентиляцию легких, стимулируют выработку эндогенного сурфактанта и тормозят его распад, обладают противовоспалительным и антиоксидантным эффектом. Характерен синергизм при одновременном назначении с антибиотиками.

Бромгексин и амброксол применяют внутрь, ингаляционно и внутривенно. Переносимость ЛС обычно хорошая. При быстром внутривенном введении амброксола возможно развитие головной боли, гипотонии, оцепенения, озноба с лихорадкой, одышки. Бромгексин и амброксол не применяют в I триместре беременности и при кормлении грудью. Во II и III триместрах назначение возможно, если польза для матери превышает возможный риск для плода.

Муколитики трипсин и химотрипсин в настоящее время не применяют из-за высокого риска развития аллергических реакций. Дорназ альфа (Пульмозим) представляет собой рекомбинантную человеческую ДНКазу. Показания к применению: муковисцидоз. Назначают ингаляционно, вводят при помощи специальных джет-ингаляторов. Пульмозим разрушает внеклеточную ДНК, накапливающуюся в мокроте при муковисцидозе, уменьшает ее вязкость. Системного действия при данном пути введения не оказывает. Не назначают детям младше 5 лет. Нежелательные явления: фарингит, ларингит, кожная сыпь. Хорошо сочетается с антибиотиками, кортикостероидами, ферментами, анальгетиками.

Мукорегуляторы – это ЛС, нормализующие секреторную функцию железистых клеток. Карбоцистеин (Флуифорт, Флюдитек) обладает одновременно муколитическими и мукорегуляторными свойствами. Активирует сиаловую трансферазу (фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов), уменьшая количество нейтральных гликопептидов и увеличивая содержание кислых муцинов в бронхиальном секрете. Восстанавливает вязкость слизи, способствует регенерации слизистой оболочки, уменьшает число бокаловидных клеток, способствует секреции иммуноглобулина А. Применяют карбоцистеин при заболеваниях дыхательных путей с обильным и вязким бронхиальным отделяемым. При назначении его одновременно с амоксициллином концентрация антибиотика в бронхиальном секрете значительно возрастает.

В настоящее время в аптечной сети представлен широкий перечень комбинированных ЛС против кашля. В их состав могут входить отхаркивающие, противокашлевые, антигистаминные ЛС, симпатомиметики, бронхолитики, ментол, эвкалиптовое масло, парацетамол. Конкретный выбор комбинированного ЛС против кашля зависит от цели применения, однако необходимо учитывать, что применение противокашлевых ЛС (кодеина, глауцина, бутамирата) при бронхитах и пневмониях совместно с муколитической терапией нерационально, т.к. они подавляют кашлевой рефлекс, замедляют мукоцилиарный транспорт и повышают вязкость бронхиального секрета.

Таблица 44. Антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей

Заболевание	Патогенные микроорганизмы	Средства I-го ряда	Альтернативные средства
Тонзиллит	β -гемолитический стрептококк группы А (<i>S.pyogenes</i>)	Пенициллин V;	Амоксициллин; Цефуроксим аксетил; Амоксициллин / клавуланат; При аллергии на β -лактамы антибиотики: Клиндамицин; Кларитромицин;

			Азитромицин; Спирамицин;
Острый синусит	Вирусы <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i>	Амоксициллин; Амоксициллин/клавуланат; Цефуроксим аксетил; Цефиксим;	Левифлоксацин; Моксифлоксацин; Кларитромицин; Азитромицин; Спирамицин;
Острый бронхит	Вирусы При суперинфекции <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Не требуется	При суперинфекции: Амоксициллин; Цефуроксим аксетил; Амоксициллин/клавуланат; При аллергии на β - лактамы антибиотики: Кларитромицин; Азитромицин; Спирамицин;
Обострение хронического бронхита у пациентов моложе 60 лет без сопутствующих заболеваний	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин; Доксициклин;	Амоксициллин/клавуланат; Левифлоксацин; Моксифлоксацин; Азитромицин; Кларитромицин;
Обострение хронического бронхита у пациентов старше 60 лет или на фоне сопутствующей патологии	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат; Левифлоксацин; Моксифлоксацин;	-
Внебольничная пневмония у детей до 2 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> вирусы	Амоксициллин/клавуланат;	Цефотаксим; Цефтриаксон;
Внебольничная пневмония у детей старше 2 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> вирусы	Азитромицин; Кларитромицин; Спирамицин;	Амоксициллин/клавуланат; Цефуроксим; Цефотаксим; Цефтриаксон;
Внебольничная пневмония у беременных	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> вирусы	Амоксициллин; Амоксициллин/клавуланат;	Спирамицин; Цефуроксим-аксетил;
Внебольничная пневмония у взрослых до 60 лет без	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин; Азитромицин; Кларитромицин; Спирамицин;	Амоксициллин/клавуланат; Левифлоксацин; Моксифлоксацин;

сопутствующей патологии (амбулаторное лечение)			
Внебольничная пневмония у взрослых старше 60 лет или на фоне сопутствующей патологии (стационарное лечение)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат; Амоксициллин/сульбактам;	Левифлоксацин; Моксифлоксацин; Цефалоспорины II-III поколения+макролид; Амоксициллин/клавуланат+макролид;
Внебольничная пневмония тяжелого течения независимо от возраста (госпитализация в реанимацию)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат+макролид; Амоксициллин/сульбактам+макролид; Цефотаксим+макролид; Цефтриаксон+макролид; Цефепим+макролид; Цефтриаксон+левофлоксацин;	Имипенем; Меропенем;
Ранняя госпитальная пневмония любой степени тяжести у пациентов без факторов риска наличия полирезистентного возбудителя	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Реже: <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Цефтриаксон; Цефотаксим; Амоксициллин/сульбактам; Амоксициллин/клавуланат;	Цефепим; Цефоперазон/сульбактам; Фторхинолоны;
Поздняя госпитальная пневмония любой степени тяжести или госпитальная пневмония у пациентов с факторами риска наличия полирезистентного возбудителя	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>S. aureus</i> (включая MRSA)	Цефепим; Цефтазидим или Цефоперазон в сочетании с аминогликозидами; Имипенем или Меропенем в сочетании с аминогликозидами;	Фторхинолоны; Цефоперазон/сульбактам, Тикарциллин/клавуланат, Пиперациллин/тазобактам в сочетании с аминогликозидами; Ванкомицин; Линезолид;

Глава 10

Клиническая фармакология антибронхообструктивных и противовоспалительных лекарственных средств.

Основы доказательной фармакотерапии бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, ведущее к бронхиальной гиперреактивности (БГ), которая клинически проявляется эпизодами одышки (удушья), хрипами, чувством стеснения в грудной клетке и кашля, в особенности ночью и ранним утром. Эти симптомы обусловлены распространенной, но вариабельной обструкцией, которая часто обратима спонтанно или под влиянием лечения.

Эволюция понимания БА хорошо отражена в определении, данном в «Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы», пересмотра 2006-2012 г.г. (GINA, 2006 -2012). В этом документе дано определение БА, но имеется важное уточнение *«клиническая картина заболевания чрезвычайно разнообразна»*. Оно показывает, что БА нередко легче диагностировать, чем определить. Ни одна из черт, приведенных выше, не является уникальной для БА, и в то же время, нет черты, безусловно обязательной для этой болезни.

В настоящее время установлено, что проходимость бронхов может быть нормальной между приступами БА или при типичной клинической картине может не наблюдаться эозинофильного воспаления, которое ранее считалось чуть ли не патогномичным для данной болезни.

Считается, что согласительные шаги по БА на сегодняшний день являются основным рабочим определением, как для клинической практики, так и для научных исследований.

Начиная с 30-х г.г. XX столетия БА неуклонно все увеличивается как в количественном, так и в качественном отношении (более тяжелое течение). На преодоление методологических трудностей направлены разработанные и проводимые в последнее время во многих странах мира международные программы по изучению распространенности БА на основе стандартизированных методик ISAAC (International study of Asthma and Allergy in Childhood). Опубликованные результаты этих исследований подтвердили два важных обстоятельства:

1. высокую распространенность БА как среди детей, так и среди взрослых;
2. большую вариабельность частоты симптомов заболевания не только между различными странами, но и среди отдельных регионов.

Обобщенные результаты международных исследований по программе ISAAC показали, что распространенность основного симптома текущей БА – свистящего затрудненного дыхания, в среднем составляет 11,3%, для младшей возрастной группы и несколько больше (13,8%) для подростков. По данным эпидемиологических исследований, у детей БА в 70% случаев носит легкий характер, в 25% - среднетяжелый и в 5% - тяжелый. Хорошо известны факты гиподиагностики БА, прежде всего, легкого течения. Большое значение в эпидемиологии БА имеет определение бронхиальной гиперреактивности (БГ), выявленной с помощью гистаминового или метахолинового тестов и являющихся диагностическими маркерами заболевания.

В настоящее время есть убедительные данные о целесообразности применения суточной пикфлоуметрии, проводимой в течении 1-2 недель для выявления вариабельности проходимости бронхов, что может рассматриваться как клинико-функциональный эквивалент БГ.

Таким образом, текущая БА интерпретируется как симптомокомплекс в течение последнего года (хрипы, стеснение в груди, кашель, одышка), ассоциированный с ги-

перреактивностью дыхательных путей (ДП). Такой контингент лиц требует назначения базисной терапии.

При характеристике БА у пожилых при поздно возникшей астме отмечаются те же **маркерные** признаки, что и у больных молодого возраста:

1. обратимость обструкции бронхов в пробе с бронхолитиками;
2. **вариабельность** суточной ПСВ при пикфлоуметрии;
3. **бронхиальная реактивность** по результатам ингаляционного теста с гистамином или метахолином.

У ~60-90% пациентов с БА в различных популяциях имеется повышенный уровень сывороточных аллерген-специфических IgE в сравнении с распространенностью сенсибилизации в общей популяции в пределах 16-45%.

В большинстве обследованных популяций преобладающими **этиологическими факторами** атопической бронхиальной астмы являются аллергены клещей домашней пыли, тараканов, плесневых грибов, пыльцы растений, эпидермальные аллергены. Среди больных с атопической БА сенсибилизация к клещевым аллергенам в разных популяциях колеблется от 35 до 86%. Частота аллергии на домашних животных 5-37% для собак и 15-67% для кошек.

К **внешним сенсибилизирующим факторам** относятся грибковые и пыльцевые аллергены. Моноаллергия встречается редко, чаще она поливалентная и это создает определенные трудности в лечении таких пациентов. Доказана связь между такими поллютантами, как озон, двуокись азота, двуокись серы, кислые аэрозоли и симптомами астмы. Эти поллютанты оказывают повреждающее действие на респираторный эпителий, вызывают бронхоконстрикцию, транзиторную БГ и оказывают влияние на аллергический ответ. Аэрополлютанты подавляют систему местной защиты против вирусных и бактериальных агентов и формирования острого или хронического воспаления. Установлено, что оксиды азота способствуют проникновению аллергенов в слизистые оболочки, усиливают иммуногенные свойства аллергенов, что снижает пороговую дозу аллергенов, вызывающих сенсибилизацию и более высокий уровень IgE.

Основной причиной смертности больных БА являются ошибки в лечении, а именно, недостаточное применение противовоспалительных лекарственных средств, несоблюдение пациентами назначений или неадекватная оценка тяжести болезни врачом.

Факторы риска возникновения болезни:

- семейный анамнез атопии в 3-5 раз увеличивает риск развития как аллергического ринита, так и БА;
- аллергены домашнего клеща;
- ожирение у детей – надежный маркер повышения риска развития болезни.

Основными медиаторами при БА являются цитокины, хемокины, лейкотриены, гистамин, оксид азота и простагландин D₂. Оксид азота (NO) продуцируется главным образом индуцибельной NO-синтетазой в эпителиальных клетках бронхов. NO определяется у пациентов с БА в выдыхаемом воздухе.

Таким образом, NO является маркером воспаления дыхательных путей и это можно использовать для оценки эффективности противовоспалительной терапии.

В бронхах у пациентов БА, кроме воспалительных процессов присутствуют структурные изменения – ремоделирование бронхов: субэпителиальный фиброз, увеличение гладких мышц, образование новых сосудов, повышение количества бокаловидных клеток и их размеров.

Механизмы ночных приступов БА изучены не до конца. Возможно, они опосредованы циркадными ритмами циркулирующих гормонов (адреналин, кортизол, мелатонин) и нейрогенными механизмами (изменение тонуса p.vagus). Есть сообщения о нарастании воспаления в ночное время. Не исключено снижение эндогенных противовоспалительных механизмов.

Основной задачей терапии БА является установление длительного контроля над заболеванием.

Рекомендации по лечению сконцентрированы вокруг 4-х основных аспектов:

- использование показателей ФВД как объективного отражения степени тяжести течения и мониторингирования ответа на терапию;
- идентификация и элиминация факторов, усугубляющих симптомы, провоцирующие воспаление ДП;
- неадекватное фармакологическое лечение для устранения бронхоконстрикции, предотвращения и устранения воспаления ДП;
- достижение партнерских отношений между пациентом и врачом.

Фармакотерапия (ФТ) бронхиальной астмы

ФТ БА подразделяется на два класса:

- лекарственные средства короткого действия, которые устраняют симптомы острой бронхообструкции
- лекарственные средства для длительного контроля заболевания

Наиболее эффективными для купирования симптомов являются агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, фенотерол). Другими бронхолитиками являются ипратропия бромид (атровент) и метилксантин - теофиллин.

Наилучшим способом введения ипратропия бромида (ИБ) является ингаляция через небулайзер. Хотя ипратропия бромид является менее эффективным средством для устранения бронхообструкции, чем ингаляционные быстродействующие β_2 -агонисты, его добавление к небулайзерной терапии усиливает бронходилатацию при тяжелом приступе удушья.

Базисные ЛС (длительного действия)

Наиболее эффективными и наиболее часто применяемыми ЛС для контроля заболевания являются иГКС: беклометазон, будесонид, флутиказона пропionato, циклесонид.

2. Два длительно действующих агониста β_2 -АР (ДДБА) сальметерол и формотерол эффективно улучшают контроль БА при регулярном применении в комбинации с иГКС.

3. Терапия гуманизированными моноклональными анти-IgE антителами эффективна при тяжелой стероидозависимой БА.

Не всегда можно четко определить границу между лекарственными средствами для купирования приступов и средствами контроля заболевания. Так, теофиллин обладает умеренным противовоспалительным действием, а иГКС будесонид вызывает умеренную бронходилатацию.

Наиболее частой формой лекарственных средств является аэрозоль. При ингаляции аэрозоля происходит максимальное попадание лекарственного средства и минимальная системная абсорбция. Но ингаляционный путь введения ЛС имеет свои особенности:

1. Уровень бронхиального дерева, на котором происходит депозиция ингалируемых аэрозолей, зависит от:
 - размера частиц
 - скорости ингаляции
 - от геометрии ДП.
2. Даже при ингаляции частиц оптимального размера, диаметром 2-5 мкм, доставка ЛС в дыхательные пути ниже голосовых связок составляет 20-40% дозы.
3. При использовании дозированного аэрозоля необходима синхронизация между нажатием на баллончик и вдохом, что затрудняет использование их у детей, стариков, при тяжелом состоянии пациента.

Поэтому существуют различные способы усовершенствования доставки ЛС в дыхательные пути.

Так, при применении ДАИ для предотвращения потери ЛС по техническим причинам рекомендуется использовать специальную насадку – спейсер, что снижает степень оседания частичек ЛС на слизистой ротовой полости, предотвращает характерные для ингалируемых ЛС местные и системные побочные эффекты (ПЭ) иГКС, облегчает пользование ДАИ, улучшает доставку ЛС в дыхательные пути. До недавнего времени для распыления ГКС в ДАИ использовали хлорфторуглерод (фреон). К настоящему времени выпускается с таким распылителем беклометазон, а для других иГКС в качестве распылителя, согласно Монреальскому протоколу (1987 г.), используется гидрофторалкан (ГФА). Такие иГКС называются безфреоновыми. Их отличительными особенностями являются образование частиц меньшего диаметра и с меньшей скоростью потока азотозоля на выдохе. Также появились иГКС в виде экстрамелкодисперстного азотозоля. К таким относятся беклометазон, циклесонид, флутиказон и будесонид. С 2011 г. международные и национальные общества рекомендуют использовать в качестве ЛС первой линии базисной терапии высокодисперсные иГКС беклометазон и циклесонид. Средний аэродинамический диаметр частиц циклесонида составляет менее 1,1 мкм, что позволяет им достигать самых мелких бронхов с диаметром ≤ 2 мкм. Депозиция циклесонида в периферических отделах легких составляет 55% (будесонид – 27%). Циклесонид является пролекарством, в эпителии бронхов при участии эстераз образуется активный метаболит дезциклесонид, имеющий в 100 раз большее сродство к глюкокортикоидным рецепторам, чем циклесонид и в 225 раз по сравнению с беклометазоном. Циклесонид и его метаболит являются липофильными веществами, легко проникают через клеточную мембрану и связываются с внутриклеточными ГКР, образуя конъюгаты с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновая, пальмитиновая и др.). При снижении свободного дезциклесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы и дезциклесонид высвобождается из эфиров жирных кислот, связывается с ГКР, т.е. создается внутриклеточное депо, обуславливающее пролонгированное ПВ действие до 24 часов. Фармакологические особенности циклесонида создают отличные особенности переносимости, т.к. из-за его неактивности исключается орофарингеальный кандидомикоз и существует минимум угроз появлению системных ПЭ. Согласно международным рандомизированным исследованиям циклесонида в сравнении с будесонидом, первый обладает достоверно большим ПВ эффектом, особенно в утренние и вечерние часы. Циклесонид способствует улучшению качества жизни в большей степени, чем флутиказон (68% против 21,2%). Таким образом, циклесонид:

- реализует себя на уровне мелких бронхов (≤ 2 мкм);
- улучшает контроль астмы;
- является пролекарством и риск ПЭ минимален

Кроме ДАИ используются также другие ингаляционные устройства: порошковые ингаляторы и небулайзеры. Существует несколько видов порошковых ингаляторов: турбухалер (у детей применяют с 6 лет), мультидиск (с 4 лет), твистхайлер (в России рекомендуется с 12 лет, в США и странах Европы – с 4 лет).

Небулайзеры, по заключению GINA (2011 г.), в основном, предназначены для детей, не способными пользоваться другими ингаляционными устройствами, при тяжелых обострениях БА. Хотя в этих ситуациях ДАИ со спейсером не менее эффективны. Небулайзеры, по мнению экспертов, не обеспечивают точную дозировку ЛС, являются дорогостоящими, требуют временных затрат на использование и обслуживание, применение также ограничено диапазоном ЛС, выпускающихся в специально предназначенной для них форме.

В настоящее время выпускаются несколько видов небулайзеров: компрессорные, ультразвуковые и электронно-сетчатые (МЭШ). В последних аэрозоль формируется по-

средством фильтрации жидкости сквозь вибрирующую мембрану, преимуществами перед другими небулайзерами является низкий шум при работе и портативность.

Развитие бронхоспазма при физической нагрузке часто указывает на отсутствие адекватного контроля над БА. При физической нагрузке мелкие бронхи реагируют на сухой (или влажный), холодный воздух (закон Пукзейля: повышение скорости в 2 раза повышает сопротивление в 4 раза).

Таблица 44. Депонирование в легких и распределение в мелких бронхах иГКС

Депонирование, % от ингалируемой дозы	Будесонид турбухалер	Флутиказон (ГФА- ДАИ)	Циклесонид (ГФА- ДАИ)
в легких	18-29	16	52
в мелких бронхах	27	нет данных	55

Таблица 45. Эквивалентные суточные дозы (мкг) иГКС у взрослых и детей

иГКС	Суточные дозы для взрослых, мкг			Суточные дозы для детей, мкг		
	низкие	средние	высокие	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат	200-500	500-1000	1000-2000	100-200	200-400	> 400
Будесонид	200-400	400-800	800-1600	100-200	200-400	> 400
Циклесонид	80-160	160-320	320-1280	80-160	160-320	> 320
Флутиказон	100-250	250-500	500-1000	100-200	200-500	> 500
Флунизолит (ингаорт)	500-1000	1000-2000	2000	500-750	750-1250	> 1250

Ингаляционное назначение иГКС сводит к минимуму риск системных ПЭ, но не исключает их полностью при длительном использовании высоких доз. Поэтому при лечении важно использовать их минимальную эффективную дозу.

Некоторые особенности действия ГКС:

- подавляют продукцию провоспалительных протеинов
- не обладают прямым расслабляющим действием на гладкую мускулатуру бронхов, но снижают их гиперреактивность
- уменьшают частоту обострения БА. Это действие наиболее часто проявляется в подавлении лимфоцитарно-эозинофильного воспаления слизистой ДП при бронхиальной астме.

При регулярном применении иГКС улучшаются все показатели контроля астмы:

- снижаются:

- степень тяжести симптомов
- частота использования коротких β_2 -агонистов
- количество ночных пробуждений
- бронхиальная гиперреактивность
- частота обострений

- улучшаются:

- ОФВ, ПСВ
- качество жизни

Из-за эффективности и безопасности иГКС рекомендуется назначать всем пациентам с БА.

В последнее время в РФ появились комбинированные средства, состоящие из сальбутамола и беклометазона – беклосол. Сальбутамолом в 10-20% достигает мелких бронхов вместе с беклометазоном. Здесь же происходит гидролиз последнего до их ак-

тивного метаболита – беклометазона монопропионата. Беклосол показан для профилактики приступов БА по 1 ингаляции 3 раза в день или по 2 ингаляции 2 раза в день. Побочные эффекты обычные, обусловленные составляющими ингредиентами.

Пероральные и парентеральные ГКС применяют для лечения пациентов, нуждающихся в urgentной терапии или у пациентов с наличием тяжелых персистирующих симптомов, несмотря на терапию иГКС.

Второй группой ЛС для длительного контроля БА являются антилейкотриеновые ЛС, которые включают блокаторы рецепторов к цистеиниловым лейкотриенам зафирлукаст и монтелукаст, а также ингибитор 5-липоксигеназы zileйтон (отсутствует в Беларуси).

Эти ЛС:

- уменьшают выраженность симптомов
- увеличивают просвет бронхов
- снижают ГБ и воспаление ДП
- уменьшают частоту обострений.

Однако все же эти результаты ниже, чем при использовании низких доз иГКС. Оба ЛС принимаются per os, что позволяет избежать возможных проблем с нежеланием пациентов проводить ингаляционную терапию. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов перспективны при лечении аллергического ринита и легкой БА, обладают хорошей переносимостью. Антилейкотриеновые ЛС показаны в случае переориентации обмена арахидоновой кислоты с циклооксигеназного на лейкотриеновый путь. В связи с этим образующиеся лейкотриены усиливают обструкцию бронхов. Особенно это характерно для так называемой «аспириновой астмы», характеризующейся триадой: непереносимость аспирина, приступы удушья, полипоз носа. Пока нет доказательств, что прием антилейкотриеновых ЛС снижает потребность в иГКС.

Таблица 46. Сравнительная характеристика зафирлукаста и монтелукаста

Характеристика	Монтелукаст	Зафирлукаст
Эффективность при atopической БА	Да	Да
Эффективность при аспириновой БА	Да	Да
Эффективность при БА физического усилия	Да	Да
Взаимодействие с пищей	Нет	Да
Кратность назначения в сутки	1	2

Зафирлукаст (Аколат) назначается по 20 мг 2 раза в сутки, тогда как монтелукаст (сингуляр, синглон) обладает большей продолжительностью действия и назначается по 10 мг 1 раз в сутки. Оба средства обладают бронходилатирующим эффектом, но приступы удушья они не купируют.

Допускается назначать блокаторы лейкотриеновых рецепторов даже как ЛС первой линии. Нужно соблюдать осторожность при сопутствующей патологии печени. Оба ЛС являются конкурентными антагонистами лейкотриеновых рецепторов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), которые являются составной частью медленно реагирующей субстанции анафилаксии.

Антилейкотриены уменьшают проницаемость сосудов и проникновение эозинофилов в ДП, снижают содержание клеточных и внеклеточных факторов воспалительной реакции в ДП, индуцированной антителами. Кроме того, уменьшают реактивность бронхов при вдыхании аллергенов, уменьшают бронхоспазм, улучшают функцию легких.

Эффективность и безопасность иГКС, разработка антилейкотриеновых средств привели к вытеснению кромогликата и недокромила из широкой практики.

Кромоны (стабилизаторы клеточных мембран), предложенные в 70-х г.г. XX столетия для лечения БА, отдельные врачи и пациенты еще используют. Кромогликат на-

трия принимают по 1-2 ингаляции 4 раза в день, недокромил натрия – по 1-2 ингаляции 2-4 раза в день. Назначают кромоны при:

- легкой персистирующей БА
- для профилактики бронхоспазма при физической нагрузке
- для профилактики бронхоспазма при вдыхании холодного воздуха
- при возможном контакте с аллергеном.

Что касается теофиллина, то он имеет большое преимущество – он не дорог. В последние годы выявлено, что облегчает симптомы астмы и обладает некоторым ПВД даже при применении в низких дозах, при которых риск токсических эффектов невелик. Кроме того, выявлен новый механизм действия – это индукция активности гистондеацетилазы, что приводит к усилению действия иГКС.

Новым подходом к лечению БА являются гуманизированные антиIgE-антитела (омализумаб). ЛС показано при тяжелой атопической астме, связанной с сенсibilизацией к круглогодичным антигенам при отсутствии эффекта от высоких доз иГКС и комбинированных лекарственных средств. Появились сведения о новых разработках методов лечения, направленных против специфических звеньев иммунного каскада (анти IL-5, анти IL-13 и т.д.).

Немедикаментозные методы лечения БА

1. Снижение экспозиции аллергенов (высокогорный санаторий, безаллергенная палата).
2. Агрессивные меры контроля (мытьё кошек каждые две недели, помещение матраса в непроницаемый чехол)
3. Применение аллергенспецифической иммунотерапии, т.е. путем воздействия на Т-клетки в целях переключения на неаллергический тип.
4. Применение бронхимальной термопластики: нагревают воздух до 65°C и в результате этого снижается гипертрофия мышц бронхов и изменяется ГР бронхов. Также требуется дальнейшее изучение.

Тактика лечения БА

А). При обострениях

1. всем пациентам назначается ингаляции β_2 -агонистов через небулайзер или с помощью дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером каждые 20-30 мин. В течение часа. В дальнейшем частоту корректируют в зависимости от улучшения бронхиальной обструкции. При тяжелом обострении может быть назначена непрерывная небулизация – постоянное введение небулизированного β_2 -агониста в течение часа. Добавление к небулайзерному β_2 -агонисту антихолинергического ЛС вызывает дополнительную бронходилатацию. Кроме того, дополнительно назначают кислород.

Повторные измерения ФВД следует производить регулярно ~2 часа после начала терапии.

Б) При среднетяжелых или тяжелых обострениях и обострениях с неполным ответом на начальную терапию β_2 -агонистами. Должна быть начато лечение ГКС per os ~7-10 дней по 40-60 мг/с. Даже при легком обострении, пациентам, регулярно принимающим иГКС, дополнительно назначают ГКС per os. При снижении дозы ГКС добавляют иГКС, это уменьшает число рецидивов.

В). Пациентам с эпизодическими симптомами, быстро купирующимися, с нормальной ФВД в промежутке между эпизодами не требуется никакого лечения, кроме ингаляций β_2 -агонистов по потребности.

Если симптомы появляются чаще 2 раз в неделю, ограничивают активность, приводят к ночным пробуждениям больше 2 раз в месяц, рекомендуется применение ЛС для длительного контроля заболевания. Наиболее эффективной терапией является регулярное применение иГКС, но антилейкотриеновые ЛС и теофиллин рассматриваются как приемлемые альтернативные варианты.

Г). Для среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА рекомендуются либо высокие дозы ГКС, либо комбинированная терапия: иГКС+ДДБА, иГКС+антагонисты лейкотриеновых рецепторов, иГКС+теофиллин.

Причины плохого контроля БА

1. **Невыполнение назначений врача**
2. **Отсутствие лечения сопутствующих заболеваний (воспаления пазух носа, эзофагального рефлюкса и др.)**

3. **Недостаточная доза иГКС**

Данные о комплементарности действия и синергизма иГКС и ДДБА, а также результаты клинических исследований явились основаниями для создания фиксированных комбинаций:

сальметерол + флутиказон (серетид)
формотерол + будесонид (симбикорт)
формотерол+ беклометазон (фостер)

Доказано, что использование серетид мультидиска в течение 1 года позволяет добиться полного и хорошего контроля астмы у большего числа пациентов, чем при монотерапии флутиказоном. Комбинированная терапия позволяет достичь полного эффекта от низких доз флутиказона.

На 2007 г. консенсус GINA предлагает выбор терапии в соответствии с уровнем контроля астмы, что упрощает лечебный подход в отличие от рекомендаций GINA от 2006 г.

Программа лечения и профилактики БА (GINA 2011 – 2012 г.г.) включает 5 ступеней (Таблица 47).

1. Наиболее эффективными и часто применяемыми лекарственными средствами длительного действия являются иГКС, чей положительный эффект объясняется противовоспалительной активностью. К этой группе относятся также антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Выбор базисной терапии зависит от текущего уровня контроля БА и имеющейся терапии.

- при частично контролируемой астме рекомендуется рассмотреть более высокую ступень;

- при неконтролируемой астме следует переходить на более высокую ступень;

- при достижении контроля над астмой более 3-х месяцев нужно поддерживать его с помощью наименее возможного объема терапии, т.е. выбор самой низкой ступени терапии, обеспечивающей достаточный контроль; если такое состояние контроля длится более года, то базисную терапию отменяют.

«Шаг вниз» с применением монотерапии иГКС может вести к потере контроля, а более низкая доза серетид удерживает контроль над БА.

При сравнительном исследовании серетид и симбикорта выявлено, что процент достижения контроля в первой группе (принимавших серетид) составил 75% и контроль над астмой без коротких β_2 -агонистов констатирован у 88% лиц, тогда как во второй группе (принимавших симбикорт) контроль был достигнут только у 18% пациентов и требовалось ежедневное купирование приступов астмы. Контроль астмы в течение года наблюдался в 80% случаев в первой группе, по симбикорту данные отсутствуют.

Таким образом, на 2011 г. серетид является единственным комбинированным средством (иГКС/ДДБА), доказавшим свою эффективность в достижении и поддержании контроля над астмой.

Критерии контролируемой бронхиальной астмы (GINA 2007 – 2009 г.г.)

- отсутствие дневных симптомов (или ≤ 2 раз в нед.)

- нет ночных пробуждений

- отсутствует ограничение активности

- нет потребности в коротких β_2 -агонистах

- нет обострений
- нормальная функция легких

Если монотерапия иГКС может привести к потере контроля над астмой, то добавление теофиллина МВ может улучшить результаты лечения.

Добавление теофиллина к низким дозам иГКС хотя и повышает терапевтическую эффективность, но степень ее от удвоения дозы иГКС будет более значительной.

То же самое относится к антилейкотриновым ЛС. Показана большая эффективность добавления ДДБА к иГКС по сравнению с добавлением зафирлукаста или монтелукаста.

Таблица 47. Ступени терапии

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов. Контроль окружающей среды.				
Если увеличение терапии рассматривается в связи с симптомами плохого контроля БА или в связи с обострениями, прежде всего следует проверить технику ингаляции, проверить соблюдения назначений и подтвердить, что указанные симптомы обусловлены БА (даже у лиц с уже диагностированной БА)				
Взрослые пациенты с легкой, умеренной или тяжелой БА, не получающие системную кортикостероидную терапию	Низкие дозы иГКС	Низкие дозы иГКС	Средние или высокие дозы иГКС	Минимальные дозы системных кортикостероидов
	Антилейкотриновый препарат*	Средние или высокие дозы иГКС	Антилейкотриновый препарат	Антитела к IgE (Омализумаб)
		Низкие дозы иГКС + антилейкотриновый препарат	Теофиллин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы иГКС + теофиллин замедленного высвобождения		

* Антагонист рецептора или ингибитор синтеза

**Рекомендованные лечебные мероприятия (закрашенные ячейки) основаны на средних групповых данных, но в клинической практике следует учитывать индивидуальные особенности пациентов, их предпочтения и другие обстоятельства (в том числе, экономические)

Хроническая обструктивная болезнь легких

Считаем не лишним повторно привести критерии диагностики ХОБЛ и ее отличия от БА:

- *одышка* при ХОБЛ не имеет приступообразного характера, сохраняется постоянно, усиливается при физической нагрузке;
- *кашель* с отделением слизистой или, нередко, слизисто-гнойной мокроты; является постоянным и характерным (особенно по утрам) при ХОБЛ
- *не характерна эозинофилия крови;*
- отсутствует полная обратимость *bronхообструкции.*

По данным академика РАМН А.Г. Чучалина, приблизительно в 10% случаев БА сочетается с ХОБЛ.

При ХОБЛ применяют почти те же ЛС, что и при БА. Контролируемые исследования доказывают, что ДДБА, назначаемые в комбинации с ИГКС, теофилином МВ и кромоном, используются при ХОБЛ. Обострился интерес к кромонам в связи с выявленным уменьшением ГВ и снижением частоты приступов удушья при длительном применении недокромила в ингаляциях. Кромогликат натрия предупреждает астматические реакции немедленного и замедленного типа после вдыхания аллергенов и неактивных раздражителей. Как и недокромил, он потенцирует эффект других ЛС при БА. В связи вышесказанным пока рано полностью отвергать положительную роль кромонов в лечении хронических обструктивных заболеваний бронхов.

К слову, нельзя сочетать ингаляции кромогликата натрия с ингаляциями бромгексина или амбросола в силу их несовместимости.

При ХОБЛ ни одно из ЛС в долговременной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких.

Для воздействия на обструкцию бронхов используются, прежде всего, селективные М-холинолитики. Для снятия тяжести обструкции используется ипратропия бромид (атровент), эффект длится 6-8 часов и тиотропия бромид (спирива), с продолжительностью эффекта до 24 часов.

Различают несколько М-холинорецепторов в бронхах:

М₁-расположены в парасимпатических ганглиях, через них контролируется процесс нейротрансмиссии;

М₂ – в парасимпатических постганглионарных волокнах; они задействованы в механизме обратной регуляции парасимпатического тонуса. Т.е., при активации этого подтипа рецепторов прекращается высвобождение ацетилхолина, а при блокаде, соответственно - увеличивается и просвет бронхов при этом сужается;

М₃ – на поверхности гладкомышечных клеток бронхов.

Таким образом, действие М₂ рецепторов противоположно М₁ и М₃. Как следует из этого, для достижения бронхолитического эффекта холинергические средства должны селективно взаимодействовать с М₁ и М₃ –холинорецепторами. Такой селективностью обладает тиотропия бромид, в отличие от ипратропия. Последний взаимодействует со всеми тремя типами М-холинорецепторов, но, благодаря короткому Т₅₀ (~3 ч.), не может «выключить» бронходилатацию. За счет медленной диссоциации с М₁- и М₃-ХР тиотропия бромид оказывает пролонгированное действие, назначается 1 раз в сутки, тогда как ипратропия бромид – 3 раза.

У пациентов с выраженной бронхообструкцией (ОФВ₁<50% от должного) и развернутой клинической картиной, присоединяют ИГКС, однако добавление вместо холинолитиков ДДБА значительно эффективнее. С этой целью используют комбинированное ЛС: фенотерол + ипратропия бромид (беродуал).

Цель лечения ХОБЛ – предупреждение (замедление) прогрессирования заболевания: выбор объема фармакотерапии на основе симптоматики, ОФВ₁, частоты обострений за год.

Таблица 48. Перечень ЛС, применяемых для лечения ХОБЛ
(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2011))

ЛС	Рекомендуемые дозы			
	Ингаляторы, мкг 1.	Небулайзеры, мг/мл 2.	Per os, мг 3.	Длительность действия, ча- сы
Короткие β_2 -агонисты Фенотерол Сальбутамол	100-200 ДАИ 100-200 ДАИ, ДПИ	2,5-5	4	4-6 4-6
ДДБА Формотерол Индакатерол	4,5-12 ДАИ, ДПИ 150-300 ДПИ	- -	- -	12 24
М-холинolitikи Ипратропия бромид Тиотропия бромид	40-80 ДПИ 18 ДПИ (Хандиха- лер)	0,25-0,5 -	- -	6-8 24
Комбинация КДБА+МХЛ Фенотерол+ ипратропия бромид Сальбутамол+ ипратропия бромид	200/80 ДАИ -	1,25/0,5 2,5/0,5	- -	6-8 6-8
Метилксантины Теофиллин МВ	-	-	100- 600	Различная, до 24
иГКС Беклометазон Будесонид	50-500 ДАИ, ДПИ 100, 200, 400 ДПИ	0,2-0,4 0,25-0,5-1,0	- -	
ДДБА+иГКС Сальметерол/флутиказон (Серетид) Формотерол/будесонид (Симбикорт)	50/100-250-500 ДПИ 25/50-125-250 ДАИ 4,5/160, 4,5/320 и 4,5/640 ДПИ	- -	- -	
ГКС Преднизолон Метилпреднизолон				5-60 4-16

Бронходилататоры короткого действия должны применяться только по требованию. Ипратропия бромид всасывается через слизистую оболочку бронхов, не вызывает системных ПЭ. Бронходилатация после одной дозы 20 мкг наступает обычно через 30-45 мин, продолжается 4-8 ч., нарастает в течение 3 недель непрерывного применения. Есть предложение назначать по 40мкг 4 раза в день. Чувствительность М-холинорецепторов не ослабевает с возрастом, что позволяет принимать их у пожилых пациентов с ХОБЛ и сопутствующими сердечными и циркуляторными нарушениями. МХЛ положительно влияют на продукцию бронхиальной слизи и на мукоцилиарный транспорт. В целом, ряд контролируемых исследований показал, что эффект МХЛ не отличается от действия β_2 -агонистов, но развивается позже и сохраняется более продолжительное время.

Эффект КДБА начинается в течение нескольких минут, достигая пика через 15-30 мин. И продолжается 4-5 часов. Больные в большинстве случаев отмечают облегчение дыхания сразу после приема, что, несомненно, является достоинством этой группы ЛС. При недостаточном эффекте после одного вдоха рекомендуется повторить ингаляцию через 15-20 мин. Если появляется сердцебиение, можно использовать спейсер или, используя ингалятор, не зажимать его во рту, а держать на расстоянии около 5см. от раскрытого рта.

Оба мероприятия уменьшают концентрацию ЛС в полости рта, где оно прекрасно всасывается и дает резорбтивный эффект.

Увеличение концентрации МХЛ ведет к расслаблению мускулатуры бронхов и улучшению функции МЦТ.

Одновременное применение ЛС короткого бронходилатирующего действия с различным механизмом действия повышает эффективность и снижает риск ПЭ в сравнении с монотерапией.

ДДМХЛ – тиотропия бромид - является одним из основных бронходилататоров для лечения ХОБЛ. Из рекомендации GOLD (2011 г.) следует, что тиотропия бромид на сегодняшний день является единственным ЛС, которое может применяться в качестве монотерапии как средство 1-го или 2-го ряда у пациентов с любой тяжестью ХОБЛ или, при необходимости, может сочетаться со всеми ЛС, применяемыми в качестве базисного лечения ХОБЛ.

Достаточно новым компонентом в схеме базисной терапии ХОБЛ является относительно недавно внедренный в клиническую практику селективный ингибитор ФДЭ-4 – рофлумиласт.

Таблица 49. Схема фармакотерапии ХОБЛ

Группы пациентов различной степени тяжести	ЛС 1-го ряда	ЛС 2-го ряда	Альтернативный выбор*
А. Низкий риск обострения (симптомы мало выражены)	КДМХЛ или КДБА	ДДМХЛ или ДДБА	теофиллин
В. Симптомы выражены, низкий риск обострения	ДДМХЛ или ДДБА	ДДМХЛ и ДДБА	КДБА и КДМХЛ теофиллин
С. Средний риск обострения, симптомы выражены	иГКС+ДДБА или ДДМХЛ	ДДМХЛ и ДДБА	Ингибитор ФДЭ-4 КДБА и/или КМХЛ теофиллин
Д. Высокий риск обострения, симптомы выражены	иГКС+ДДБА или ДДМХЛ	иГКС+ДДБА или иГКС+ДДМХЛ или ингибиторы ФДЭ-4 или ДДМХЛ+ДДБА или ДДМХЛ+ингибиторы ФДЭ-4	Карбоцистенн КДБА и/или КДМХЛ теофиллин

* ЛС из этой колонки могут применяться в качестве монотерапии или в сочетании с ЛС 1-го и 2-го рядов.

Тиотропия бромид, обладая преимущественно холинолитическим действием на М₃-рецепторы, блокирует высвобождение ацетилхолина, вызывает улучшение показателей бронхиальной проходимости, регресс респираторной симптоматики, улучшение качества жизни. Он уменьшает одышку, увеличивает физическую работоспособность,

частично обладает противовоспалительным действием на бронхи, т.к. предотвращает выделение лейкотриенов V_4 , уменьшает активность нейтрофилов.

Селективные β_2 -агонисты рекомендуется присоединять к м-холинолитикам при недостаточной эффективности последних, уже начиная со среднетяжелого течения ХОБЛ (группа В).

ДДБА (сальметерол, формотерол, индакатерол) могут назначаться в качестве монотерапии только у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения (группа В). ДДБА дают быстрый эффект, стимулируют β_2 -адренорецепторы бронхов, повышают активность МЦТ.

С 2011 г. в состав базисных средств для лечения ХОБЛ включен индакатерол (длительность эффекта 24 ч.). Индакатерол – R-энантиомер агониста β_2 -адренорецепторов. Он способен улучшать показатели ОФВ₁, уменьшать одышку, повышать качество жизни.

Экспертный Совет Российского респираторного общества рекомендует использовать индакатерол для лечения ХОБЛ:

1. лицам с впервые выявленной ХОБЛ и ранее не принимавшие длительно действующие бронходилататоры;
2. пациентам, получающим коротко действующие бронходилататоры, иГКС и другие ЛС, не соответствующие их стадии заболевания согласно рекомендациям GOLD;
3. в качестве дополнительного лечения пациентам, у которых тиотропия бромид не обеспечивает контроль над заболеванием;

При эффективности тиотропия бромида добавлять индакатерол не нужно. Выпускается индакатерол в капсулах с порошком для ингаляций по 150 и 300 мкг. Стартовая доза индакатерола – 150 мкг, при недостаточности эффекта дозу увеличивают до 300 мкг. Лечебный эффект оценивается через 1 месяц.

Индакатерол (Онбрез Бризхалер, Novartis) одобрен в Европе в декабре 2007 г., в декабре 2010 г. зарегистрирован в России. Он является высоколипофильным ЛС, более активным агонистом (73%), чем сальбутамол (38%). Индакатерол способен увеличивать эффект иГКС, если средние дозы последних не контролируют БА и сохраняются ночные приступы удушья. Тем не менее, индакатерол не должен применяться в качестве монотерапии.

Теофиллин МВ обладает длительным бронхолитическим эффектом. Он расслабляет крупные и средние бронхи, также оказывает релаксирующее действие на изолированные бронхиолы диаметром от 0,5 до 1 мкм. Фосфодиэстераза IV является основным метаболизирующим ферментом (циклическим аденозинмонофосфатом), содержащимся в клетках, участвующих в воспалительных процессах. Механизм бронхолитического действия теофиллина состоит в неселективном ингибировании всех 5 типов ФДЭ, в том числе адениловой (III и IV типы) и гуаниловой (V тип). В результате ингибирования ФДЭ III типа увеличивается концентрация цАМФ в миофибриллах, происходит внутриклеточное перераспределение ионов кальция со снижением их концентрации в цитозоле и захватом митохондриями. При ингибировании ФДЭ IV типа подавляются функции тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов. Значительное ингибирование ФДЭ развивается при высокой концентрации теофиллина в плазме крови (около 100 мкг/мл). При обычной дозировке активность ФДЭ подавляется только на 20%. При этом следует отметить, что теофиллин подавляет адениловую фракцию ФДЭ только при повышении ее концентрации в крови, что наблюдается во время приступа бронхиальной астмы. Таким образом, действие теофиллина не ограничивается только подавлением ФДЭ. Предполагается, что действие теофиллина может быть также обусловлено его способностью неизбирательно подавлять A_1 - и A_2 -аденозиновых рецепторов. Блокада этих рецепторов развивается при терапевтических концентрациях теофиллина в плазме крови (10-30 мкг/мл), а это меньше, чем требуется для блокады ФДЭ. Имеет значение и угнетение

теофиллином транспорта кальция через «медленные» каналы клеточных мембран и уменьшение его выхода из внутриклеточных депо.

Теофиллин эффективен при ХОБЛ, однако в связи с его потенциальной токсичностью, предпочтительно использовать его ингаляционные формы. В целом, кроме бронхолитического эффекта, теофиллин обладает также следующими способностями:

- улучшать биомеханику дыхания
- повышать мукоцилиарный клиренс
- увеличивать сердечный выброс
- снижать легочное сопротивление
- повышать толерантность к физической нагрузке.

Теофиллин обладает дозозависимым эффектом и многогранность его действия проявляется при повышении концентрации в сыворотке крови, что увеличивает риск развития ПЭ в связи с небольшим безопасным окном. Наиболее опасные осложнения: судороги, аритмии, а также тремор, ЖКТ-симптомы, нарушение сна.

К настоящему времени появились прямые ингибиторы ФДЭ. Представитель этой группы - рофлумиласт (Даксас), в ближайшее время ожидается его регистрация в Беларуси. Механизм противовоспалительного действия рофлумиласта заключается в селективном ингибировании активности ФДЭ подтипов 4A, 4B и 4D, что ведет к подавлению функции тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов. Также рофлумиласт и его активный метаболит N-оксид тормозят высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриен В₄, активные формы кислорода, ФНО α , интерферон гамма и гранзим В.

Рофлумиласт не является бронходилататором, но благодаря своему противовоспалительному эффекту при длительном применении оказывает опосредованное действие на бронхи.

Выпускается рофлумиласт в виде таблеток по 0,0005 г (500 мкг), назначается 1 раз в сутки, принимается ежедневно в одно и то же время.

Показания к применению: в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ₁ < 50%).

Рофлумиласт (Даксас) воздействует на хроническое воспаление при ХОБЛ, снижает частоту обострений и замедляет прогрессирование заболевания.

Наибольшую эффективность рофлумиласт показал у пациентов с ХОБЛ с высокой активностью воспаления, с частыми обострениями (более 2 раз за прошлый год) и/или наличием кашля с выраженной продукцией мокроты.

Применение рофлумиласта предупреждает обострение у пациентов с ХОБЛ III и IV ст. и снижает частоту обострений при недостаточном контроле заболевания ДДБА. При совместном применении последних с рофлумиластом улучшается функция легких.

Синдром отмены отсутствует, безопасен для сердца. Метаболизируется в печени при участии цитохрома P-450, образует активный метаболит N-оксида рофлумиласта с длительным периодом полувыведения (ок. 30ч.), что и позволяет назначать его 1 раз в сутки.

Глюкокортикостероиды обладают самым сильным противовоспалительным эффектом, снижают содержание провоспалительных клеток в легких, тормозят их активацию, уменьшают уровень основных провоспалительных медиаторов и обладают антиоксидантным действием.

Менее четко влияние ГКС на бронхиальную обструкцию при ХОБЛ. Системные ГКС используются короткими курсами. Следует заострять внимание, что стероидная монотерапия усугубляет синдром утомления дыхательной мускулатуры, что ведет к нарастанию дыхательной недостаточности. В то же время иГКС улучшают симптомы, легочные функциональные показатели, качество жизни, снижают частоту обострений у пациентов с ХОБЛ с ОФВ₁ < 60% от должной величины.

Лечение предусматривает комбинацию иГКС с ДДБА, что обеспечивает улучшение легочной функции, качество жизни, снижают частоту обострений. Присоединение теофиллина усиливает положительные результаты лечения.

Муколитики (мукокинетика, мукоурегуляторы) и антиоксиданты

Основные представители: амброксол, бромгексин, карбоцистеин, ацетилцистеин, йодинат глицерола).

Улучшение мукоцилиарного клиренса в значительной степени достигается при целенаправленном воздействии на бронхиальный секрет с применением мукоурегуляторных средств.

Хотя некоторые пациенты с вязкой мокротой отмечают улучшение после приема муколитиков, однако широкое применение этих средств при ХОБЛ не рекомендуется. N-ацетилцистеин (N-АЦЦ) оказывает разжижающее действие на мокроту. Наличие в его структуре SH-групп способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеинов и уменьшению вязкости мокроты. Ацетилцистеин сохраняет активность при наличии гнойной сокоты. Кроме того, он является антиоксидантом, легко проникает внутрь клетки дезацетируется до L-цистеина, из которого синтезируется внутриклеточный глутатион. Это высокоактивный трипептид, мощный антиоксидант, цитопротектор, улавливающий эндо- и экзогенные свободные радикалы и токсины. N-АЦЦ способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток, способствует детоксикации. N-АЦЦ в определенной мере нейтрализует окислительное действие факторов риска, особенно курения.

По результатам метаанализа, N-АЦЦ при ХОБЛ в дозах от 400 до 1200 мг/сут. при пероральном и длительном применении (~6 мес.) почти на 50% снижает риск обострения у лиц, не получавших иГКС. В крупном рандомизированном исследовании BRONCHUS, которое продолжалось около 3 лет, было показано, что прием N-АЦЦ 600 мг/сут. уменьшает на 22% частоту обострений у больных с ХОБЛ, не получавших иГКС (уровень доказательности B).

Лечение обострений ХОБЛ

Основные положения лечения обострений ХОБЛ (GOLD, 2011):

- инфекция играет важную роль;
- ингаляционные бронхолитики системные (преимущественно при назначении per os) или небулизированные ГКС
- лечение антибиотиками обострений ХОБЛ бывает успешным при наличии клинических признаков инфекции в дыхательных путях;
- неинвазивная вентиляция при обострении ХОБЛ улучшает газовый состав и pH, уменьшает внутрибольничную летальность, снижает потребность в ИВЛ, продолжительность стационарного лечения.

Перечень ЛС, применяемых при обострении ХОБЛ

- Бронходилататоры короткого действия
- ГКС
- Антимикробные средства
- Кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ

Принципы лечения ХОБЛ в амбулаторных условиях

- Бронходилататоры короткого действия. Увеличение дозы и/или частоты приема. Добавляются м-холинолитики (если до этого не назначались) до улучшения симптоматики;
- Предпочтение отдается комбинированным бронхолитикам

■ иГКС. Если исходная ОФВ₁ <50% от должного, то добавляется per os 40 мг/сут. системного ГКС, эквивалентного преднизолону, или небулизированной суспензии будесонида 6-8 мг/сут в течение 10-14 дней

■ Антибиотики: когда симптомы одышки и кашля усиливаются, а мокрота вязкая и объем ее увеличивается. Применяют антибиотики широкого спектра действия с учетом местных особенностей и индивидуальной переносимости.

Определенным ориентиром в выборе антибиотика является тяжесть бронхиальной обструкции, что обычно связано с характером микробной колонизации. Так, при ОФВ₁ >50% чаще причиной обострения являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*, с возможностью устойчивости к β-лактамам. При ОФВ₁ <50% к вышеуказанным микроорганизмам присоединяется грамм «-» флора (*Klebsiella pneumoniae* и др.), часто резистентные к β-лактамам.

При постоянной продукции гнойной мокроты возрастает вероятность участия, помимо вышеназванных агентов, энтеробактерий и *P. aeruginosa*.

Существуют разные факторы риска формирования резистентности микроорганизмов. К наиболее значимым относятся:

- для пневмококков: возраст пациентов более 60 лет;
- терапия β-лактамами в течение последних 3 мес., алкоголизм, иммуносупрессия (включая терапию ГКС), наличие нескольких сопутствующих заболеваний;
- для грамм(-) энтеробактерий: проживание в домах престарелых, сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания, наличие нескольких сопутствующих заболеваний, недавняя антибиотикотерапия;

- для *P. aeruginosa*: структурные заболевания легких (bronхоэктазы), терапия ГКС (более 10 мг преднизолона в сутки), терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в последний месяц, недоедание.

Усугубление дыхательной недостаточности, нередко возникающее при обострениях II – III ст. ХОБЛ и проявляющееся снижением PaO₂ менее 60 мм.рт.ст., требует применения кислородотерапии. Основная ее цель – достижение PaO₂ по меньшей мере 60 мм.рт.ст. в покое и SaO₂ не менее 90%, что обеспечивает адекватную доставку кислорода жизненно важным органам.

Оксигенотерапия является одним из важнейших мероприятий комплексного лечения пациентов с обострениями ХОБЛ в условиях стационара.

Если при ингаляции кислорода в течении 30-45 мин. эффективность ее минимальная или отсутствует, следует принимать решение о вспомогательной вентиляции легких.

В последнее время особое внимание уделяется неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) с положительным давлением.

Показания к НВЛ:

- тяжелая одышка, не купирующаяся средствами нестолжной терапии;
- спутанное сознание, летаргия, кома;
- постоянная или нарастающая гипоксемия (PaCO₂ более 70 мм.рт.ст.) и/или нарастающий респираторный ацидоз (рН <7,3).

Эффективность НВЛ достигает 80-85% и сопровождается повышением рН, снижением уровня гиперкапнии, уменьшением одышки уже в первые 4 часа лечения. В противном случае требуется ИВЛ.

Показания к ИВЛ:

- тяжелая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальными движениями брюшной стенки;
- тахипноэ более 35 в мин.;
- угрожающая жизни гипоксемия (PaO₂ < 40 мм.рт.ст.);
- тяжелый ацидоз (рН <7,25) и гиперкапния (PaCO₂ >60 мм.рт.ст.)

- остановка дыхания;
- нарушение сознания;
- сердечно-сосудистые осложнения (гипотензия, шок, сердечная недостаточность);
- другие осложнения: метаболические расстройства, сепсис, пневмония, ТЭЛА, массивный плевральный выпот, баротравма);
- неэффективность НВЛ.

Недавно появились сообщения (ВГМУ, 2014 г.) о возможных перспективах улучшения прогноза для пациентов ХОБЛ с использованием в лечении ЛС, воздействующих на иммунную систему. Дальнейшие исследования в этом плане очень важны.

Глава 11

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в гастроэнтерологии

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой полую мышечную трубку, которая начинается в ротовой полости и заканчивается анальным отверстием. Она охватывает глотку, пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник. Длина пищеварительного канала взрослого мужчины составляет 9-10 метров. Основные функции ЖКТ заключаются в переваривании пищи, поглощении питательных веществ, жидкости и выведении шлаков из организма. Желудочно-кишечный тракт вместе с печенью, желчным пузырем и поджелудочной железой входит в состав пищеварительной системы человека.

ЖКТ делится на верхний отдел (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка) и нижний отдел (тощая, подвздошная кишка и весь толстый кишечник). Соответственно существуют заболевания верхних и нижних отделов ЖКТ, а также гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

В развитии и обострении заболеваний верхних отделов ЖКТ, связанных с повреждением слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), доказана роль следующих факторов: кислотно-пептический фактор, инфекционный фактор (*Helicobacter pylori*), нарушения моторики (двигательной функции) желудка и ДПК.

К развитию заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки приводит нарушение равновесия между агрессивными факторами (соляная кислота, пепсин и желчные кислоты) и защитными механизмами (секреция слизи, выработка простагландинов, регенерация и кровоснабжение эпителия) слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК. Повышенное поступление соляной кислоты в пищевод и ДПК играет ключевую роль в повреждении слизистой оболочки данных отделов ЖКТ, а снижение защитных механизмов приводит к повреждению соляной кислотой слизистой оболочки желудка.

Соляная кислота имеет важное функциональное значение. Соляная кислота вырабатывается обкладочными клетками слизистой оболочки желудка. Она обеспечивает активацию пепсиногена (вырабатывается главными клетками желудка), создает необходимый рН для функционирования протеаз (пепсин и др.). Соляная кислота способствует набуханию белковых коллоидов пищи, участвует в регуляции секреции и моторики желудка, желчного пузыря, обладает бактерицидными свойствами. Соляная кислота принимает участие в абсорбции железа, кальция, витамина В₁₂. За последние сто лет средний рост человека увеличился на 15 см, а суточный объема HCl в желудке вырос на 80%. Поэтому, управление кислотопродукцией является важнейшей задачей современной лекарственной терапии.

Классификация лекарственных средств действующих на HCl:

- Антациды (антикислотные ЛС).
- Альгинаты (антирефургитанты).
- Стабилизаторы мембран тучных клеток слизистой оболочки желудка.
- Антисекреторные ЛС:
 - Блокаторы M₁-холинорецепторов;
 - Блокаторы H₂-рецепторов гистамина;
 - Ингибиторы протонной помпы;
 - Калий конкурирующие кислотные блокаторы.

При патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, кроме ЛС действующих на HCl, применяют следующие лекарственные средства (ЛС):

- прокинетики;

- антихеликобактерные ЛС;
- гастропротекторы.

Антациды.

Данные ЛС уменьшают кислотность желудка путем химической реакции нейтрализации или буферного действия на кислоту в желудке, но не влияют непосредственно на продукцию соляной кислоты. ЛС повышают рН и снижают симптомы, связанные с гиперхлоргидрией (изжога, боли). Антациды снижают концентрацию HCl в просвете пищевода. Антациды с алюминием и магнием обладают цитопротективным действием.

Показания:

- Эпизодический прием (погрешности в диете).
- В начале терапии ИПП (в первые сутки).
- Совместно с антисекреторными ЛС (редко; при диетических погрешностях самостоятельно по 30-60 мл, а с нормальной кислотностью только 50% указанной дозы).
- Изжога у беременных (только антациды не содержащие Al)
- При желчном пищеводном рефлюксе (изжога и горечь во рту; при $\text{pH} \geq 3,5-5,0$ не происходит активация пепсина из пепсиногена).

В настоящее время антациды в основном используются для экстренного, быстрого купирования боли в эпигастрии, изжоги, кислой отрыжки.

Клинико-фармакологические требования к антацидным ЛС:

- быстрое развитие эффекта (купирование боли, изжоги, дискомфорта в области желудка, прекращение поступления HCl в двенадцатиперстную кишку);
- большая буферная емкость;
- способность поддерживать рН желудочного содержимого на значениях 4,0-5,0, что не нарушает процессов пищеварения и обеззараживания, а также сохраняет стимулирующее влияние на секрецию бикарбонатов поджелудочной железой;
- безопасность;
- экономичность;
- хорошие органолептические свойства.

Эффект антацидов оценивают по количеству миллиэквивалентов HCl, нейтрализуемых «стандартной» дозой ЛС. Обычно это 1 грамм твердой или 5 мл жидкой лекарственной формы, способной поддерживать содержимое желудка при $\text{pH} 3,5-5,0$ в течение 15-30 мин.

Сами по себе высокие цифры HCl не являются показанием к назначению антацидных лекарственных средств.

Различают:

- системные (всасываются в ЖКТ) антацидные ЛС (магния карбонат, натрия гидрокарбонат, натрия цитрат). Эти средства вступают в химическую реакцию и нейтрализуют HCl, действуют непродолжительное время. При всасывании изменяют кислотно-щелочное равновесие за счет увеличения щелочных резервов плазмы крови. Системные антациды являются анионами. В этом случае происходит полная нейтрализация желудочного сока с возможным развитием «кислотного рикошета».
- несистемные (не всасываются в ЖКТ) антацидные ЛС (кальция карбонат, алюминия фосфат, алюминия гидроксид, магния гидроксид, магния оксид, магния карбонат). Эффекты их наступают медленнее, чем первой группы, но продолжают дольше от 3-4 ч. При выраженной изжоге, боли в эпигастрии ЛС назначают не менее 6 раз в сутки через 1-1,5 ч после еды или перед появлением «голодных» болей. Несистемные антациды не вызывают изменений КЩР. Алюминий (Al) и магний (Mg) содержащие антацидные ЛС являются катионами. В этом случае рН желудочного содержимого не повышается выше нейтрального значения, отсутствует реакция «кислотного рикошета». Действие Al и Mg содержащих антацидных ЛС представлено в Таблице 50.

Побочные реакции:

- Натрийсодержащие ЛС у пациентов склонных к сердечной или почечной недостаточности могут вызывать отеки.
- Избыток ЛС магния может вызвать понос.
- Кремний в составе трисиликата магния может экскретироваться с мочой (возможный риск камнеобразования).
- Алюминийсодержащие антациды образуют в тонкой кишке нерастворимый фосфат алюминия, что приводит к нарушению абсорбции фосфатов (недомогание, мышечная слабость, остеомалация, остеопороз) при длительном приеме и в высоких дозах.
- Незначительное количество Al попадает в кровь (поражение костной ткани и мозга, нефропатия).
- ЛС алюминия и кальция способствуют задержке стула.

Таблица 50 – Действие Al и Mg содержащих антацидных ЛС

Алюминий (Al)-содержащие	Магний (Mg)-содержащие
Антипептическая способность	
Важущие свойства, образуют защитное покрытие	
Усиливают синтез PGE ₂	Усиливают слизиобразование
Адсорбируют желчные кислоты, пепсин, лизолецитин, токсины, газы, бактерии	Предупреждают высвобождение пепсина
Ослабляют моторику	Усиливают моторику
Повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера	Усиливают резистентность слизистой оболочки желудка

Противопоказания:

- выраженное нарушение функции почек;
- беременность, грудное вскармливание;
- повышенная чувствительность к лекарственному средству;
- болезнь Альцгеймера.

Альгинаты

ЛС на основе альгината (Гевискон форте, Гевискон, Гевискон двойное действие - кальция карбонат + натрия/калия гидрокарбонат + натрия альгинат). Механизм действия - формируют гель в жидком растворе желудочного содержимого и не дают соляной кислоте забрасываться в пищевод, т.е. не происходит регургитация HCl в пищевод. Поэтому альгинаты имеют другое название – антирефургитанты. Показания: используются для купирования изжоги, в том числе и у беременных. Безопасность использования у беременных подтверждена в открытом, многоцентровом исследовании IV фазы (Великобритания, ЮАР, n=148).

Стабилизаторы мембран тучных клеток слизистой оболочки желудка.

Лекарственное средство на основе гвайазулена и диметикона (Пепсан-Р). Механизм действия: ингибирует высвобождение гистамина тучными клетками. Оказывает противовоспалительное действие, снижает секрецию HCl в желудке, уменьшает газообразование в кишечнике. Возможно применение ЛС при беременности и в период грудного вскармливания.

Антисекреторные ЛС.**Блокаторы М-холинорецепторов.**

- ЛС красавки (белладонны): белладонны настойка, белладонны экстракт, действующие агенты – гиосциамин, скополамин и др.;
- Комбинированные ЛС красавки: бекарбон, белластезин, беллагин;

• ЛС природных и синтетических соединений с холиноблокирующими свойствами: атропин, платифиллин, гиосциамин, гиосцина бутилбромид (букоспан), метацин, пирензепин (гастроцепин).

Блокада холинорецепторов: M_1 - пирензепин (гастроцепин); M_2 - атропиноподобные ЛС; M_3 - производные скопаламина (гиосцина бутилбромид (букоспан), гиосциамины).

M -холиноблокаторы воздействуют на мускариновые рецепторы органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон, в том числе ингибируют действие ацетилхолина на M_1 -рецепторы, расположенные на мембране париетальной клетки.

Эффекты M -холиноблокаторов:

- Снижение секреции пищеварительных желез (базальная и ночная секреция) и бронхиальных желез;
- Торможение моторной активности пищевода, желудка и кишечника;
- Снижение тонуса бронхов, мочевого пузыря;
- Улучшение атриовентрикулярной проводимости;
- Тахикардия;
- Расширение зрачков;
- Спазмы аккомодации.

Показания к применению:

Атропиноподобные ЛС в настоящее время не применяют в качестве антисекреторных ЛС, из-за слабого влияния на кислотопродукцию и большого количества системных эффектов.

Пирензепин (селективный блокатор M_1 -холинорецепторов) редко применяют при пилороспазме и выраженном болевом синдроме.

Пирензепин (гастроцепин).

Избирательно угнетает секрецию соляной кислоты и пепсиногена (селективный блокатор M_1 -рецепторов в желудке). Принимают внутрь по 50 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды (первые 2-3 дня) затем по 50 мг 2 раза в сутки 4-6 недель. Максимальная доза - 200 мг/сут; в/м, в/в 5-10 мл 2-3 раза в сутки.

Побочные эффекты при передозировке M -холиноблокаторов: возбуждение, галлюцинации, судороги, паралич дыхания, расширение зрачка.

Противопоказания к применению M -холиноблокаторов.

- Гиперплазия предстательной железы,
- Неспецифический язвенный колит,
- Стеноз привратника (при осложнении язвы желудка),
- Первый триместр беременности;
- Повышенная чувствительность к ЛС.

Блокаторы H_2 рецепторов гистамина (БН₂P).

Общим в механизме действия этих ЛС является конкурентное ингибирование действия гистамина на H_2 -рецепторы мембраны париетальной клетки. Это специфические антагонисты H_2 -рецепторов гистамина. Результаты блокады: подавление продукции соляной кислоты в базальную, стимулированную и ночную фазу секреции.

Нобелевские премии:

1936 г. - за идентификацию гистамина (1913г.), Henry Dale.

1988 г. - за идентификацию H_2 -рецепторов и разработку ЛС, их блокирующих (1972 г.), James Black.

Общий принцип химического строения блокаторов H_2 -рецепторов гистамина одинаков, но конкретные соединения отличаются от гистамина «утяжеленной» ароматической частью или изменением алифатических радикалов.

В настоящее время известно семь представителей этой группы: циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин, лафутидин (проходит клинические испыта-

ния), ниперотидин (проходит клинические испытания). В Европе и Республике Беларусь применяются первые три представителя (Таблица 51).

Таблица 51 – Основные фармакокинетические параметры блокаторов H₂-рецепторов гистамина

Характеристики	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин
Блокада H ₁ - и H ₂ -рецепторов	H ₂ и H ₁	H ₂	H ₂
Степень ингибирования продукции HCl (по отношению к циметидину)	1	4-10	40
Липофильность	+	-	-
Метаболизм через систему цитохром P-450	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4	нет
Синдром отмены	возможно	возможно	нет
Частота побочных реакций	3,2%	2,7%	0,8-1,3%

Чаще всего применяют селективные H₂P: ранитидин и фамотидин. Из двух последних преимущество имеет фамотидин. В отличие от циметидина и ранитидина фамотидин не влияет на процессы микросомального окисления в печени, у него отсутствует синдром отмены, отмечена низкая частота побочных реакций (см. Таблицу 65). Оригинальное ЛС фамотидина – пепсид (в РБ не зарегистрирован), высококачественный дженерик – квамател.

Курсовое применение H₂P увеличивает синтез P_gE₂ в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), снижает синтез пепсина на 30-90%.

Показания:

- краткосрочное лечение (1,5-2 недели) кислотоассоциированных заболеваний:

- ГЭРБ;

- язва желудка и ДПК;

- симптоматические язвы (синдром Золлингера-Эллисона);

- функциональная диспепсия;

- дополнение к терапии ИПП для ликвидации кислотного ночного «прорыва» (прием на ночь).

Через 1,5-2 недели приема H₂P развивается резистентность H₂-рецепторов к лекарственному средству и появляется рефрактерность к антисекреторной терапии.

Ранитидин назначают по 300 мг/сутки в 1-2 приема (при однократном приеме лучше вечером) или в/в по 50 мг струйно каждые 6-8 ч. Фамотидин внутрь по 40 мг/сутки или в/в струйно (не менее 2-х недель) или капельно в течение 15-20 мин по 20 мг каждые 2 ч.

H₂P купируют боль в течение 1-10 суток, эндоскопически язва заживает за 4 недели у 60-80%, за 6 недель – 80-92%. Этому мешает курение, прием НПВС.

Побочные реакции:

- головная боль, чувство усталости, сонливость, тревога;

- тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, нарушение акта дефекации;

- аллергические реакции;

- поражения ЦНС: спутанность сознания, обратимые нарушения остроты зрения, головокружение, возбуждение, галлюцинации, депрессия (в большей степени характерно для циметидина);

- блокада рецепторов эндогенного тестостерона приводит к преходящему расстройству в половой сфере (импотенция, гинекомастия). В большей степени характерно для циметидина и ранитидина, в меньшей – для фамотидина;

- гепатотоксичность (гепатит) и бронхоспазм (действие на H_1 -рецепторы) больше характерно для циметидина.

Противопоказания:

- беременность;
- лактация;
- детский возраст (до 14 лет);
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- нарушение сердечного ритма.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП).

По эффективности и переносимости БН₂P существенно уступают ИПП. По этой причине применение ИПП в последние годы резко увеличилось.

Первый опытный образец ингибитора протонной помпы (ИПП) синтезирован в 1974 году, а уже в 1975 г. появился первый промышленный образец - тимопразол. В клиническую практику тимопразол не попал, так как на рынке в эти годы были популярны блокаторы H_2 -рецепторов гистамина.

Первое ЛС из группы ИПП - омепразол синтезирован в 1979 году в Швеции в «Хэссле» - дочерней фирме компании «АстраЗенека» группой исследователей под руководством Ивана Эстхольма. Лекарственное средство было представлено под торговым наименованием «Лосек» в 1988 году в Риме на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов и стало первым ИПП, который нашел свое клиническое применение.

Сегодня ингибиторы протонной помпы (ингибиторы H^+/K^+ -АТФазы) представляют собой большую группу лекарственных средств – производных бензимидазола. Все ИПП липофильные слабые основания, плохо растворимые в воде. В щелочной нейтральной среде ИПП фармакологически неактивны (пролекарства).

К кислой среде ИПП неустойчивы, поэтому выпускаются в виде:

- кишечнорастворимых таблеток (пантопразол, рабепразол, илапразол);
- таблеток, содержащих кишечнорастворимые микросферы - "multiple unit pellet system" (MUPS; омепразол);
- желатиновых капсул с кишечнорастворимыми микросферами (MUPS, лансопразол, декслансопразол (DDR-форма), эзомепразол).

Омепразол, пантопразол, эзомепразол также выпускаются в ампулах для в/в инъекций.

Механизм действия. ИПП всасываются в тонкой кишке, проникают из плазмы крови в кислую среду секреторного канальца париетальной клетки, где активируются (становятся ЛС – тетрациклическим сульфенамидом) и необратимо связывают молекулы цистеина H^+/K^+ -АТФазы. Две молекулы ИПП блокируют одну молекулу H^+/K^+ -АТФазы.

Все ИПП делятся на две большие группы:

1. Производные бензимидазола – рацематы (смесь R- и S- изомеров в пропорции 1:1).
2. Производные бензимидазола – моноизомеры или энантиомеры (S-изомер или R-изомера).

К первой группе рацематов относятся: омепразол (выход на рынок в 1988 г.), лансопразол (1991 г.), пантопразол (1994 г.), рабепразол (1998 г.), тенатопразол (проходит клинические испытания с 2004 г.), илапразол (2008 г.).

Ко второй группе энантиомеров относятся: эзомепразол (S-омепразол; выход на рынок в 2001 г.), декслансопразол (R-лансопразол; 2009 г.), S-рабепразол (проходит клинические испытания), S-тенатопразол (проходит клинические испытания). За создание технологии выделения оптического S-изомера омепразола разработчиком (Р. Нойри, В. Ноулз, К. Шарплесс) была присуждена Нобелевская премия в 2001 году.

Различия в изомерах объясняются преимуществами по фармакокинетике и выраженностью эффекта (Таблица 52).

Для ИПП характерна функциональная кумуляция – накопление антисекреторного эффекта. После приема внутрь ИПП антисекреторный эффект достигает максимума к 4-7 дню приема. Полное восстановление продукции кислоты после прекращения приема ЛС происходит к 3-4 дню. У всех ИПП среднесуточное значение pH при приеме ЛС 1 раз в сутки в обычной дозировке достоверно не отличается (Таблица 53).

Таблица 52 – Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта изомеров ИПП

Организм	Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта	
	S-изомер омепразола	R-изомер омепразола
Человек	+	-
Крыса	-	+
Собака	+	+
Организм	Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта	
	S-изомер лансопразола	R-изомер лансопразола
Человек	+ (20%)	+ (80%)

Таблица 53 – Некоторые фармакодинамические характеристики ИПП

Характеристики	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол	Эзомепразол
Максимальное подавление желудочной секреции (день приема)	5-7	5-7	5-7	4-7	4-5
Полное восстановление продукции кислоты после прекращения приема ЛС (дни)	3-4	4	4	2-3	3-4
Среднесуточное значение pH (прием ЛС 1 раз в сутки)	3,6	4,6	3,75	4,4	3,6

Таким образом, все ИПП имеют сходные фармакодинамические характеристики. Вместе с тем, среди ИПП имеются определенные фармакокинетические различия (Таблица 54).

Как видно из Таблицы 54 преимущества по фармакокинетике имеют лансопразол и пантопразол. В отличие от остальных ИПП лансопразол обладает высокой биодоступностью, как при однократном, так и при повторном приеме, выводится преимущественно через ЖКТ. Лансопразол и пантопразол метаболизируются в печени с участием всего двух ферментов системы Цитохром P-450.

В Республике Беларусь зарегистрировано три оригинальных ЛС: Париет (рабепразол), Нексиум (эзомепразол), Контролок (пантопразол). На рынке РБ имеется линейка высококачественных дженериков: Ультоп (омепразол), Ланзолгол (лансопразол), Нольпаза (пантопразол), Эманера (эзомепразол).

Режим дозирования: омепразол 20-40 мг/сутки в 1-2 приема внутрь за 30 минут до еды (при однократном приеме лучше утром) или 40-80 мг/сутки в/в, лансопразол 30-60 мг/сутки в 1-2 приема внутрь, пантопразол 40-80 мг/сутки в 1-2 приема внутрь или 40-80 мг/сутки в/в, рабепразол 20-40 мг/сутки в 1-2 приема внутрь, эзомепразол 20-40

мг/сутки в 1-2 приема внутрь или 40-80 мг/сутки в/в, илапразол 10(20) мг/сутки в 1 прием, декслансопразол 30-60 мг/сутки в 1-2 приема внутрь.

Показания к назначению ИПП:

- ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, эрозивно-язвенный эзофагит),
- язва желудка и ДПК,
- симптоматические язвы (синдром Золлингера-Эллисона и др.),
- функциональная диспепсия,
- инфекция *Helicobacter pylori* (все ингибиторы протонной помпы входят в схемы эрадикационной антихеликобактерной терапии, кроме декслансопразола, который используется преимущественно при лечении ГЭРБ).

Таблица 54 – Основные фармакокинетические характеристики ИПП

Характеристики	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол	Эзомепразол
Биодоступность (однократный/повторный прием)	35-40% 65%	80-91% 80-91%	77% 77%	52% 52%	50-64% 89%
Связь с белками	95%	97,7-99,4%	98%	97%	97%
T _{1/2} (часы)	0,5-1,2	1,3-1,7	0,9-1,9	0,7-1,5	1,0-1,5
T _{max} (часы)	0,5-3,5	1,5-2,2	2,0-4,0	2,0-5,0	0,5-3,5
Метаболизм через систему Цитохрома P-450	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Выведение	Почки 77-82% ЖКТ 18-23%	Почки 14-23% ЖКТ 77-86%	Почки 71-82% ЖКТ 18-29%	Почки 90% ЖКТ 10%	Почки 80% ЖКТ 20%
Побочные реакции	3-3,4%	1,8-4,1%	1,1-7%	1-5%	2-3,5%

На сегодняшний день ИПП остаются единственным классом антисекреторных лекарственных средств, способных удерживать pH 4 и выше в желудке в течение 18 часов на протяжении суток используя различные дозы ЛС.

Существует мнемоническое правило «3, 4, 5, 6», которое применяется для запоминания значения pH в желудке, которую необходимо поддерживать в течение 18 часов на протяжении суток для лечения гастроуденальной патологии используя различные дозы ИПП: pH > 3 (0,5-1 разовая доза ИПП в сутки) необходима для заживления язвы желудка и ДПК, поддерживающей терапии ГЭРБ, лечения функциональной диспепсии; pH > 4 (1-2 разовых дозы ИПП в сутки) – для заживления рефлюкс-эзофагита (эрозии и язвы пищевода), лечения НПВС-ассоциированной гастропатии (эрозии и язвы желудка и ДПК); pH > 5; (2-4 разовых дозы ИПП в сутки) – для эрадикации инфекции *H.pylori* с использованием antimicrobных ЛС; pH > 6 (4 разовых дозы ИПП в сутки) для остановки гастроуденального кровотечения (язва желудка и ДПК).

Побочные реакции:

Риск легких побочных реакций ИПП низкий - 1-3%. Частота отмены ИПП в клинических испытаниях 1-2%. Нет достоверных различий между различными ЛС ИПП по частоте встречаемости НПР.

Симптоматические побочные реакции:

Риск очень низкий (в ряде исследований сравним с плацебо)

- Головная боль -1,3-2,4%;
- Диарея - 1,9-4,1%;

- Тошнота - 0,2-2,6%;
- Сыпь - 1,1%;
- Зуд - 0,5%.

Серьезные побочные реакции:

Риск карцином желудка низкий вплоть до его отсутствия. После 20 лет использования ИПП миллионами пациентов во всем мире карциномы желудка, ассоциированные с приемом ИПП, не были документированы. Риск развития рака желудка крайне низкий. Максимальная частота рака желудка у инфицированных *H. pylori* лиц, ассоциированных с приемом ИПП: 1 случай на 10000 потребителей ИПП – это невозможно отделить от «натуральных случаев» *H. pylori* –ассоциированного рака желудка.

Хроническое применение ИПП ассоциируется с легким повышением уровня гастрина (200-400 пг/мл). У 1% в год развивается существенная гипергастринемия (> 400 пг/мл). Значимых различий между ЛС ИПП в отношении гастрина нет. Существенная гипергастринемия намного чаще развивается у пациентов с инфекцией *H. pylori*.

При длительном применении ИПП (больше года непрерывного приема в высоких дозах):

В связи с длительным отсутствием НС1 в желудке отмечается повышенная колонизация из ротовой полости на слизистую оболочку желудка аэробной микрофлоры. Повышенная колонизация желудка аэробной микрофлорой у потребителей ИПП может ассоциироваться с легочной микроаспирацией и колонизацией легких. Возрастает риск развития внегоспитальной пневмонии (при длительном приеме ИПП - ОР 1,89-4,47; без приема ИПП - ОР 0,6; прием ИПП в прошлом – ОР 1,89).

Ряд эпидемиологических исследований выявил повышенный риск перелома шейки бедра у пациентов длительно принимающих ИПП (в высоких дозах, в возрасте > 50 лет, прием ИПП > 1 года). Например, в США FDA уведомляет врачей и пациентов о пересмотре инструкции ИПП ОТС, которая будет включать новую информацию о возможном увеличении риска переломов бедра, запястья и позвоночника. Следует отметить, что риск перелома шейки бедра, запястья, позвоночника возрастает с увеличением длительности приема: прием ИПП ≥ 5 лет – ОШ 1,62 (95% ДИ: 1,02-2,58), прием ИПП ≥ 6 лет – ОШ 2,49 (95% ДИ: 1,33-4,67), прием ИПП ≥ 7 лет – ОШ 4,55 (95% ДИ: 1,68-12,29).

Противопоказания:

- Гиперчувствительность
- Беременность, кормление грудью
- Детский возраст (до 14 лет).

Разработка новых лекарственных форм ингибиторов Н⁺/К⁺-АТФазы.

Сегодня на рынке находится первое поколение ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол, декслансопризол) с коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$ до 2 часов).

Разрабатывается новое поколение ИПП с длительным периодом полувыведения: Илапризол ($T_{1/2}$ = 3,6 часа, на рынке Азии с 2008 года), Тенатопразол ($T_{1/2}$ = 9,3 часа; прием 1 раз в сутки, после отмены эффект сохраняется 5 дней, проходит КИ с 2004 г.). AGN 201904-Z – кислотоустойчивая, пролонгированная форма предшественника омепразола (поддержание pH > 4 в течении 24 часов).

Калий конкурирующие кислотные блокаторы (Potassium-competitive acid blockers; P-CABs) - экспериментальные ЛС, которые обратимо блокируют калий связывающий участок протонного насоса и не требуют перехода в активную форму. P-CABs блокируют секрецию Н⁺ намного быстрее, чем классические ИПП (в пределах полуса). Название группы заканчивается на -празан. Проходят клинические испытания Сорапразан (Soraprazan), Ревапразан (Revaprazan) и Вонопразан (Vonoprazan; фаза III КИ; 2014 год).

Прокинетики – лекарственные средства, нормализующие (усиливающие) моторику желудка и двенадцатиперстной кишки.

Прокинетики делятся на две группы:

1. Антагонисты (блокаторы) D_2 -рецепторов допамина (метоклопрамид, домперидон, итоприд – дополнительно инактивирует фермент ацетилхолинэстеразу).

2. Агонисты (активаторы) $5-HT_4$ -рецепторов серотонина (метоклопрамид, цизаприд, мозаприд).

Механизм действия.

Блокада допаминовых D_2 -рецепторов и активация серотониновых $5-HT_4$ -рецепторов приводит к высвобождению ацетилхолина из окончаний холинергических двигательных нейронов нервных сплетений, расположенных в стенке желудка и ДПК. Ацетилхолин возбуждает M_3 -холинергические рецепторы, расположенные на мышечных клетках желудка и ДПК. Это приводит к усилению моторики желудка и ДПК. Инактивация ацетилхолинэстеразы (итоприд) препятствует распаду ацетилхолина.

Различия и сходство между прокинетиками и противорвотными ЛС.

Противорвотные ЛС блокируют $5-HT_3$ -рецепторы (ондансетрон, трописетрон, гранisetрон) и $5-HT_4$ -рецепторы (алосетрон) серотонина. Они не являются активаторами данного типа рецепторов.

ЛС взаимодействующие с $5-HT_3$ рецепторами повышают давление в нижнем пищеводном сфинктере, ускоряют эвакуацию из желудка. В толстой кишке увеличивают продолжительность орально-цекального и толстокишечного транзита, уменьшает тонический компонент гастроколитического ответа на еду и нормализует тонус толстой кишки. Эффективны при лечении пациентов с синдромом раздраженной кишки с преобладанием поносов (ондансетрон).

Прокинетики (метоклопрамид, цизаприд, мозаприд) активируют $5-HT_4$ -рецепторы серотонина. Следует отметить, что метоклопрамид, цизаприд и мозаприд являются одновременно антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов серотонина, т.е. обладают противорвотным эффектом. Основные различия между прокинетиками представлены в Таблице 55.

Таблица 55– Основные различия прокинетиков

Характеристики	Метоклопрамид	Домперидон	Цизаприд	Мозаприд	Итоприд
Блокада D_2 -рецепторов	+	+	-	-	+
Активация $5-HT_4$ -рецепторов	+	-	+	+	-
Блокада $5-HT_3$ -рецепторов	+	-	+	+	-
Проникает через ГЭБ	++	+/-	+	+	+/-
Побочные эффекты (аритмии)	-	-	++	+	-
Печеночный метаболизм	не основной	не основной	P-450: CYP3A4	P-450: CYP3A4	Флавиновая монооксигеназа

Показания к применению.

Прокинетики применяются для симптоматического лечения диспепсии различного генеза (органической, функциональной, билиарной). В частности для купирования

отрыжки, тошноты, рвоты, икоты, тяжести, переполнения, вздутия в эпигастрии, раннего насыщения, анорексии, а также изжоги.

Как видно из Таблицы 55 преимущества по фармакокинетике имеет домперидон и итоприд. В отличие от остальных прокинетики домперидон и итоприд практически не проникают через ГЭБ, метаболизируется домперидон преимущественно минуя печень, а итоприд в печени с участием флавиновой монооксигеназы, минуя систему цитохром Р-450. В Республике Беларусь зарегистрировано одно оригинальное ЛС: Мотилиум (домперидон).

Режим дозирования:

- метоклопрамид 10 мг 3 раза в сутки, за 30 минут до еды.
- домперидон 10 мг (20 мг) 3-4 раза в сутки, за 15-30 минут до еды и на ночь.
- итоприд 50 мг 3 раза в сутки до еды.
- мозаприд 2,5 мг (5 мг) 3 раза в сутки независимо от еды.
- цизаприд 5-10 мг (20 мг) 3-4 раза в сутки, за 15-30 минут до еды и на ночь.

Побочное действие:

- диарея, запор, тошнота, боль в животе,
- головная боль,
- зуд, кожная сыпь.
- гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов (цизаприд, мозаприд, итоприд).

- галакторея, гинекомастия (метоклопрамид, в меньшей степени домперидон).
- усталость, сонливость, депрессия, сухость во рту, возбуждение, раздражительность, тремор (метоклопрамид, цизаприд, мозаприд).
- нарушение сердечного ритма (цизаприд, мозаприд).

Противопоказания:

- гиперчувствительность
- беременность, кормление грудью,
- детский возраст (домперидон – ранний детский возраст с массой тела до 35 кг),
- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация,
- механическая кишечная непроходимость.

Взаимодействие.

М-холиноблокаторы ослабляют эффекты прокинетики, м-холиномиметики (пилокарпин) усиливают эти эффекты. Отмечается повышение концентрации в плазме крови совместно применяемых ЛС-субстратов изоферментов цитохрома Р-450 (СYP3A4): кетоконазол, эритромицин, флуконазол (цизаприд, мозаприд).

Мозаприд и рензаприд не подтвердили в клинических исследованиях своей эффективности, в связи с чем, фирма производитель рензаприда отказалась от его дальнейшей разработки.

Цизаприд из-за серьезных побочных эффектов (опасные желудочковые аритмии) был изъят в 2000 году из обращения в подавляющем большинстве стран.

Американский колледж гастроэнтерологов в 2009 году вынужден констатировать, что в арсенале врачей в настоящее время нет эффективных и безопасных агонистов 5-HT₄-рецепторов.

Гастропротекторы повышают резистентность слизистой оболочки желудка и ДПК к воздействию агрессивных факторов путем активации естественной защиты или искусственно созданных барьеров:

- увеличивают устойчивость клеток желудка и ДПК к воздействию агрессивных факторов;
- увеличивают секрецию слизи и её устойчивость к кислотно-пептической агрессии;
- усиливают синтез бикарбонатов клетками слизистой оболочки желудка и ДПК;

- повышают устойчивость капилляров к неблагоприятному воздействию и нормализуют микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка и ДПК;
- стимулируют регенерацию слизистой оболочки;
- осуществляют механическую защиту дефектов слизистой оболочки.

Группы цитопротекторов:

- пленкообразующие ЛС коллоидного висмута (Де-нол), сукральфат
- абсорбирующие и обволакивающие ЛС – сималдрат
- цитопротективные ЛС – мизопростол
- стимуляторы регенерации слизистой оболочки – метилурацил, пентоксил, калия оротат, биостимуляторы и т.д.
- ЛС синтеза слизи – ЛС корня солодки, сок капусты белокачанной.

Де-нол.

ЛС, содержащие висмут после непродолжительного к ним охлаждения вновь привлекли внимание ученых, т.к. они обладают не только гастроцитопротективным эффектом, но и антибактериальной активностью против *H.pylori* (Нр). В связи с учетом изменения частоты и спектра антибиотикорезистентности (АР) пересмотрена роль висмута трикалия дицитрата (Де-нола) у Нр-инфицированных пациентов.

Установлено, что максимальная концентрация висмута в плазме крови была ниже минимального токсического уровня. Минимальная концентрация коллоидного субцитрата висмута обеспечивает подавление роста 90% штаммов Нр (МПК90) составляет 4 нг/мл. Его содержание в слизистой оболочке желудка после приема внутрь значительно превышает этот уровень. ЛС висмута (Де-нол) синергично действует на Нр с β-лактамами антибиотиками и позволяет преодолеть развитие устойчивости к АМЛС., а также возможно и к нитроимидазолам. Штаммов Нр, устойчивых к Де-Нолу, не обнаружено.

Механизмы действия Де-нола на Нр сложные. Висмут образует комплексы со стенкой бактерии и периплазматической мембраной, в результате чего клетка разрушается. Кроме того, висмут ингибирует различные ферменты, продуцируемые Нр (уреаза, каталаза, липаза), а также АПФ. Соли висмута подавляют адгезию микроорганизмов на эпителиальных клетках. Поскольку монотерапия висмутом не позволяет добиться эрадикации Нр (уровень эрадикации низкий), он принимается в составе комбинированной анти-Нр терапии (4-х компонентная схема).

Кроме антихеликобактерной активности, висмут подавляет и другие патогенные энробактерии, а также даёт целый ряд цитопротективных эффектов:

- образует защитную пленку на слизистой оболочке желудка (препятствует обратной диффузии ионов водорода), в т.ч. на поверхности эрозий и язв, способствуя их заживлению, рубцеванию, защищает от влияния соляной кислоты и пепсина;

- связывает желчные кислоты;
- снижает секрецию и активность пепсина;
- улучшает ультраструктуру слизистой оболочки желудка;
- усиливает секрецию P_g и бикарбонатов (главное в цитопротекции);
- связывает эпидермальный фактор роста.

Показания к назначению:

- язва желудка и ДПК (в качестве компонента эрадикационной терапии Нр);
- радиационный колит;
- воспалительные заболевания кишечника (НЯК, болезнь Крона).

При концентрации в крови равной 100 мкг/л, может развиваться висмутотная энцефалопатия (болезнь Альцгеймера).

Де-нол назначается внутрь по 120 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды и на ночь (в качестве компонента эрадикационной терапии Нр) или по 240 мг 2 раза в сутки за 1 ч до еды и через 2 ч после последнего приема пищи вечером.

Побочные реакции: тошнота, рвота, частый стул, кожная сыпь, зуд, временное потемнение языка и фекалий. При длительном приеме или в больших дозах возможно токсическое поражение ЦНС с развитием обратимой энцефалопатии.

Противопоказания:

- выраженное нарушение функции почек,
- беременность, лактация.

Сукральфат - комплексный сульфатированный дисахарид, содержащий алюминий. Биодоступность низкая (~2%). 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 ДПК, особенно в области эрозий и язв, причем концентрация ЛС в 5-7 раз больше чем в непораженных участках. В желудке пленка сохраняется до 8 ч, в ДПК – до 4 ч.

Показания:

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки (профилактика и лечение), повреждение слизистой оболочки ЖКТ, обусловленное стрессом или приемом НПВС (профилактика и лечение), гиперацидные состояния, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперфосфатемия у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе.

Противопоказания:

Гиперчувствительность, дисфагия или непроходимость ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 4 лет).

Побочные действия:

Диспепсия, запор или диарея, боли (в животе, спине, головная), головокружение, сонливость, сухость в ротовой полости, тошнота, кожная сыпь и зуд, крапивница.

Нифедипин назначают для снижения тонуса нижнего пищевода сфинктера при ахалазии кардии и сфинктера Одди. Дают по 10 мг под язык.

Изосорбида динитрат - показания те же плюс портальная гипертензия.

Рациональная фармакотерапия.

ГЭРБ

ГЭРБ без эзофагита: назначают домперидон 30 мг/сутки или метоклопрамид по 30 мг/сутки и/или БН₂Р (ранитидин 150-300 мг/сутки, фамотидин 20-40 мг/сутки 1-2 раза в день) и/или ИПП (омепразол (или другие ИПП) 20-40 мг/сутки 1-2 раза в день). Используется «терапия по требованию».

ГЭРБ с неэрозивным эзофагитом: ранитидин 300-600 мг/сутки или фамотидин – 40-80 мг/сутки или домперидон 30 мг/сутки в течение 6 недель. При неэффективности: ИПП – омепразол (или другие ИПП) 20-40 мг/сутки также 6 недель. После улучшения назначается домперидон или метоклопрамид одну-две недели с переходом на «терапию по требованию».

ГЭРБ с эрозивным эзофагитом:

- поэтапная ступенчатая терапия: ИПП (например, омепразол 40 мг/сутки)

- дополнительно домперидон по 30-80 мг/сутки 4-5 недель. Нр не способствует развитию язв и эрозий в пищеводе.

Используется «непрерывная» антисекреторная терапия.

Язва желудка и ДПК.

Эрадикационная терапия может проводиться в ремиссию и при обострении заболевания. Такая терапия может проводиться амбулаторно и в стационаре, т.к. результаты одинаковы. Результаты зависят от того какая терапия проводится (главный фактор) и как она проводится. Клинико-фармакологические требования к антихеликобактерной терапии:

- эрадикация Нр не менее 80%;

- хорошая переносимость;
- экономически оправданная схема эрадикации;
- удобная в использовании схема эрадикации.

Эволюция схем антихеликобактерной терапии:

Международное Маастрихтское соглашение I (1996 г.)

Тройная терапия, длительность 7 дней

Международное Маастрихтское соглашение II (2000 г.)

Тройная терапия 1-й линии, длительность 7 дней

Квадротерапия 2-й линии, длительность 10 дней

Международное Маастрихтское соглашение III (2005 г.)

Терапия первого выбора, длительность 7 или 14 дней

Терапия второго выбора, длительность 10 или 14 дней

Терапия третьего выбора

Международное Маастрихтское соглашение IV (2012 г.)

Терапия 1-й линии, 2-й линии, 3-й линии.

Дифференцированное применение различных схем эрадикационной терапии в зависимости от кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori* в регионе (<15-20% и >15-20%).

Использование в 1-й линии последовательной эрадикационной терапии: ИПП + 1 антибиотик 5 дней, затем ИПП + 2 антибиотика 5 дней.

Назначение двойной дозы ИПП (дважды в день) повышает эффективность тройной терапии 1-й линии.

Определенные про- и пребиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адьювантной терапии и редуцируют побочные эффекты.

Рекомендуемая современная схема терапии для эрадикации *H.pylori*, согласно Международному Маастрихтскому соглашению IV (2012 г.) представлена в Таблице 56.

Таблица 56 - Рекомендуемая терапия для эрадикации *H.pylori* (Международное Маастрихтское соглашение IV, 2012 г.)

Линии	Кларитромицин-резистентные штаммы <i>H.pylori</i> в регионе	
	<15-20%	>15-20%
1	тройная терапия ИПП-К-А/М (7-14 дней) или последовательная терапия ИПП-А + ИПП-К-Т/М (5+5 дней)	квадротерапия ИПП-Денол-Тц-М (7-10 дней) если нельзя, то последовательная терапия ИПП-А + ИПП-К-Т/М (5+5 дней) или квадротерапия без висмута ИПП-К-А-Т/М (7-10 дней)
2	квадротерапия ИПП-Денол-Тц-М (7-10 дней) или ИПП-левофлоксацин-содержащая тройная терапия ИПП-Л-А (7-10 дней)	ИПП-левофлоксацин-содержащая тройная терапия ИПП-Л-А (7-10 дней)
3	Выбор лечения основывается на определении чувствительности <i>H.pylori</i> к антибиотикам	

Примечание: ИПП – ингибитор протонной помпы, К – кларитромицин, А – амоксициллин, М – метронидазол, Т – тинидазол, Тц – тетрациклин, Л – левофлоксацин.

В настоящее время используются схемы антихеликобактерной терапии первой, второй и третьей линии.

Схема антихеликобактерной терапии первой линии (3-х компонентная или тройная терапия):

- омепразол по 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)

- кларитромицин 0,5 x 2 раза в сутки
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки

Длительность терапии 7-14 дней. Вместо амоксициллина можно использовать метронидазол 0,5 2 раза в сутки, если резистентность к метронидазолу ниже 40% в популяции. Например, в РФ резистентность к метронидазолу > 50%. Первичная устойчивость бактерии к кларитромицину составляет 5-10%. Устойчивость *H.pylori* к амоксициллину - крайне редкое явление. 14-дневная продолжительность лечения на 5% более эффективна, чем 7-дневная. Необходимо использовать брэнды или высококачественные дженерики.

Для лучшего запоминания 3-х компонентной схемы можно использовать:

Мнемоническое правило «1, 2, 3»: схема антигеликобактерной терапии первого выбора - длительность 1 неделя, кратность приема 2 раза в день, 3 лекарственных средства (один ингибитор протонной помпы и два антибиотика).

Мнемоническое правило «ОКА12»: схема антихеликобактерной терапии первого выбора – Омепразол, Кларитромицин 1 г/сутки, Амоксициллин 2 г/сутки, длительность приема 1-2 недели, кратность приема 2 раза в день.

Схема антихеликобактерной терапии первой линии (последовательная терапия):

- омепразол 0,02 x 2 раза сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
 - амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки
- 5 дней, затем
- омепразол 0,02 x 2 раза сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
 - кларитромицин 0,5 x 2 раза в сутки,
 - тинидазол или метронидазол 0,5 x 2 раза в сутки
- 5 дней

Длительность терапии 10 дней. Последовательная терапия обладает большей эффективностью по сравнению со стандартной тройной терапией при наличии кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori* в регионе.

Схема антихеликобактерной терапии второй линии (4-х компонентная или квадратотерапия):

Терапия второй линии (4-х компонентная) используется при неэффективности схемы первой линии.

- омепразол 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- висмут трикалия дицитрат (Де-нол) 0,12 x 4 раза в сутки
- метронидазол 0,5 x 3 раза в сутки
- тетрациклин 0,5 x 4 раза в сутки

Длительность терапии 7-10 дней (вместо тетрациклина можно использовать амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки). Первичная резистентность бактерии к метронидазолу колеблется от 10 до 50%. Описаны единичные штаммы *H.p.*, устойчивые к тетрациклину. Штаммов *H.p.*, устойчивых к Де-Нолу, не обнаружено.

Удачная эрадикация *H.p.* сопровождается низкой частотой реинфекции. Схема считается эффективной, если добились не менее 80% эрадикации *H.p.* Европейская группа по изучению *H.p.* предложила рассматривать квадратотерапию не только как наиболее эффективную схему второй линии, но и как альтернативную тройной терапии на первом этапе лечения при наличии кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori* в регионе.

Схема антихеликобактерной терапии второй линии (левофлоксацин-содержащая тройная терапия):

- омепразол 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- левофлоксацин 0,5 x 2 раза в сутки,
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки.

Длительность терапии 7-10 дней. Схема эффективна при наличии кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori* в регионе.

При повышенной чувствительности к антибиотикам из группы пенициллинов используют схему первой линии с метронидазолом или терапию второй линии без амоксициллина.

4-х компонентная или квадротерапия без висмута

- омепразол 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- кларитромицин 0,5 x 2 раза в сутки,
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки,
- тинидазол или метронидазол 0,5 x 3 раза в сутки

Длительность терапии 7-10 дней. Используется на первом этапе лечения при отсутствии эффективности других схем эрадикации *Нр* в регионах с наличием кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori*.

Схема антихеликобактерной терапии третьей линии (3-х компонентная):

Лечение третьей линии должно основываться на определении чувствительности *H.pylori* к антибиотикам (в РБ не проводится).

В качестве примера:

- омепразол 0,02 x 2 раза в сутки,
- рифабутин 0,15 x 2 раза в сутки
(или фуразолидон 0,2 x 2 раза в сутки)
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки.

Длительность терапии 7-10 дней.

После окончания эрадикационной терапии следует продолжить прием используемого антисекреторного ЛС в половинной дозе еще 7-10 дней (омепразол 20 мг в сутки, лансопразол 30 мг в сутки, пантопразол 40 мг в сутки утром). Подтверждение эрадикации *H.pylori* проводится 2 методами через 4-6 недель после отмены всех антибактериальных и антисекреторных ЛС. Появление *H.pylori* в течение года в организме пациента после проведенного курса эрадикации следует расценивать как рецидив инфекции и назначать более эффективные схемы лечения. Появление *H.pylori* спустя год в организме пациента после проведенного курса эрадикации следует расценивать как реинфекцию и также использовать более эффективные схемы лечения.

Профилактика обострений.

«Непрерывная» антисекреторная терапия в половинной дозе (омепразол 20 мг в сутки, утром) при неэффективности проведенной эрадикации *Нр*, при сопутствующей эрозивно-язвенной ГЭРБ.

«Курсовая» антисекреторная терапия (пантопразол 20-40 мг в сутки первые 4 дня недели, перерыв 3 дня, и так каждую неделю).

Антисекреторная терапия «по требованию» (омепразол 40 мг в сутки 3 дня, омепразол 20 мг в сутки 3 дня, утром) при появлении симптомов диспепсии после успешной эрадикации *Нр*, изжоги при эндоскопически негативной ГЭРБ.

Ошибки при лечении

Любое произвольное изменение схем эрадикации (замена лекарственного средства, изменение кратности приема, уменьшение доз, продолжительности лечения) резко снижает их антихеликобактерную эффективность, способствует формированию резистентных к антибиотикам штаммов *H.pylori*.

Показания к антихеликобактерной терапии (АХБТ):

- язва желудка и ДПК;
- МАЛТ лимфома желудка;
- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка в связи с раком желудка;
- близкие родственники онкологических пациентов;
- желание пациента (после консультации врача).

Расширенные показания к назначению АХБТ:

- всем взрослым пациентам с функциональной диспепсией, проживающих в регионах с высокой распространенностью Нр;
- атрофический гастрит, т.к. АХБТ предупреждает распространение процесса и способствует регрессу атрофических изменений;
- пациентам, постоянно принимающим НПВС (в том числе на фоне длительного приема аспирина) и имеющих факторы риска развития НПВС-гастропатии (полностью не предупреждает образование эрозий и язв);
- у пациентов с идиопатической тромбоцитопенией и железодефицитной анемией неясного генеза следует исключить наличие Нр и по необходимости назначить АХБТ.

Ферментные лекарственные средства (ФЛС).

Нарушение пищеварения и всасывания пищи (синдром мальабсорбции) характеризуется нарушением функций желудка, тонкой кишки, печени или поджелудочной железы. Недостаточность функции ПЖ может быть первичной и вторичной.

Классификация ферментных ЛС.

- Экстракты слизистой оболочки желудка (пепсин): абомин, ацидин-пепсин, пепсидил;
- ЛС панкреатина (липаза, амилаза, протеаза): креон, панзинорм, креазим, микрозим;
- ЛС на основе ферментов грибкового / растительного происхождения (протеолитические, амилитические, липолитические): ораза, солизим, нигедаза;
- ЛС на основе лактазы (лактаза или дисахаридаза, расщепляет лактозу на простые сахара галактозу и глюкозу): лактраза, тилактаза.

Поджелудочная железа (ПЖ) - один из главных органов, обеспечивающих процесс пищеварения. Без нормального функционирования ПЖ невозможен адекватный гидролиз белков, жиров и углеводов. ПЖ Синтезирует более 20 (протеолитических, липолитических, амилитических, нуклеаз) пищеварительных ферментов, бикарбонаты, около 1,5 - 2 литров секрета в сутки (содержит 6-20 грамм ферментов). Интенсивность секреторного процесса составляет 1,5 мл секрета в минуту. По выходу секрета на единицу массы органа продуктивность паренхимы ПЖ сравнивают с молочной железой женщины на высоте лактации или с почками (1,5 мл мочи в минуту). За сутки поджелудочная железа, имея массу 100 грамм, вырабатывает до 2 литров сока. Для примера, печень, имея массу 1500 грамм, за сутки выделяет 500-600 мл желчи. 40% ткани поджелудочной железы может синтезировать нормальное количество ферментов и бикарбонатов. Ферменты составляют 20% массы поджелудочной железы. По содержанию фосфолипидов поджелудочная железа уступает только головному мозгу. У здоровых людей в фазу пищеварения (в течение 6 часов) выделяется 300 000 - 600 000 МЕ липазы.

Первичная недостаточность ПЖ (относительная):

Нарушение оттока секрета поджелудочной железы при дуоденостазе, обструкции протоков поджелудочной железы (спазм сфинктера Одди, конкременты, белковые пробки, стеноз, опухоль).

Наследственные заболевания экзокринных желез ПЖ (муковисцидоз - обтурация желез вязким или плотным эозинофильным веществом).

Первичная недостаточность ПЖ (абсолютная):

Снижение выработки ферментов поджелудочной железой за счет уменьшения количества ацинарных клеток (панкреатэктомия, рак ПДЖ, хронический панкреатит, возрастная атрофия ацинарных клеток - развивается после 40 лет, после 70 лет размеры ПЖ уменьшаются).

Вторичная недостаточность ПЖ:

Инактивация ферментов поджелудочной железой в двенадцатиперстной кишке («закисление» луковицы ДПК).

Клинические признаки и симптомы при снижении синтеза ферментов.

Клинически значимое снижение секреции поджелудочной железы происходит при деструкции более 90% паренхимы органа. При уменьшении объема функционирующей паренхимы до 10% от нормы возникают признаки мальабсорбции (полифекалия, «жирный» стул, потеря массы тела, метеоризм). Экскреторная недостаточность поджелудочной железы приводит к нарушению гидролиза белков, жиров и углеводов, накоплению в просвете тонкой кишки непереваренных субстратов, дефициту свободных жирных кислот, обладающих бактерицидным действием. Таким образом, эксcretорная недостаточность поджелудочной железы приводит к заселению микроорганизмами слизистой оболочки тонкого кишечника и формированию в 35% случаев синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБР; метеоризм, диарея или запор).

Ферментные ЛС (ФЛС) панкреатина назначают с заместительной целью в достаточной дозе и длительно, (причем это не исключает назначение других ЛС), а также при хроническом панкреатите с целью торможения по механизму отрицательной обратной связи выработки собственных ферментов поджелудочной железы.

Ферментная заместительная терапия панкреатитом.

В настоящее время используют ЛС экстрактов ПЖ животных (свиньи) содержащие панкреатин.

Показания: потеря массы тела, стеаторея, метеоризм.

Критерии адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов: увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение вздутия живота.

Критерии выбора ЛС для ферментной заместительной терапии.

- Высокое содержание липазы в ЛС – до 25 000 - 40 000 МЕ на 1 прием пищи (при недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ переваривание жиров нарушается в первую очередь).

- Наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком (основа ферментных ЛС – липаза и трипсин – быстро теряют активность в кислой среде: липаза при $pH < 4$, трипсин – при $pH < 3$). До попадания ЛС в ДПК может разрушиться до 92% липазы и 78% трипсина.

- Маленький размер гранул, наполняющих капсулы (одновременно с пищей эвакуация ЛС из желудка происходит лишь в том случае, если размер его частиц не превышает 2 мм).

- Отсутствие желчных кислот в составе ЛС: желчные кислоты усиливают секрецию ПЖ, что нежелательно при недостаточности экзокринной функции ПЖ; высокое содержание ЖК в кишечнике, при интенсивной ферментной терапии, вызывает холонгенную диарею. Состав основных панкреатических ферментов приведен в Таблице 70.

Лекарственным средством для ферментной заместительной терапии, соответствующее критериям выбора, является оригинальное ЛС Креон. В Креоне используется физиологическое (оптимальное) соотношение липазы, амилазы и общих протеаз с сохранением высоких доз ферментов. Если соотношение нарушается, то экзогенные протеазы разрушаются эндогенными протеазами при попадании в ДПК.

Механизм действия.

Протеазы в тонкой кишке расщепляют белки с образованием полипептидов и свободных аминокислот, липаза расщепляет нейтральный жир до глицерина и жирных кислот, амилаза гидролизует крахмал до декстринов и сахаров. Таким образом, в результате экзогенного возмещения недостающих ферментов поджелудочной железы происходит нормализация процессов пищеварения.

Фармакокинетика.

Панкреатические ферменты не всасываются из ЖКТ и поэтому не обнаруживаются в системном кровотоке. Так как ферменты являются белками, они инактивируются

в процессе гидролиза и перевариваются. Энтеросолюбивая оболочка минимикрогранул Креона предотвращает инактивацию ферментов соляной кислотой желудочного сока. Желатиновая капсула растворяется в желудке в течение 1-2 минут. Минимикрогранулы Креона равномерно смешиваются с химусом и быстро переходят в ДПК. Оболочка, покрывающая микрогранулы, полностью устойчива к действию 0,1 N раствора HCl в течение 2 часов. Покрытие микрогранул Креона растворяется в ДПК при pH \geq 6, обеспечивая быстрое и полное высвобождение активных ферментов. В среде с pH \geq 6 высвобождение ферментов из микрогранул начинается приблизительно через 15 минут, достигая максимального уровня (97%) через 30 минут. Таким образом, Креон имеет почти 100% интестинальную биодоступность с сохранением высокого уровня активных ферментов в ДПК. Сравнительные характеристики Креона (оригинал) и Креазима (дженерик) представлены в Таблице 58.

Таблица 57 – Состав основных панкреатических ферментов

Название ЛС	Липаза, МЕ	Амилаза, МЕ	Протеазы, МЕ
Мезим форте 10000 (таблетки)	10000	7500	375
Мезим форте (таблетки)	3500	4200	250
Панзим форте (таблетки)	4200	3500	250
Панзинорм форте (драже)	6000	7500	1950
Фестал Н (таблетки)	6000	4500	300
Панзинорм форте 20000 (таблетки)	20000	12000	9000
Панзинорм 10000 (микрогранулы)	10000	7200	400
Креон 40000 (минимикросферы)	40000	25000	1600
Креон 25000 (минимикросферы)	25000	18000	1000
Креон 10000 (минимикросферы)	10000	8000	600
Креазим 20000 (минимикросферы)	20000	16000	1200
Креазим 10000 (минимикросферы)	10000	8000	600

Таблица 58 – Сравнительные характеристики минимикросфер Креона и Креазима

Характеристики	Креон	Креазим
Содержание панкреатина	150 и 300 мг	140 и 280 мг
Форма и размер микрогранул	одинаковый	разный
Устойчивость микрогранул к действию HCl	120 минут	45 минут
высвобождение ферментов из микрогранул при pH \geq 6	в течение 15-30 минут	в течение 60 минут

Режим дозирования.

Взрослые: Панкреатин внутрь 20000-80000 МЕ липазы 4-6 раз в сутки во время еды. Не следует превышать ежедневную дозу ферментов в 15000-20000 МЕ липазы на 1 кг массы тела (международные рекомендации).

Примерное распределение ежедневной дозы ферментов:

Завтрак – 25000-40000 МЕ липазы;

Ланч – 20000-25000 МЕ липазы;

Обед – 25000-40000 МЕ липазы;

Полдник – 20000-25000 МЕ липазы;

Ужин – 25000-40000 МЕ липазы;

На ночь – 20000-25000 МЕ липазы;

Дети:

<6 месяцев: 1500 МЕ липазы на 1кг массы тела в сутки;

6-12 месяцев: 2000 МЕ липазы на прием;
 1-6 лет: 4000-8000 МЕ липазы на прием;
 7-12 лет: 8000-12000 МЕ липазы на прием;
 >12 лет: 20000-80000 МЕ липазы на прием (взрослая дозировка).

Таблица 59 – Расчет дозы ферментов на 1 грамм жира

Пациенты	В расчете на 1 г жиров
Взрослые	2000 МЕ липазы
Дети	1000 МЕ липазы

Капсулы и таблетки панкреатина следует проглатывать целиком, не разжевывая, во время приема пищи, желательно заливая большим количеством нещелочной жидкости (например, фруктовый сок). Для облегчения проглатывания (у детей и пожилых людей) можно раскрыть капсулу Креона и проглотить ее содержимое не разжевывая (активные ферменты при высвобождении в полости рта могут вызвать раздражение слизистой оболочки и инактивироваться при последующем проглатывании).

Таблица 60 – Варианты назначения панкреатических ферментов

Недостаточность функции поджелудочной железы	Режим приема ферментных ЛС
Постоянная	постоянная заместительная терапия (обострение – стационарный прием > 75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки; ремиссия – амбулаторный прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки)
Периодическая	курс заместительной терапии (амбулаторный прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки)
Эпизодическая (эпизоды переедания, приема алкоголя, боли, метеоризма)	заместительной терапии «по требованию» (эпизодический прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды)

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость;
- острый панкреатит.

Побочные эффекты:

- гиперчувствительность (встречается очень редко).

Алгоритм тактики заместительной терапии при панкреатической недостаточности (если лечение неэффективно):

Микросферы панкреатина (начальная доза 20000-30000 МЕ липазы на прием) → повысить дозу в 2-3 раза → уменьшить количество жира до 50-75 г/день → проверить выполнение рекомендаций → добавить антисекреторные ЛС → исключить сопутствующие заболевания.

Неэффективность ферментной заместительной терапии (Таблица 61)

- Низкая доза;
- Неадекватный выбор формы лекарственного средства (таблетки);
- Снижение кратности приема;
- Прием ферментных ЛС до еды (необходимо принимать панкреатин во время или после еды);
- Ацидификация («закисление») луковицы двенадцатиперстной кишки или «некислая» среда в желудке.

Кроме ЛС экстрактов ПЖ животных, содержащие панкреатин, используют ЛС, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхожде-

ния (Таблица 62). Данные ЛС содержат меньшую концентрацию ферментов, чем панкреатин.

Таблица 61 - Неэффективность ферментной заместительной терапии в СНГ

ЛС панкреатина	СНГ	ЕС
Таблетки	80% рынка	не используются
Микросферы и микротаблетки	20% рынка	100% рынка
Суточные дозы панкреатина	95% пациентов используют низкие дозы: < 30 000 МЕ липазы	95-99% пациентов используют высокие дозы: 75 000 - 150 000 - 300 000 МЕ липазы

Таблица 62 – ЛС, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения

ЛС	Состав, происхождение	Фармакологические эффекты
Ораза	Протеолитические, амилолитические липолитические ферменты (амилаза, мальтаза, протеаза, липаза) из культуры гриба <i>Aspergillus oryzae</i>	Расщепление белков, жиров и крахмала
Солизим	Смесь липолитических ферментов, получаемых из <i>Penicillium solitum</i>	Расщепление жиров
Нигедаза	Липолитический фермент, выделяемый из семян чернушки дамасской (<i>Nigella damascena</i>)	Расщепление жиров

Побочные эффекты ЛС, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения.

У некоторых пациентов отмечаются боли в животе, а также усиление поноса у лиц, страдающих диареей.

Антиферментные ЛС.

Апротинин (гордокс, трасилол, контрикал и др.) антиферментное ЛС, получаемое из легких (активность выше) или поджелудочной железы крупного рогатого скота. Ингибирует протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, калликреин, плазмин) в плазме крови. Ингибируя плазмин, понижает фибринолитическую активность крови, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях. Апротинин снижает активность фактора Хагемана и блокирует переход калликреиногена в калликреин. Вышеуказанные БАВ способствуют развитию тяжелых некротических изменений поджелудочной железы при ее остром воспалении. Антиферментные ЛС замедляют образование кининов (брадикинина в плазме крови и калликреина в тканях), вызывающих нарушения микроциркуляции, вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов. Апротинин несовместим с ГКС и инфузионными растворами, содержащими аминокислоты и эмульсии жиров.

Фармакокинетика. После в/в введения апротинин быстро распределяется во внеклеточном пространстве, кратковременно накапливается в печени. T-50 около 150 мин, разрушается лизосомальными ферментами почек и выводится с мочой.

Показания:

- острый панкреатит;
- фибринолитические кровотечения;
- для лечения и профилактики различных форм шока (эндотоксического, травматического, гемолитического).

Противопоказания:

- ДВС (кроме фазы гиперкоагуляции);
- I и II триместры беременности;
- кормление грудью.

Побочные эффекты:

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- бронхоспазм;
- галлюцинации, психозы;
- тошнота, рвота (при быстром введении);
- аллергические реакции;
- тромбофлебиты в месте введения.

Желчегонные ЛС:

- холеретики (увеличивают образование желчи);
- холекинетики (способствуют выведению желчи);
- миотропные спазмолитики.

Холеретики - желчегонные средства, которые увеличивают концентрацию желчных кислот в желчи. Холеретики действуют рефлекторно, преимущественно со слизистой оболочки тонкой кишки под воздействием желчных кислот или веществ, содержащих эфирные масла.

Холеретики, содержащие желчные кислоты: аллохол, лиобил, холензим, панзинорм форте, фестал.

Синтетические холеретики: гимекромон, осалмид, цикловалон, гидроксиметилникотинамид.

Гимекромон возбуждает рецепторы слизистой оболочки кишечника и рефлекторно усиливает секрецию желчи. ЛС препятствует образованию камней, вследствие повышения осмотического градиента между желчью и кровью, что приводит к увеличению фильтрации в желчные каналцы электролитов и воды, снижению содержания холатов. Гимекромон обладает миотропным спазмолитическим эффектом на желчевыводящие пути и их сфинктеры, но не влияет на моторику желчного пузыря и протоков, ГМК сосудов и кишечника.

Показания: дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, холециститы, неосложненная ЖКБ, гепатиты без холестаза.

Побочные реакции: диарея, боли в животе, головная боль, нарушение свертываемости крови.

Холеретики растительного происхождения: алоэ древовидное, барбарис обыкновенный, валериана лекарственная, душица обыкновенная, зверобой продырявленный, календула, кукурузные рыльца, шиповник и др.

Фламин – сухой концентрат бессмертника.

Кукурузные рыльца – увеличивают секрецию желчи, уменьшают её вязкость, снижают в желчи билирубин.

Берберина бисульфат – содержит берберин (алкалоид барбариса) обладает гипотензивным и желчегонным эффектом – холеретик и холекинетик.

Минеральная вода – обладает холеретическим эффектом.

Холекинетики повышают тонус ЖП и снижают тонус желчных путей и сфинктера Одди. Большинство этих ЛС обладают холесекреторным противовоспалительным эффектом:

- береберина бисульфат;

- синтетические: осалмид стимулирует образование и выделение желчи, снижает её вязкость, оказывает спазмолитическое действие на ГМК желчных протоков и сфинктеров, снижает холестерин в желчи;

- гидроксиметилникотинамид повышает образование и выведение желчи, обладает противомикробной активностью и т.д.

В терапевтическом арсенале для коррекции болевого синдрома и нормализации моторики ЖКТ и билиарного тракта в частности используют релаксанты гладкой мускулатуры нескольких групп:

- антихолинэргические средства: ЛС красавки, платифиллин, метацин. Особенностью их является выраженная индивидуальная зависимость релаксирующего тонуса парасимпатической НС, и широкий спектр ПР;

- неселективные миотропные спазмолитики за счет цАМФ зависимого уменьшения концентрации ионов кальция в гладкомышечной клетке, вызывают замедление контакта актина и миозина. Папаверин, дротаверин угнетают ФДЭ и блокируют аденозиновые рецепторы. Основным ЛС данной группы является дротаверин.

ЛС данной группы лишены холинолитических ПР, но в то же время являются неселективными для ЖКТ ЛС с универсальным, системным эффектом на всю гладкомышечную систему организма. Применение неселективных спазмолитиков у пациентов с гипомоторными и гипотоническими нарушениями билиарного тракта может усугубить моторно-тонические нарушения желчевыводящих путей. ЛС этой группы применяются кратковременно и в основном при спастических состояниях.

Селективные миотропные спазмолитики релаксируют гладкую мускулатуру органов ЖКТ, являясь ЛС выбора для патогенетической терапии пациентов с заболеваниями билиарного тракта. Достоинством ЛС данной группы (мебеверин) является релаксирующая селективность в отношении сфинктера Одди, в 20-40 раз превышающая эффект от папаверина. При этом мебеверин (доспаталин) нормализует мускулатуру кишечника, устраняет дуоденостаз, гиперперистальтику, спазмофилию, не вызывая гипотонии. Эффект от применения мебеверина возникает через 20-30 мин и продолжается 12 ч. Использовать осторожно при беременности. Мебеверин в молоко не проникает. Выпускается в капсулах по 200 мг, назначается 2 раза в сутки (утром и вечером за 20 мин до еды). Побочные реакции отмечаются очень редко (кожные реакции, головокружения).

Показания к назначению мебеверина:

- кишечная колика различного генеза,
- синдром раздраженной толстой кишки,
- дискинезии панкреатобилиарной зоны функционального и органического происхождения (у лиц старше 12-ти лет функциональные расстройства ЖКТ сопровождаются болью в животе).

Холелитолитические ЛС – лекарственные средства способствующие медикаментозному растворению желчных камней.

Критерии назначения холелитолитических ЛС:

- камни только холестериновые;
- диаметр не более 2 см;
- сохранена сократительная функция ЖП;
- камни занимают не более 30% объема ЖП;
- отсутствуют противопоказания (активные гепатиты, циррозы печени, язва желудка и ДПК, почечная недостаточность);
- курс лечения от 4 месяцев до 2 лет.

Применяют хенодезоксихолевую (ХДХК) и урсодезоксихолевую (УДХК) кислоты, они уменьшают 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу, снижают синтез холестерина и уменьшают концентрацию его в желчи.

Режим дозирования: ХДХК внутрь 15 мг/кг/сутки или УДХК 10 мг/кг/сутки однократно всю дозу вечером перед сном, запивая жидкостями или напитками (вода, чай, соки, молоко и другие).

Гепатопротекторы – разнородная группа ЛС, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. ВОЗ не выделяет понятия «гепатопротекторы», наиболее близок к ним класс АТХ-классификации А05ВА «Средства, для лечения заболеваний печени, липотропные средства».

Основные области применения липотропных средств (гепатопротекторов):

- недостаточность функции печени на фоне хронического вирусного гепатита, цирроза печени;

- интоксикации гепатотропными ядами;
- алкогольная болезнь печени;
- неалкогольная болезнь печени (доброкачественный стеатогепатоз).

Классификация гепатопротекторов.

- аминокислоты и их производные: адметионин (гептрал), L-орнитин-аспартат (гепатил, гептор).

- производные дезоксихоловой кислоты: урсодезоксихоловая кислота (урсофальк, урсосан, урсокапс).

- флавоноиды: силимарин (легалон, карсил, гепарсил, силиверин).
- «эссенциальные» фосфолипиды: эссенциале форте Н, эссел форте, эссенцикапс.

Каждая группа ЛС имеет свой уровень доказательности и класс рекомендаций.

Поэтому не все из вышеперечисленных групп ЛС будут относиться к гепатопротекторам.

Области применения липотропных средств в клинической практике.

Гепатиты:

Острые токсические гепатиты (включая отравление гепатотропными ядами).

Хронические гепатиты и циррозы печени (включая гепатиты вирусной этиологии).

Гепатозы:

Неалкогольный стеатогепатоз.

Лекарственно обусловленная болезнь печени:

1. Лекарственные средства с прямой цитотоксичностью.

- фторированные анестетики (метоксфлуран, галотан, энфлуран);
- цитостатики (метотрексат);
- НПВС (парацетамол, индометацин, диклофенак, АСК);

2. Лекарственные средства с митохондриальной цитотоксичностью.

- стероидные гормоны (эстрогены, андрогены и анаболические стероиды);
- антибиотики (рифампицин, цефтриаксон, цефтазидим, тетрациклины, телитромицин);
- противотуберкулезные средства;
- антиретровирусные средства (НИОТ).

Требования к идеальному гепатопротектору:

- возможность уменьшать выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза (образование соединительной ткани);
- стимуляция восстановления печени;
- способность связывать или предупреждать образование повреждающих соединений;

- быстрое улучшение биохимических показателей;
- улучшение качества и продолжительности жизни;
- отсутствие токсичности.

Производные аминокислот: адеметионин.

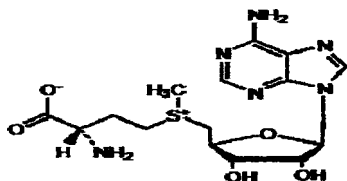


Схема 1. Химическое строение адеметионина.

Действующее вещество Адеметионин (S-Аденозил-L-метионин):

- аналог эндогенного вещества;
- встречается во всех живых организмах;
- распространен во всех тканях организма, где он участвует во многих биологических реакциях (больше всего в местах его образования и потребления – в печени и головном мозге);

Ежесуточно 8 г эндогенного адеметионина синтезируется в печени из аденозина (АТФ) и метионина с участием фермента адеметионинсинтетазы. При заболеваниях печени и депрессии развивается дефицит адеметионина. Экзогенный адеметионин восполняет дефицит эндогенного адеметионина и стимулирует его выработку в организме! Вещество открыто в 1952 г. Адеметионин образуется в организме из аминокислоты метионина и энергетической молекулы АТФ (аденозинтрифосфат)

На рынке находится Гептрал® (адеметионин) - оригинальный гепатопротектор, состоящий, в основном, из левовращающих изомеров. Организм человека состоит в основном из левовращающих изомеров молекул. Поэтому молекула Гептрала содержит в основном левовращающие изомеры. Получение чистых левовращающих изомеров вещества требует специальной технологии производства и высокого качества исходного вещества, что обуславливает высокую цену данного ЛС.

Механизм действия.

Адеметионин - активированная форма метионина, участвует в 3 типах реакций:

- обогащенная энергией метильная группа, обеспечивает протекание реакций метилирования и трансметилирования;
- является предшественником глутатиона, цистеина, таурина, КоА (транссульфирование);
- активирует синтез полиаминов (аминопропилирование).

В результате чего происходит восстановление печени и её функций и улучшение общего самочувствия пациента. Именно реакции метилирования и адеметионин обеспечивают детоксикационные возможности организма, именно метилирование и адеметионин участвуют в репарации ДНК клетки. Более того расстройства метилирования напрямую связаны с процессом старения, с повышением риска развития патологии печени, риска кардиоваскулярной патологии.

Регенерация:

За счёт реакции трансметилирования адеметионин участвует в синтезе фосфатидилохолина – основного компонента мембран митохондрий и гепатоцита, что улучшает их текучесть и поляризацию. Аминопропилирование – стимуляция регенерации клеток за счёт синтеза клеточных органелл и печени в целом.

Детоксикация:

Транссульфирование обеспечивает синтез глутатиона – основного антиоксиданта организма, нейтрализующего свободные радикалы, образующиеся при всех метаболических процессах в печени. Благодаря реакции трансметилирования происходит биотрансформация токсических веществ и метаболизм лекарств.

Холеретическое действие:

Трансульфурирование обеспечивает синтез таурина, увеличивает растворимость желчных кислот. В результате восстановления клетки и её функций нормализуется холеретический эффект – образование желчи и выведение с ней продуктов метаболизма, разрешение внутривенного холестаза.

Антидепрессивное действие:

В результате реакции **транسمетилирования** происходит синтез серотонина и других нейромедиаторов, что приводит к улучшению общего самочувствия.

Таким образом, 3 типа реакций определяют 7 эффектов адеметионина: холеретический, холекинетический, антиоксидантный, детоксикационный, регенерирующий, нейропротективный, антидепрессивный.

Адеметионин - гепатотропное средство, имеющее высокий уровень доказательности (IA, IIB, см Раздел I, глава 3). Адеметионин - гепатопротектор с доказанной эффективностью в снижении уровня желчных кислот и трансаминаз в сыворотке крови, в снижении смертности при алкогольной болезни печени, в лечении депрессии (Таблица 63).

Таблица 63 - Производные аминокислот: адеметионин

Показание	Доказательная база	Уровень
Гестационный холестаз. Холестатическая желтуха	Мета-анализ 6 РКИ. Доказанное устранение зуда, снижение уровня желчных кислот и АЛАТ, АсАТ в сыворотке. Наблюдается достоверное снижение срока госпитализации и потребности в специализированной помощи.	IA
Алкогольная болезнь печени, включая цирроз печени	Мета-анализ 8 РКИ. Положительный эффект затрагивал твердые клинические исходы: снижал общую смертность (OR=0,22-1,29), смертность вследствие печеночной недостаточности (OR=0,25-1,58) и достоверно снижал частоту трансплантаций печени.	IA
Лечение депрессии и остеоартроза	2 РКИ. По эффективности при депрессиях в дозах 400 мг/сут сопоставим с имипрамином (антидепрессант регулирующего действия). В дозе 1200 мг/сут сопоставим с целекоксибом 200 мг/сут у лиц с деформирующим остеоартрозом.	IIB

Фармацевтическая опска.

При пероральном приеме адеметионин метаболизируется и утилизируется в печени, восполняя его дефицит и стимулируя выработку. Биодоступность при приеме внутрь в таблетках – 5% (та часть, которая не метаболизировалась в печени), при внутривенном введении – 96%. Нежелательные эффекты при использовании адеметионина не превышают частоты плацебо-эффектов. Типичными реакциями являются гастралгия, изжога, аллергические реакции. Наибольшая концентрация адеметионина – печень, головной мозг. Противопоказания: период беременности (I-II триместр) и лактации, гиперчувствительность.

Режим дозирования: 800 - 1200 мг (2 – 3 инъекции) в сутки в первые 14 дней внутривенно, затем внутрь курсами в 14-28 дней с месячными перерывами между курсами; 500 - 1500 мг (1 – 3 инъекции) в сутки в первые 14 дней внутривенно, затем внутрь курсами в 14-28 дней с месячными перерывами между курсами. При остеоартрозах с болевым синдромом не купируемым приемом НПВС 1200 мг/сутки совместно с НПВС (Таблица 64).

Таблица 64 – Торговые наименования ЛС адеметионина

Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска
Гептрал	Abbott Laboratories S.A., Швейцария	табл. и пор д/инъекций 400 мг и 500 мг
Гептавер	ЛЭНС-Фарм, Российская Федерация	пор. д/инъекций 400 мг

Производные дезоксихолевой кислоты: урсодезоксихолевая кислота.

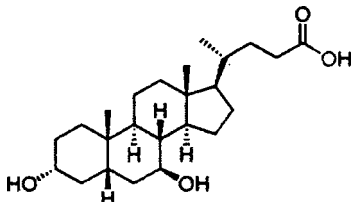


Схема 2. Химическое строение урсодезоксихолевой кислоты

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) идентифицирована как самостоятельное основное химическое соединение в сухой желчи китайского черного медведя около 80 лет назад. Первые документированные сообщения о положительном влиянии УДХК на функциональные пробы печени при биохимическом исследовании крови человека появились около 30 лет назад. Относится к гидрофильным желчным кислотам (т.н. третичные желчные кислоты), доля которых у человека не более 2% от общего пула.

Механизм действия: эндогенный регулятор апоптоза, участвует в передаче сигнала глюкокортикоидных и минералокортикоидных гормонов в ядро гепатоцита. Основные фармакологические эффекты: устраняет холестаза, образует мицеллы с холестерином, повышая его растворимость (Таблица 65).

УДХК – гепатопротектор с доказанной эффективностью в снижении печеночных ферментов в крови. Терапия УДХК безопасна, ведет к достоверному снижению уровня трансаминаз, ГГТП, сывороточных маркеров фиброза (по данным гистологии). Согласно данным мета-анализа 548 случаев УДХК на 33% снижает риск смерти у пациентов после трансплантации печени.

УДХК – гепатотропное средство, имеющее высокий уровень доказательности (IA, IB, Таблица 66). Гепатотропный эффект УДХК выражен тем более, чем в большей степени повышен уровень билирубина и тромбиновое время, снижен уровень альбумина. УДХК при приеме в течение 12 месяцев вызывает снижение на 15-20% ХС-ЛПНП независимо от приема статинов. УДХК активна как при прямой, так и митохондриальной цитотоксичности ксенобиотиков.

Фармацевтическая опека.

Нежелательные эффекты при использовании УДХК редки. Типичными дозозависимыми реакциями являются рвота и диарея. Для минимизации данных реакций оптимальной является дозировка по 250 мг (обеспечивает 4 уровня градации дозы на каждый грамм УДХК, точный подбор с шагом в 5 кг массы тела). Дозировка в 300 мг не обеспечивает оптимального уровня градации дозы (3 уровня градации дозы на грамм УДХК - подбор с шагом в 10 кг массы тела, Таблица 66).

Противопоказания: период беременности (I триместр) и лактации, рентгеноположительные (кальцинированные) желчные камни, терминальные стадии цирроза печени, тяжелая ХПН, панкреатит, воспалительные заболевания желчного пузыря и протоков.

Таблица 65 - Эффекты УДХК и механизмы их реализации

Эффект	Механизм реализации
Антихолестатический	Активирует Ca^{2+} -зависимую протеинкиназу и стимулирует экзоцитоз из гепатоцита желчных кислот. Иницирует холерез богатый бикарбонатами и удаление кислот в кишечник.
Литолитический	Снижает секрецию холестерина в желчь. Образует мицеллы (жидкие кристаллы) с молекулами холестерина, повышая его растворимость.
Цитопротективный	Стабилизация мембран за счет встраивания в фосфолипидный бислой. Повышение текучести мембран и их устойчивости к воздействию токсичных факторов.
Гипохолестеринемический	Снижение синтеза ХС в гепатоцитах и его всасывания в кишечнике. Снижение экскреции ХС в желчь.
Регуляция апоптоза	Снижение уровня Ca^{2+} в цитоплазме гепатоцита. Регулирование уровня про- и антиапоптотических протеинов (Bcl-2 и других).
Антифибротический	Блокада цитолиза гепатоцитов. Подавление активности звездчатых клеток и коллагенообразования. Снижение эндогенной токсемии за счет подавления избыточного бактериального роста в кишечнике.
Антиканцерогенный	Снижение агрессивного воздействия токсичных ЖК на все отделы ЖКТ. Регуляция уровня апоптоза и мембранного потенциала клетки и митохондрии.
Иммунотропный	Снижение экспрессии антигенов HLA-I на гепатоците и HLA-II на холангиоците. Нормализация активности NK-клеток. Снижение продукции IgG и сенсibilизированных цитотоксичных Т-лимфоцитов.

Таблица 66 – Производные дезоксихоловой кислоты: урсодезоксихоловая кислота

Показание	Доказательная база	Уровень
Холестатические состояния Циррозы печени	Повышение выживаемости пациентов с ПБЦ без трансплантации печени в зависимости от степени выраженности отягощающих факторов риска (уровни билирубина, альбумина, ТВ).	IA
Алкогольная болезнь печени	Мета-анализ. Улучшение твердых клинических исходов: снижение общей смертности, смертности вследствие печеночной недостаточности и частоты трансплантаций печени	IA
НАСГ и метаболический синдром	3 РКИ. Улучшение твердых клинических точек: снижение частоты госпитализации. Мягких клинических точек: дополнительная нормализация целевых уровней холестерина	IIb
Холелитиаз	Мета-анализ. Растворение низкокальциевых (холестериновых камней) диаметром до 15 мм.	IA
Трансплантация печени	Мета-анализ. Повышение частоты приживаемости трансплантата и времени жизни трансплантата, снижение риска РТПХ-синдрома.	IA

Оригинальное ЛС урсодезоксихоловой кислоты Урсо на сегодняшний день не производится. Эталоным генериком в ЕС считается Урсофальк. В Таблице 68 приведены торговые названия некоторых ЛС урсодезоксихоловой кислоты.

Таблица 67 – Режим дозирования урсодезоксихолевой кислоты

Состояние	Режим применения
Холелитиаз (ЖКБ)	10-15 мг/кг в один прием, минимальный курс 6-12 месяцев. Прекращение приема через 6 месяцев после полного растворения камней.
Хр. гепатиты, НАСГ, АБП	10-15 мг/кг в 2-3 приема, курс 6-12 месяцев и более
Холестаз (ПБЦ и др.)	12-15 мг/кг (до 20-30 мг/кг) в 2-3 приема, курс 0,5-3,0 года и более
Билиарный рефлюкс	250 мг/сут на ночь курс 10-14 дней до 6 месяцев

Примечание: ЖКБ – желчно-каменная болезнь, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, АБП – алкогольная болезнь печени, ПБЦ – первичный билиарный цирроз.

Таблица 68 – Торговые наименования ЛС урсодезоксихолевой кислоты

Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска
УРСОФАЛЬК	Dr. Falk Pharma GmbH, Германия	Капсулы с крышечками по 250 мг
УРСОКАПС	УП «Минскинтеркапс», Беларусь	Капсулы мягкие по 250 мг
УРСОСАН	Pro.Med.CS Praha A.S., Чехия	Капсулы с крышечками по 250 мг
ХОЛУДЕКСАН	Sigma Pharmaceutical Ind., Египет	Капсулы с крышечками по 300 мг
УРСОРОМ	Rompharm Co. S.R.L., Румыния	Капсулы с крышечками по 250 мг

Флавоноиды: Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*, силимарин).

Рис. 7. Расторопша пятнистая



Синонимы: марьин чертополох, остро-пестрый, чертополох молочный. Расторопша относится к семейству сложноцветных Asteraceae (Compositae). Латинское родовое название растения - *Silybum* - происходит от греческого слова, которое переводится как "кисточка". Видовое же название дано в честь Девы Марии. Расторопша пятнистая отличается от других видов чертополоха большими размерами и выраженными белыми прожилками (пятнами) на листьях. По предположению средневековых авторов прожилки представляют молоко святой девы Марии, отсюда и названия растения - *Silybum marianum* (лат.), Milk thistle (англ.), чертополох молочный. В медицинской практике используется более 2000 лет. Лекарственные средства расторопши пятнистой содержат в своем составе экстракт (или смесь биофлавоноидов) семян, основным компонентом которого является флавоноид силимарин. Силимарин представляет собой смесь флавоноидов: силибинина (А и В; 60%), силикристина (20%), силидианина (15%), изо-силибинина (А и В; 5%), изосиликристина и таксифолина.

В настоящее время силимарин стал доступен в виде химически чистых лекарственных средств. Стандартизированный экстракт расторопши (чертополоха) по силимарину и силибинину был разработан в Европе компанией Rottapharm/Madaus в виде лекарственного средства Легалон (Legalon). В эталонном оригинальном силимарине – Легалоне, соотношение силибинина, силикристина и силидианина – 3:1:1.

Следует отметить, что в настоящее время количественное определение силимарина в США и Европе проводят высокоточным методом ВЭЖХ. Устаревшие методики

определения концентрации активного компонента (реакция с 2,4-динитрофенилгидразином), все еще находятся на вооружении производителей Восточной Европы, СНГ, стран Азии. Устаревшие количественные методы определения силимарина часто приводят к завышенной оценке содержания флавогликанов. Разница может составлять от 1,5 до 2 раз. Это определяет низкую эффективность ряда генерических лекарственных средств.

Таблица 69 – Фармакологическая активность силимарина

Вид эффекта	Характер эффекта	Компонент
Противовоспалительный эффект	Блокада ЛОГ-пути метаболизма АхК, в результате чего снижается синтез провоспалительных форм лейкотриенов.	Силибин Силимарин
Антиоксидантный эффект	Угнетение образования свободных радикалов гидроксильного типа (R-OH) и повышение активности супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы.	Силимарин
Генопротекторный эффект	Снижение интенсивности процессов синтеза ДНК за счет угнетения нуклеарного фактора κВ (NF-κВ), FKBP51-циклинзависимого, IGF-1-зависимого пути передачи сигнала и усиливается синтез РНК за счет стимуляции РНК-полимеразы I типа.	Силимарин
Противоопухолевый эффект	Торможение гиперэкспрессии ФНОα, снижение активности СОХ-2 и IL-1α, подавление активности циклин-зависимых киназ и MAPK/JNK-мессенджеров, замедление роста опухолевых клеток.	Силимарин

Одним из важных фармакологических эффектов силимарина является снижение интенсивности процессов синтеза ДНК за счет угнетения нуклеарного фактора κВ (NF-κВ). Впервые NF-κВ был описан в 1986 г. У млекопитающих семейство факторов транскрипции NF-κВ состоит из 5 членов: RelA (p65), RelB и c-Rel, NF-κB1 (p50 и предшественник p105), NF-κB2 (p52 и предшественник p100). Рецепторами, активирующими NF-κВ, являются рецепторы к ИЛ-1, ФНО-α, TLR, RANK, BAFF-R и др. В цитоплазме NF-κВ инактивирован белком IκВ, для отделения которого требуется IκВ-киназный комплекс (IKK). Освобожденный димер NF-κВ транслицируется в ядро и активирует соответствующие гены, связываясь с определенными участками ДНК. Активация генов приводит к синтезу их продуктов (белков воспалительного ответа, цитокинов, металлопротеиназ и др.). Силибинин может, как угнетать активацию и предотвращать транслокацию в ядро, так и блокировать связь NF-κВ с ДНК, таким образом, предотвращая активацию генов и синтез их белков (цитокинов, интерлейкинов, факторов роста, ЦОГ и др.), которые участвуют в патогенезе поражения печени.

Доказана эффективность силимарина/силибинина при экспериментальном моделировании патологии печени:

- токсины грибов (α-аманитин, фаллоидин);
- токсины окружающей среды (бензапирен);
- лекарственные средства (парацетамол, эстрадиол, эритромицин, тетрациклин, противотуберкулезные средства);
- алкоголь;
- химические вещества (этионин, галактозамин, тиоацетамид);
- органические растворители (четырёххлористый углерод);

- тяжелые металлы (празеодим, таллий, кадмий, свинец).

Доказательная база по использованию силимарина в клинической практике представлена в Таблице 70. Следует отметить, что силимарин является гепатотропным средством, имеющим достаточно высокий уровень доказательности (IA, IIB).

Таблица 70 – Флавоноиды: силимарин.

Показание	Доказательная база	Уровень
Отравления гепатотоксичными соединениями	Мета-анализ РКИ лечения отравлений аманитином с участием 452 пациентов. Снижает смертность с 18,3% до 9,8% ($p < 0,01$).	IA
Циррозы печени	Мета-анализ 4 РКИ. В 3 РКИ не было установлено твердого клинического эффекта (снижение смертности, частота и длительность госпитализаций), несмотря на улучшение биохимического профиля. В 1 РКИ отмечено снижение смертности от поражения печени на 7% (OR=0,3-0,9), без изменения частоты развития энцефалопатии, изменения общей смертности.	IIB
Алкогольная болезнь печени	Мета-анализ 6 РКИ. Несмотря на улучшение биохимических показателей (в 1 РКИ и данных гистологического исследования) не было установлено снижения смертности, частоты развития циррозов и энцефалопатий.	IIB
Вирусные гепатиты	Мета-анализ 13 РКИ с участием 818 пациентов. Нет доказательств изменения качества жизни, биохимического профиля, состояния печени по данным УЗ-сканирования. Вывод Cochrane Collaboration Hepatic Board в 2009 г – нет каких-либо доказательств эффективности при гепатите С.	IVA

Таблица 71 – Торговые наименования ЛС на основе силимарина (расторпши)

ЛС	Производитель	Форма выпуска
Легалон	Madaus GmbH, Германия	Капсулы 70 и 140 мг
Карсил	Sopharma PLC, Болгария	Таблетки 35 мг
Геларсил	Стирол, Украина	Капсулы 70 мг
Лепротек	Zdravlje, Сербия	Драже 35 мг
Силиверин	Aflofarm, Польша	Таблетки 70 мг
Силимарин	Eurofarmaco, Молдова	Капсулы 70 мг
Хепкарсил	Medica, Болгария	Капсулы 70 и 140 мг

Фармацевтическая опека.

Нежелательные эффекты при использовании ЛС на основе силимарина редки. Применение в дозах 600-800 мг/сут в течение 6 месяцев сопровождалась развитием НР в 1% случаев. Типичной реакцией было послабляющее действие, кишечные колики, тошнота и рвота. Особую осторожность следует соблюдать при внутрипеченочном холестазе!

Противопоказания: период беременности и лактации, гиперчувствительность к растениям семейства Сложноцветных.

Режим дозирования: 140 мг 2-3 раза в сутки не разжевывая таблетки. При отравлении аманитином силимарин в дозе 20 мг/кг веса в течение 24 ч.

Лекарственные взаимодействия: ингибирует активность цитохромов CYP2E1 и CYP2D6 (изменяет эффект галотана, изофлурана, севофлурана, энфлурана, метоксиф-

лурана, ритонавира, дилтиазема, метопролола, трамадола, метформина, метоклопрамид, морфина, всилафасина).

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

ЭФЛ (EPL) – не рассматриваются ВОЗ в качестве липотропных средств – т.е. не относятся к т.н. гепатопротекторам. В 1995 г радионуклидным методом в эксперименте на животных было показано, что только 50% ЭФЛ включается в мембраны гепатоцитов. «Географический феномен»: доказательная база у человека включает в основном КИ в рамках РКИ на территории СНГ и отдельных стран Восточной Европы. По данным Ушкаловой Е.А., 2003 из 186 КИ только 18 были «двойными слепыми». 16 мая 2014 года комиссия по ЛС МЗ РБ исключило из инструкции по применению ЭФЛ показание «хolestаз».

Таблица 72 – Эссенциальные фосфолипиды.

Показание	Доказательная база	Уровень
Цирроз печени	КИ. Достоверно лучшая динамика БХ-показателей. Увеличение продолжительности жизни в 1,44 раза или... на 15,6 дней в терминальную фазу.	IIIС
Алкогольная болезнь печени	Анализ РКИ. При повторных гистологических исследованиях биоптатов эффект ЭФЛ не превосходит плацебо.	IVB
Лечение ХАГ на фоне HBV	3 РКИ. Улучшение клинической картины и гистоморфологической картины при включении в комплексную терапию. Оценка твердых точек – не известна.	IIIС

Прочие липотропные средства.

Лив-52.

Смесь порошков сухих экстрактов 8 трав и оксида железа, обработанных над паром экстракта 10 растений.

Доказательная база в качестве гепатопротектора – отсутствует. Большинство публикаций относятся к периоду 1960-1980 гг. В 2000 г проведен анализ 50000 врачебных назначений в рамках НПЗ Тайваня «пациенты получающие гепатопротекторы на основе силимарина и иных растительных комбинаций, гидролизатов печени, мультивитаминов, метионина чаще обращались за специализированной помощью». Среднегодовые затраты на восстановление здоровья у пациентов получавших гепатопротекторы данного перечня в 3 раза выше. В 2003 г опубликованы результаты РКИ Лив-52 при алкогольной болезни печени. Результат РКИ - эффект ЛС сопоставим с плацебо

L-орнитин-аспартат (гепатил, гептор).

- повышает активность ферментов синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах;

- повышает активность ферментов органификации аммиака в скелетных мышцах и нейронах;

- является субстратом цикла Карно;

Применяется для устранения печеночной энцефалопатии.

Режим дозирования: 20-40 г/сут в виде внутривенной инфузии со скоростью 5 г/час, затем внутрь по 18 г/сутки. Эффективность 40% (в начальных стадиях – 70-90%).

Общая доказательная база применения гепатопротекторов приведена в Таблице

73.

Таблица 73 – Доказательная база применения гепатопротекторов

Показание	Силимарин	Адеметионин	ЭФЛ	L-орнитин-аспартат	УДХК
Гепатотропные яды	IA				
Циррозы печени, холестаз	IIВ	IA	IIIС		IA
Алкогольная болезнь печени	IIВ	IA	IVВ		IA
Вирусные гепатиты	IVA		IIIС		
Депрессия и ОА		IIВ			
Энцефалопатия				IIА	
Трансплантация печени					IA
Желчно-каменная болезнь					IA

Слабительные лекарственные средства.

Запор – замедленное, затрудненное, редкое или систематическое неполное опорожнение кишечника (каловые массы обычно тверды). 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.

Запор – опорожнение кишечника происходит три и менее раз в неделю.

Для лечения запоров применяют следующие группы ЛС:

1. Осмотические слабительные (неусвояемые сахара, солевые слабительные).
2. Средства, стимулирующие перистальтику кишечника (антрагликозиды, ЛС тормозящие всасывание воды из кишечника, синтетические слабительные).
3. Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого и стимулирующие продвижение по кишечнику каловых масс.
4. Средства, размягчающие каловые массы.

1. **Осмотические слабительные** содержат плохо всасывающиеся углеводы (лактолоза) или высокомолекулярные полимеры (макрогол), способствующие увеличению секреции воды в просвет кишечника.

Лактулоза (дюфалак) – синтетический полисахарид, снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25-50% и ослабляет симптомы печеночной энцефалопатии; стимулирует размножение молочнокислых бактерий (пребиотик) и перистальтику толстой кишки. В просвете кишечника лактулоза подвергается гидролизу с образованием молочной и муравьиной кислот, увеличивается осмотическое давление кишечного содержимого с повышением ее кислотности, развивается слабительное действие. ЛС практически не всасывается из ЖКТ (почками выводится около 3% дозы). Эффект развивается через 24-48 часов после приема ЛС.

Побочные реакции: диарея, метеоризм, нарушение всасывание электролитов.

Макрогол (форлак) образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишечника, увеличивает в нем осмотическое давление, нарушает всасывание воды и усиливает перистальтику. ЛС не всасывается и не подвергается биотрансформации. Слабительный эффект возникает через 24-48 часов. При приеме макрогола возможно появление коликообразных болей в нижних отделах живота и диарей. Эти ЛС показаны пожилым лицам и женщинам после гинекологических операций.

Макрогол (Вауер) единственное слабительное средство, поддерживающее электролитный баланс организма:

- высокая эффективность и безопасность (не метаболизируется в организме, не обладает токсическими эффектами, не влияет на тонус миометрии);
- содержит уникальную смесь электролитов;
- хорошая переносимость;
- удобен в применении (100 мл жидкости на один прием).

Рекомендуется при запорах у беременных.

Солевые слабительные (Na^+ сульфат, Mg^+ сульфат, искусственная карловарская соль) практически не всасываются, повышают осмотическое давление, удерживая воду в кишечнике, вызывает его растяжение, что в конечном итоге приводит к усилению перистальтики на всем протяжении кишечника и учащению дефекации. Кроме того, они оказывают прямое раздражающее действие на рецепторы кишечника. Действие начинается через 1-3 часа. ЛС назначают планово утром. В связи с быстрым действием, а также способностью задерживать всасывание токсинов из кишечника именно солевые слабительные назначаются при отравлениях. Иногда в послеоперационном периоде.

2. Средства, стимулирующие перистальтику кишечника. ЛС тормозящие всасывание воды из кишечника и стимулирующие перистальтику вследствие раздражения хеморецепторов слизистой оболочки преимущественно толстой кишки. Это антрагликозиды, включающие ЛС листьев сенны (сеннозиды А+В) и сабура, корень ревеня, плоды жостера, кору крушины, касторовое масло. Слабительный эффект сены обусловлен торможением абсорбции Na^+ , воды и стимуляцией секреции Na^+ и воды в просвет кишечника, что увеличивает кишечное содержимое и усиливает моторику кишечника. Эффект наступает через 8-10 часов после приема на уровне поперечно-ободочной кишки. ЛС не всасывается.

Корни и корневища ревеня тенгутского содержат антрагликозиды и таногликозиды, а также их свободные агликоны (хризофанол, реин, хризофановая кислота), смолы, красящие вещества.

Действие наступает через 8-10 часов после приема и обусловлено преимущественно эмодином, реином и хризофеновой кислотой, раздражающей рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и вызывающей усиление её перистальтики. Жостер слабительный (крушина слабительная) в плодах содержит антрахиноны и антранолы, сахара, пептиды, слизистые и красящие вещества, флавоноиды, горечи негликозидные. Рамноцентрин, ксанторампетин, кемпферол обеспечивают, кроме слабительного, противовоспалительное действие ЛС.

Кора крушины ольховидной содержит антрагликозиды, дубильные вещества, органические кислоты, эфирное масло, сахара, алкалоиды. Слабительное действие крушины обусловлено в первую очередь антрагликозидами и хризофеновой кислотой.

Касторовое масло – ЛС получаемое из семян растения клещевины. При приеме внутрь в тонкой кишке под действием панкреатической липазы оно гидролизуется с выделением глицерина и рициноловой кислоты, вызывающей раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника на всем его протяжении, приводя к усилению перистальтики. Слабительный эффект наступает через 3-6 часов после приема.

Синтетические слабительные (бисакодил, натрия пикосульфат). Бисакодил дополнительно обладает ветрогонным эффектом, а раздражая рецепторы слизистой оболочки толстой кишки, повышает секрецию слизи и усиливает перистальтику. Противопоказан при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. **Натрия пикосульфат** (гутталакс, регулак и др.) в кишечнике под влиянием сульфатпродуцирующих бактерий подвергается гидролизу с образованием свободного дифенола, раздражающего рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и стимулирующего её перистальтику. ЛС не всасывается. Эффект развивается через 6-12 часов после приема. Не рекомендуется назначать при повышенной чувствительности к ЛС сенны, острых

воспалительных заболеваниях органов пищеварения. Можно вызвать непродолжительные коликообразные боли в области кишечника. Назначают при дискинезии толстой кишки по гипотоническому типу, при старческих запорах.

3. Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (сорбитол, ламинарии слоевища, отруби, льняное семя). Ламинирии слоевища (морская капуста – бурая водоросль) интенсивно набухает в просвете кишечника, что приводит к раздражению рецепторов кишечника и ускорению его опорожнения. ЛС противопоказано при повышенной чувствительности к йоду. Другие средства, увеличивающие объем и 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. ЛС предупреждает сгущение кишечного содержимого и тем самым облегчает опорожнение кишечника. В ЖКТ практически не всасывается.

4. Средства, размягчающие каловые массы (вазелиновое, миндальное и оливковое масла, докзат натрия), облегчают их продвижение по кишечнику.

ЛС, применяемые при диарее.

Диарея (понос) – частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жирных каловых масс более 200 г/сутки. Любая диарея – клиническое проявление нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Диарея – опорожнения кишечника происходит три и более раз в сутки;

В патогенезе диареи участвуют 4 механизма:

- кишечная гиперсекреция;
- повышение осмотического давления в полости кишки;
- ускорение перистальтики кишечника;
- кишечная гиперэкссудация.

Острая диарея длится до 2 недель, а хроническая – более 2 недель. Тактика применения ЛС при диарее зависит от выраженности основного и сопутствующего заболеваний.

В настоящее время при диарее применяются:

- антибактериальные средства (интетрикс, норфлоксацин, рифаксимин и др.) при подозрении на бактериальную этиологию. При так называемой диарее путешественников лучшим ЛС является норфлоксацин по 1 табл. 1 р/сутки за день до отъезда, в течение всего периода и еще 2 дня после возвращения (но не более 21 дня) или не всасывающий антибиотик рифаксимин (Альфа-нормикс) – 400 мг 2-3 раза в сутки 7 дней, 3 месяца подряд).

- бактериальные ЛС для восстановления нормального соотношения в кишечнике микроорганизмов. Бактисубтил представляет собой культуру бактерий УР-5832, хилак форте - безародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ нормальной микрофлоры кишечника, энтерол содержит лиофилизат бактерий *Saccharomyces boulardii* (симбиотик), линекс содержит не менее $1,2 \times 10^7$ живых молочнокислых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Enterococcus faecium* (пробиотик).

Пробиотики (Линекс и др.) содержат в 1 капсуле нормальную микрофлору кишечника. Применяется в 2-х формах: для взрослых и детей. ЛС восстанавливает нормальный состав микрофлоры тонкого и толстого кишечника, устраняя проявления дисбактериоза, профилактика и лечение кишечных расстройств. Кроме этого, ЛС укрепляют и поддерживают иммунитет системы пищеварения, опосредованно положительно влияя на системный иммунитет, способствуют детоксикации организма.

Смекта содержит активное вещество диоктаэдрический смектит, который обладает выраженными адсорбирующими свойствами. ЛС стабилизирует слизистобикарбонатный барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи и препятст-

вует её раздражению пищеварительными ферментами. Смекта защищает слизистую оболочку желудка и кишечника от неблагоприятного влияния ионов водорода, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов и т.д.

Аттапуллит представляет собой природный коллоидный алюмомагнийсодержащий силикат, обладающий противодиарейной, адсорбирующей и обволакивающей активностью. В кишечнике аттапуллит образует пленку, адсорбирует токсины, некоторые бактерии, способствует нормализации кишечной микрофлоры, уменьшает степень воспалительной реакции слизистой кишечника. ЛС практически не всасывается из кишечника. Не применяют детям до 6 лет, при гиперчувствительности к нему, при амёбной дизентерии. Может нарушить всасывание других ЛС.

Регуляторы двигательной активности желудка и кишечника – лоперамид, дифеноксилат, октреотид. **Дифеноксилат** (ломотил, реасек) обладает небольшим центральным морфиноподобным эффектом. Действие на кишечник: усиливает сегментирующие сокращения тонкой кишки, нормализует двигательную активность толстой кишки. В настоящее время используется более эффективное производное дифеноксилата и нейрорептика галоперидола – **лоперамид** (имодиум). Хотя ЛС действует на опиоидные рецепторы, оно практически лишено наркотических свойств. Лоперамид связывается с опиоидными рецепторами в кишечнике, тормозит выделение ацетилхолина и простагландинов, тем самым снижает тонус и моторику мышечной оболочки, повышает тонус анальных сфинктеров. Около 40% дозы лоперамида всасывается в кишечнике, на 95% связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация лоперамида в крови достигает через 5 часов. ЛС не проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, метаболиты выделяются с желчью, в просвет кишечника, и выводится с калом. Т-50 составляет 9-14 часов.

Режим дозирования: первая доза 4 мг, а далее после каждого стула по 2 мг. Максимальная средняя доза 16 мг.

Противопоказания к применению: кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к ЛС, I триместр беременности.

Побочные реакции: головная боль, чувство усталости, запоры.

Октреотид – единственный российский синтетический аналог соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами и значительно большей продолжительностью действия. ЛС способствует уменьшению секреции и двигательной активности кишечника. Октреотид после п/к введения быстро всасывается, пик концентрации (5,2 мг/мл) при введении в воде 100 мг достигается в течение 25-30 минут; 65% введённой дозы связывается в плазме с липопротеинами и меньше с альбуминами; выводится почками (32% в неизменённом виде). Т-50 равен 100 минут, длительность действия – около 12 часов. Противопоказан при беременности.

Лекарственные растения, как противодиарейные средства: анис обыкновенный, бессмертник песчаный, девясил высокий, душица обыкновенная, зверобой обыкновенный, корняндра посевная, коровяк лекарственный, лапчатка прямостоячая, мать и мачеха обыкновенная, мелисса лекарственная, ромашка лекарственная, солодка голая, сушица топяная, тысячелистник обыкновенный, черника, черёмуха обыкновенная и др. Применяются в виде сборов длительное время при неустойчивом стуле.

Глава 12

Клиническая фармакология лекарственных средств, улучшающих мозговой кровоток и стимулирующих нейрометаболические процессы. Фармакотерапия мигрени.

Средства, улучшающие мозговое кровообращение

Включает группы

- Производные алкалоидов барвинка (винпоцетин)
- Альфа-адреноблокаторы (дигидроэрготамин, ницерголин)
- Блокаторы кальциевых каналов (никардипин, циннаризин)
- ЛС, улучшающие микроциркуляцию, и ангиопротекторы (пентоксифиллин, никотиновая кислота)
- Ингибиторы фосфодиэстераз (аминофиллин)
- Миотропные спазмолитики (дротаверин)
- Фитопрепараты (гингко билоба)
- Гомеопатические препараты (золотой йод)
- ЛС, применяемые для профилактики и лечения инсульта

Производные алкалоидов барвинка

Винпоцетин (Кавинтон, Инекс) является полусинтетическим производным алкалоида девинкана, содержащегося в растении барвинке (*Vinca minor* L. и *Vinca erecta* Rgl. et Schmalth.); семейство кутровых (Aposupaceae). Средство, улучшающее мозговое кровообращение и мозговой метаболизм. ЛС - эффективно (имеет уровень доказательности А). Винпоцетин оказывает сосудорасширяющее, антиагрегационное, антигипоксическое, антиоксидантное действие на церебральные сосуды и метаболизм в головном мозге. Ингибирует Ca^{2+} -кальмодулинзависимую цГМФ-фосфодиэстеразу, повышает содержание катехоламинов (дофамина и норадреналина), активность аденилатциклазы и повышает содержание цГМФ и цАМФ в тканях мозга. Снижает функциональную активность клеточных трансмембранных натриевых и кальциевых каналов и активность рецепторов NMDA и AMPA. Улучшает переносимость гипоксии клетками головного мозга, способствуя транспорту кислорода к тканям, усиливает поглощение и метаболизм глюкозы в клетках мозга; тормозит агрегацию тромбоцитов; обладает нейропротекторной активностью. В больших дозах кавинтон оказывает расслабляющее действие на скелетные мышцы. Показания к применению: расстройства мозгового кровообращения; расстройства памяти, головокружение, афазия, АГ, вегетативные симптомы и др. Принимают в таблетках по 5 мг 3 раза/сутки. Улучшение наблюдается через 1-2 недели; курс лечения продолжается не менее 2 месяцев. Внутривенно (только капельно) применяют при острых очаговых ишемических нарушениях мозгового кровообращения (после исключения кровоизлияния в мозг). Вводят вначале 10-20 мг. При необходимости назначают повторные медленные капельные инфузии до 3-х раз/сутки. Через 2-3 недели переходят на прием ЛС внутрь.

Побочные эффекты: гипотензия, тахикардия, головокружение, бессонница, сонливость, тромбофлебит в месте введения, диспепсические явления, потливость, аллергические реакции. Противопоказания: тяжелая ИБС, тяжелые аритмии, беременность, лабильное АД. Категория действия на плод по FDA не определена. На время лечения винпоцетином следует прекратить грудное вскармливание. Нет достаточного числа наблюдений по применению ЛС в детской практике. Нельзя вводить раствор винпоцетина под кожу. Лекарственные взаимодействия: инъекционный раствор несовместим с гепарином (повышает риск кровотечений). Винпоцетин усиливает действие гипотензивных средств. При парентеральном введении больным сахарным диабетом необходим кон-

троль содержания глюкозы в крови (в растворе содержится сорбит). Форма выпуска: таблетки по 5 мг и 10 мг (Кавинтон форте); 0,5% раствор в ампулах по 2 мл (10 мг).

Девинкан по своему механизму действия и клиническим эффектам подобен кавинтону, оказывает слабое седативное действие.

Винкапан (Винкатор) - содержит сумму алкалоидов барвинка (*Vinca minor L.*). Фармакологическое действие. Оказывает спазмолитическое, сосудорасширяющее, гипотензивное действие. Применяют при спазмах сосудов мозга, неврогенной тахикардии, I степени АГ. Принимают внутрь, начиная с 5 мг (1/2 таблетки), затем по 10 мг 2-3 раза/сутки. После достижения терапевтического эффекта индивидуально подбирают поддерживающие дозы. Детям назначают, начиная с 2,5 мг (1/4 таблетки) в день. Побочное действие и противопоказания не выявлены. Форма выпуска. Таблетки по 10 мг.

Винканор - очищенная сумма алкалоидов из барвинка малого (*Vinca minor L.*). ЛС оказывает спазмолитическое, сосудорасширяющее, гипотензивное и умеренное успокаивающее действие. Применяют при нарушениях мозгового кровообращения спастического и атеросклеротического характера, после ишемического инсульта, при неврогенной синусовой тахикардии. Принимают внутрь по 1-2 таблетки 3 раза/сутки (max - 8 таблеток/сутки). Курс лечения 10-30 дней. Возможны повторные курсы. Побочное действие и противопоказания не выявлены. Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой по 20 мг.

Альфа-адреноблокаторы

Дигидроэрготамин и дигидроэрготоксин (ДГЭ) за счет α -адреноблокирующего действия вызывают расширение сосудов головного мозга, что позволяет использовать их при мигрени (см. лечение мигрени).

Ниперголин (Сермион, Никотэрголин, Доспан, Эрготоп, Физилакс, Нарголин) - α -адреноблокатор с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга. Улучшает мозговой кровоток: снижает агрегацию тромбоцитов, улучшает функции клеточных мембран, регулирует обмен воды и электролитов, усиливает процессы метилирования и синтез РНК (ноотропозодобное действие). Показания к применению: острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, особенно на ранних стадиях, профилактика мигрени и сосудистой головной боли. Назначают в таблетках по 5-10 мг 3 раза/сутки или внутривенно капельно. Лечение проводят 2-3 месяца и более. Эффект развивается постепенно. Нежелательные эффекты: диспепсия, непродолжительная гипотензия. В комбинации с другими антигипертензивными средствами возможен потенцирующий эффект. Следует избегать назначения ЛС во время беременности. Форма выпуска: ниперголин (сермион) таблетки, покрыты оболочкой, 5 мг, 10 мг, 30 мг; лиофилизат для приготовления раствора для инъекций флаконы по 4 мг (сермион выпускают в комплексе с растворителем).

Вазобрал. Комбинированный препарат содержит: α -дигидроэргокриптина - 2 мг, кофеина - 20 мг; в 2 мл раствора содержится: α -дигидроэргокриптина - 2 мг, кофеина - 20 мг. Дигидроэргокриптин - дигидрированное производное спорыньи - блокирует α 1- и α 2-адренорецепторы гладкомышечных клеток и тромбоцитов. Оказывает стимулирующее влияние на дофаминергические и серотонинергические рецепторы в ЦНС. Уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки, улучшает кровообращение и процессы метаболизма в головном мозге, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. Показан при цереброваскулярной недостаточности, остаточных явлениях после нарушения мозгового кровообращения; снижении умственной активности, ухудшении памяти; профилактическом лечении мигрени; головокружении, болезни Рейно. Назначают по 1-2 таблетки или по 2-4 мл раствора (1-2 пипетки) 2 раза в сутки. Побочное действие: диспепсия, аллергические реакции, кратковременная гипотония. При сочетании вазобрала и антигипертензивных ЛС возможна гипотония. Безопасность применения у беременных не доказана. Назначение

вазобрала кормящим матерям может привести к уменьшению лактации. Форма выпуска: таблетки; раствор для приема внутрь во флаконах с приложением пипетки на 2 мл.

Авамигран. Комбинированное ЛС, содержащее эрготамин тартрат, меклоксамин цитрат, камилофина дигидрохлорид, кофеин, амидопирин. Авамигран купирует мигрень и мигреноподобные головные боли, обусловленные церебральными сосудистыми нарушениями. С целью профилактики мигрени не назначается (см. лечение мигрени).

Блокаторы кальциевых каналов

Нимодипин (Нимотоп) относится к группе антагонистов ионов кальция. Специфической особенностью нимодипина является его преимущественное влияние на кровоснабжение мозга, способность снижать сопротивление резистентных сосудов мозга (артериол), улучшать мозговое кровообращение, уменьшать гипоксические явления. Показания к применению: профилактика и лечение ишемических нарушений мозгового кровообращения. Нимодипин назначают сразу после наступления острой ишемии и продолжают лечение в течение 5-14 дней. В первые 2 часа взрослым вводят внутривенно 5 мл 0,02% раствора 2 раза в час. Через 2 часа увеличивают дозу до 10 мл (около 30 мкг/кг/час). Профилактически назначают внутрь в виде таблеток (по 30 мг) - каждые 4 часа по 2 таблетки (360 мг/сутки). Принимают с 4-го дня кровоизлияния в мозг в течение 21 дня.

Побочное действие. При внутривенном введении может развиваться гипотензия; при приеме внутрь возможны головная боль, диспепсические явления, аллергические реакции. Не рекомендуется применять ЛС при беременности. Следует соблюдать осторожность при отеке мозга и остром повышении внутричерепного давления и при нарушении функции почек. Форма выпуска: таблетки по 30 мг; 0,02% раствор для инфузий во флаконах или полиэтиленовых (не поливинилхлоридных) во избежание взаимодействия с ЛС) упаковках по 50 мл (10 мг).

Циннаризин (Стугерон, Стутгерон, Цинниприн, Мидронал) ингибирует поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов мозга. Циннаризин улучшает микроциркуляцию, повышает способность эритроцитов к пластичности и уменьшает повышенную вязкость крови, повышает устойчивость тканей к гипоксии, оказывает непосредственное миотропное спазмолитическое действие на кровеносные сосуды, уменьшает их реакцию на биогенные сосудосуживающие вещества, усиливает действие CO_2 на сосуды мозга, обладает антигистаминной активностью, уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата. На системное АД, ЧСС, сократимость и проводимость сердца существенно не влияет. Назначают при нарушениях мозгового кровообращения, связанных со спазмом сосудов, атеросклерозом, черепно-мозговыми травмами, инсультом, при мигрени, болезни Меньера. Циннаризин уменьшает цереброастенические явления. ЛС применяют для улучшения кровообращения при облитерирующем эндартериите, тромбангите, болезни Рейно. При нарушениях мозгового кровообращения назначают по 25 мг 3 раза/сутки или по 75 мг 1 раз/сутки; при нарушениях периферического кровообращения - по 50-75 мг 3 раза/сутки. Курс лечения продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев. Побочное действие: сонливость, сухость во рту, диспепсические явления. У пациентов пожилого возраста возникают или усиливаются экстрапирамидные симптомы (нарушение координации и уменьшение объема движений) и дрожание). Циннаризин усиливает действие седативных средств и алкоголя. Не рекомендуется назначать ЛС беременным и кормящим женщинам. Выпускается в таблетках по 25 мг; в капсулах по 75 мг циннаризина (стугерон форте).

Комбинированные ЛС: Циннаризин + Пирацетам – Пирацезин (Омарон) капсулы 25 мг + 400 мг. ЛС обладают антигипоксическим, ноотропным и сосудорасширяющим эффектом.

Флунаризин (Флунаризин гидрохлорид, Сибелиум, Вертикс). Флунаризин блокирует кальциевые каналы: расслабляет гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов, улучшает мозговое кровообращение и кислородное обеспечение мозга; уменьшает вестибулярные расстройства (нарушение координации движений). Обладает антигистаминной активностью. Оказывает противосудорожное действие. Особенно эффективен при головокружениях, связанных с расстройствами мозгового кровообращения и при мигрени. ЛС имеет длительный период полувыведения, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Для профилактики мигрени, вертиго, при нарушениях мозгового кровообращения взрослым назначают по 10 мг/сут, детям с массой тела до 40 кг - 5 мг/сутки. При эпилепсии флунаризин рекомендуется в качестве дополнительного средства при устойчивости к обычным противосудорожным средствам. Взрослым дают по 15-20 мг/сутки; детям с массой тела до 40 кг - по 5-10 мг/сутки. В связи с наличием снотворного эффекта флунаризин рекомендуется принимать перед сном. Побочные эффекты: сонливость, прибавка массы тела, экстрапирамидные явления (нарушение координации движений с уменьшением их объема и дрожанием), особенно у лиц пожилого возраста при длительном приеме. Форма выпуска: таблетки 5 и 10 мг; капсулы по 5 мг флунаризина.

Лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию, и ангиопротекторы

Пентоксифиллин (Трентал, Агапурин, Флекситал) ингибирует фосфодиэстеразу, стабилизирует цАМФ и снижает концентрацию внутриклеточного кальция, блокирует аденозиновые рецепторы. Тормозит агрегацию тромбоцитов, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Имеет антиаггегационный эффект, обусловленный расширением коронарных артерий. Расширяет сосуды легких и улучшает оксигенацию крови. Повышает тонус дыхательной мускулатуры. Область применения: атеросклеротическая и дисциркуляторная ангиопатия, ангионейропатия; трофические нарушения в тканях; нарушения мозгового и периферического кровообращения, ишемические и постинсультные состояния; нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза; отосклероз. Противопоказания к назначению пентоксифиллина: гиперчувствительность, в том числе к другим производным метилксантина (кофеин, теofilлин, теобромин), геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза, острый инфаркт миокарда, беременность, кормление грудью. Побочные действия: головная боль, головокружение, тревожность, нарушение сна, судороги, расстройства зрения, тахикардия, аритмия, понижение АД, панцитопения, гипофибриногенемия, диспепсия, обострение холецистита, холестатический гепатит, гиперемия кожи лица, аллергические реакции, асептический менингит (очень редко). Лекарственные взаимодействия: пентоксифиллин усиливает действие средств, снижающих АД. Может усиливать действие антикоагулянтов, тромболитиков, цефалоспоринов. Усиливает сахароснижающее действие инсулина и пероральных противодиабетических средств. Циметидин повышает концентрацию пентоксифиллина в плазме крови. Совместное назначение с другими ксантинами может приводить к чрезмерному нервному возбуждению. Формы выпуска: пентоксифиллин (трентал, агапурин) раствор для инъекций 2% (100 мг/5 мл); ампулы по 5 мл; таблетки 100 мг, 400 мг, 600 мг.

Дипиридамол (Курантил) Механизм действия: ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания цАМФ в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации. ЛС стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками сосудов, что угнетает образование тромбоксана А₂. Дипиридамол оказывает вазодилатирующее действие путем ингибирования аденозиндезаминазы: тормозится обратный захват аденозина эритроцитами, вследствие чего повышается его концентрация в крови. Аденозин стимулирует аденилатциклазу, что увеличивает содержание цАМФ в тромбоцитах. Дипиридамол является индуктором интерферона; повышает неспецифическую

резистентность организма к вирусным инфекциям. ЛС метаболизируется в печени, 20% его включается в энтерогепатическую циркуляцию. Экскретируется с желчью. Возможна кумуляция при нарушении функции печени. Применение дипиридамола: профилактика артериальных и венозных тромбозов, окклюзии стентов и аортокоронарных шунтов (в комбинации с АСК); лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; нарушения микроциркуляции любого генеза; профилактика ИБС (при непереносимости АСК); профилактика плацентарной недостаточности; профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Противопоказания: распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, субаортальный стеноз аорты, тяжелая ХСН, артериальная гипотензия, тяжелые аритмии, геморрагические диатезы, ХОБЛ, заболевания с повышенным риском развития кровотечений (язва желудка и двенадцатиперстной кишки), почечная и печеночная недостаточность. Безопасность и эффективность применения у детей до 12 лет не определены. Применение при беременности и грудном вскармливании возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка (проникает в грудное молоко). Категория действия на плод - В по FDA. Побочные действия: головокружение, головная боль, тахикардия, брадикардия, приливы крови к лицу, снижение АД, тромбозитопения, диспепсия, аллергические реакции, артрит, миалгия, ринит. Лекарственные взаимодействия: антациды уменьшают C_{max} дипиридамола из-за снижения абсорбции; АСК и непрямые антикоагулянты усиливают дезагрегационный эффект дипиридамола, гепарин повышает риск развития геморрагических осложнений. При сочетании с клопидогрелем увеличивается риск кровотечений. Дипиридамола увеличивает плазменную концентрацию и кардиоваскулярные эффекты аденозина. ЛС может препятствовать антихолинэстеразному эффекту ингибиторов холинэстеразы, что может способствовать нарастанию мышечной слабости. Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой по 25 мг и 75 мг. Как антиагрегант взрослым назначается по 1 таблетке (75 мг) 3 раза/сутки.

ЛС никотиновой кислоты. Как правило, это комбинированные ЛС, содержащие спазмолитические средства. Нигексин и ксантинола никотинат сочетают свойства веществ из групп теофиллина и никотиновой кислоты. Никошпан - комбинированное ЛС, в состав которого входят дротаверин и никотиновая кислота.

Ксантинола никотинат (Теоникол, Компламин, Ксавин) улучшает мозговое кровообращение - расширяет сосуды, улучшает коллатеральное кровообращение. ЛС уменьшает явления церебральной гипоксии, улучшает метаболические процессы, усиливая окислительное фосфорилирование и синтез АТФ. Показания к применению: атеросклеротические нарушения мозгового кровообращения, облитерирующий эндартериит сосудов нижних конечностей, болезнь Рейно, острые артериальные и венозные тромбозы, ретинопатия, трофические язвы конечностей, синдром Меньера, дерматиты. Применяется внутрь, внутримышечно или внутривенно. В таблетках назначается по 150 мг 3 раза/сутки (так 12 таблеток/сутки) после еды, не разжевывая. Курс лечения не менее 2 месяцев. Внутримышечно применяется по 2 мл 15% раствора 1-3 раза/сутки с постепенным увеличением дозы до 4-6 мл 15% раствора 2-3 раза в сутки. Длительность лечения составляет 2-3 недели. Побочное действие: головокружение, покалывание и покраснение кожи верхней части тела, особенно головы и шеи. Противопоказания: тяжелая ХСН, острый инфаркт миокарда, кровотечения, первый триместр беременности. Форма выпуска: таблетки по 150 мг; ампулы по 2 мл 15% раствора.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, Мексibel) оказывает выраженный антигипоксическое действие, улучшает мнестические функции, уменьшает токсические эффекты алкоголя. Показания к применению: острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетивная дисфункция сосудов, купирование абстинентного синдрома при алкоголизме и наркоманиях. Применяют ЛС внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). Внутривенно струйно ЛС

вводят для купирования абстинентного синдрома, вегетативных и симпатоадреналовых кризов. Внутривенно капельно мексидол используют при острых нарушениях мозгового кровообращения. В качестве растворителя рекомендуется употреблять воду для инъекций. Струйно мексидол вводят в течение 5-7 мин, капельно вводят со скоростью 60 капель/минуту. Дозы подбирают индивидуально. Начинают лечение со 100 мг 1-3 раза/сутки, постепенно повышая дозу до получения терапевтического эффекта. Продолжительность лечения и выбор индивидуальной дозы зависят от тяжести состояния пациента и эффективности лечения (max 800 мг/сутки). Лицам с дисциркуляторной энцефалопатией, вегетососудистой дистонией (50-100 мг), при абстинентном синдроме (100-200 мг) ЛС вводят 3 раза/сутки внутримышечно. Для лечения атеросклеротического слабоумия у пожилых пациентов мексидол применяют внутримышечно в дозе 100-300 мг/сутки. При интоксикации нейрореплетиками ЛС используют внутривенно струйно в дозе 50-300 мг в сутки. Побочное действие: тошнота, сухость во рту. ЛС противопоказано при выраженных нарушениях функций печени и почек и наличии аллергии к пиродоксину (витамину В6). Форма выпуска: 5% раствор в ампулах по 2 мл.

Метилэтилпиридинол (Эмоксипин, Эмоксibel) сочетает в себе антиагрегантный, антигипоксический, антиоксидантный, ангиопротектный эффекты; улучшает микроциркуляцию. Показан при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения ишемического и геморрагического характера. ЛС широко применяется в офтальмологии (нутриглазные кровоизлияния, ретинопатии, дистрофии, тромбоз центральной вены сетчатой оболочки глаза и ее ветвей, осложненная миопатия, глаукома; защита сетчатой оболочки глаза от воздействия света высокой интенсивности). В неврологии вводится внутримышечно по 3-5 мл в течение 10-30 дней 2-3 раза/сутки. Противопоказания: гиперчувствительность, беременность. Побочные действия: возбуждение (кратковременное), сонливость, повышение АД, аллергические и местные реакции. Форма выпуска: 1% раствор в ампулах по 1 мл; 1% раствор во флаконах по 5 мл (глазные капли); раствор для инъекций 30мг/мл во флаконах по 5мл.

Ингибиторы фосфодиэстераз

Аминофиллин (Эуфиллин) представляет собой смесь, состоящую из 80% теофилина (1,3-диметилксантин) и 20% этилендиамина (1,2-этилендиамина), последний облегчает растворимость и улучшает абсорбцию теофилина. Аминофиллин ингибирует фосфодиэстеразу, увеличивает внутриклеточное содержание цАМФ, снижает содержание кальция в клетке, вызывает блокировку аденозиновых рецепторов с подавлением эффектов простагландинов на гладкую мускулатуру. Аминофиллин снижает выброс лейкотриенов и гистамина тучными клетками. ЛС расслабляет гладкую мускулатуру сосудов и бронхов, ЖКТ, увеличивает сократимость скелетной мускулатуры. Вследствие расширения сосудов почек увеличивается почечная фильтрация (увеличивается диурез). Аминофиллин активирует дыхательный центр и повышает его чувствительность к CO₂ (уменьшается частота и тяжесть приступов БА). Снижает тонус беременной матки. ЛС вызывает ингибирование агрегации тромбоцитов, понижает pH желудочного содержимого. При использовании в высоких дозах проявляет противоэпилептическую активность. Применяется при бронхообструктивном синдроме, инсульте (редко). Противопоказания: гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, первая половина беременности. Побочные действия: диспепсия, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, головоккружение, тахикардия, бессонница, дезориентация, галлюцинации, снижение АД, гипогликемия. Лекарственные взаимодействия: эфедрин и средства, его содержащие, увеличивают риск развития побочных явлений аминофиллина. Аминофиллин снижает эффект непрямых антикоагулянтов. Пропранолол ослабляет влияние аминофиллина на ЧСС и тонус бронхов. Циметидин, эритромицин, противогриппозная вакцина и оральные контрацептивы усиливают действие аминофиллина, повышая его концентрацию в плазме крови пациента. При одновременном назначении с

карбамазепином, фенитоином, рифампицином уровень концентрации аминофиллина в плазме крови уменьшается. Никотин активирует метаболизм и выведение аминофиллина. При одновременном применении аминофиллин увеличивает экскрецию лития. Формы выпуска: раствор для внутривенного введения 120 мг/5 мл ампулы; 240 мг/10 мл ампулы.

Миотропные спазмолитики

Дротаверин (Но-шпа). Дротаверина гидрохлорид обладает спазмолитической активностью в отношении гладких мышц органов желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, урогенитальной системы, гладкомышечного слоя сосудов. ЛС снижает активность фермента фосфодиэстеразы, что ведет к повышению уровня цАМФ и увеличивает начальное поглощения ионов кальция клетками. Дротаверин проникает через ГЭБ. Показания к применению: боли спастического характера; головные боли, вызванные спазмом церебральных сосудов. Длительность курса лечения определяется индивидуально. Взрослым назначают по 40-80 мг ЛС (1-2 таблетки) 2-3 раза в сутки (max 240 мг/сутки). Детям ЛС назначается в возрастных дозах. Раствор для инъекций предназначен для внутримышечного введения. Побочные эффекты: диспепсия, нарушение режима сна и бодрствования, коллапс, головная боль, тахикардия, снижение АД, аритмия, чувство жара, отечность слизистой оболочки носа, аллергические реакции. Противопоказания: тяжелая ХСН, выраженная артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, почечная и/или печеночная недостаточность. Выпускается ЛС в таблетках по 40мг; таблетки-Форте по 80мг; раствор л/инъекций 2% по 2 мл (40 мг/2 мл). Дротаверин и Дротаверин Форте содержит лактозу, поэтому не применяются у лиц с врожденным дефицитом лактазы и синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы. ЛС с осторожностью назначается лицам с гиперплазией предстательной железы, закрытоугольной глаукомой, ИБС, беременным и кормящим женщинам. Лекарственные взаимодействия: дротаверин уменьшает эффективность леводопы и ослабляет спазмогенное действие морфина, потенцирует действие спазмолитиков. Сочетание дротаверина с гипотензивными ЛС трициклическими антидепрессантами, прокаиномидом и хинидином усиливает гипотензивные эффекты этих ЛС. Фенобарбитал усиливает спазмолитическое действие дротаверина.

Фитопрепараты

Танакан (Гинко Билоба, "Билобил") растительный препарат, улучшает мозговое кровоснабжение. Обладает вазорегулирующим действием на тонус всей сосудистой системы, обладает дезагрегационным действием, препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов, оказывает выраженное противоотечное действие центрального и периферического характера. Показания к применению: дисциркуляторные энцефалопатии различного генеза, нарушение периферического кровообращения, астенические состояния. Побочные действия: диспепсии, головные боли, аллергические реакции. Противопоказания не установлены. Допускается применение ЛС во время беременности и лактации. Лекарственное взаимодействие танакана с другими ЛС не описано. Танакан назначают внутрь в таблетках по 40 мг 3 раза в день или в виде раствора по 1 мл курсами по 1-3 месяца. Форма выпуска: раствор для приема внутрь 40 мг/1 мл во флаконах по 30 мл в комплекте с пипеткой-дозатором; таблетки, покрытые оболочкой по 40 мг.

Гомеопатические средства

Золотой йод - гранулы гомеопатические 8 г (пробирки или банки); 1 г. гранул содержит Aurum iodatum C6, Varium carbonicum C6, сахарная крупка. Фармакологическое действие- улучшает мозговое кровообращение. Показания к применению: атеросклероз, недостаточность мозгового кровообращения. Противопоказания: индивидуаль-

ная непереносимость компонентов ЛС, беременность, кормление грудью. Побочное действие: аллергические реакции. ЛС принимают ежедневно утром, по 5 гранул на один прием (держат во рту вне приема пищи до полного растворения). Возможно увеличение приема препарата до 2-3 раз в день. Курс лечения составляет 1-2 месяца.

Плацента-композитум (раствор д/внутримышечного введения гомеопатический в ампулах по 2 мл) – комплексный гомеопатический препарат, обладающий сосудорасширяющим и вентонизирующим действием; улучшает микроциркуляцию и трофику тканей. За счет улучшения микроциркуляции и ускорения выведения продуктов метаболизма, препарат оказывает дезинтоксикационное и некоторое анальгезирующее действие. Применяют Плацента-композитум при заболеваниях сосудов, которые сопровождаются нарушением трофики тканей: атеросклероз, остаточные явления инсульта сахарный диабет, трофические язвы, пролежни, облитерирующий эндартериит, варикозное расширение вен.

ЛС, применяемые для профилактики и лечения инсульта

Для профилактики и лечения инсульта применяют следующие группы ЛС:

- Антикоагулянты
- Тромболитики
- Антиагреганты
- Гиполипидемические препараты
- Ингибиторы АПФ
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Концепция метаболической защиты мозга в качестве одного из ведущих звеньев терапии инсульта сформулирована Гусевым Е.И. (1992). Для нейропротекции назначают следующие группы ЛС:

- 1) ЛС, корректирующие энергетический обмен в структурах мозга;
- 2) антиоксиданты;
- 3) ЛС, обладающие нейротрансмиттерным и нейромодулирующим действием.

1. ЛС, корректирующие энергетический обмен в структурах мозга.

Ноотропил (Пирацетам) стимулирует окислительно-восстановительные процессы в клетках головного мозга, усиливает утилизацию глюкозы в нервных клетках, активирует синтез АТФ, улучшает микроциркуляцию. Показан при инсультах средней тяжести, особенно при нарушениях высших психических функций, речевых расстройствах. Противопоказан при тяжело протекающих инсультах с угнетением сознания и выраженным неврологическим дефицитом. Назначают 20% раствор по 20 мл 3 раза в день (12,0 г/сут) внутримышечно или внутривенно в течение 14 дней, затем внутрь по 1,6 г 3 раза в день (4,8 г/сут).

Пикамилон - состоит из остатка молекулы ГАМК и никотиновой кислоты. Фармакологическое действие обусловлено сочетанием свойств этих компонентов. Показан при транзиторной ишемической атаке (ТИА), малом и среднетяжелом инсульте. Вводится парентерально 5% раствор по 2-4 мл внутривенно или внутримышечно в течение 10 дней. В восстановительном периоде - по 20-50 мг 2-3 раза в день 1-2 месяца. Противопоказан при заболеваниях почек.

Пирдитол (Энцефабол) обладает ноотропной активностью, стимулирует метаболические процессы в головном мозге, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. Назначают по 100-300 мг. 2 раза в день после еды.

2. Антиоксиданты.

Антиоксиданты тормозят перекисное окисление липидов, что создает условия для нормализации метаболических процессов в мозговой ткани.

Витамин Е (токоферола ацетат) вводится в виде 10% масляного раствора, предварительно подогретым, по 1-2 мл внутримышечно или внутрь 50% раствор в капсулах, содержащих 0,1 г, по 2 капсулы 1-2 раза в день.

Аевит - масляный раствор витамина А (35 мг) и витамина Е (100мг), вводится в подогретом виде внутримышечно по 1-2 мл или по 1-2 капсулы (0,2 г) 2-3 раза в день.

3. ЛС, обладающие нейротрансмиттерным и нейромодулирующим действием.

Считаются наиболее эффективными в системе метаболической защиты мозга.

Глицин - аминокислота, являющаяся естественным тормозным нейромедиатором, ограничивающим токсическое действие избытка возбуждающих аминокислотных медиаторов - глутамата и аспартата. Глицин связывает образующиеся в нейронах альдегиды и фенолы, резко ухудшающие клеточный метаболизм. Глицин эффективен у лиц с инсультами различной степени тяжести. Назначают по 1 г 1-2 раза в день сублингвально в течение 5-7 дней. ЛС можно вводить в виде раствора в полость рта пипеткой. Далее глицин назначают по 100-200 мг 3 раза/сутки сублингвально в течение 1,5-2 месяцев.

Актовегин (Солкосерил) - освобожденный от белка экстракт из крови телят, содержащий низкомолекулярные пептиды и производные нуклеиновой кислоты. Обладает способностью повышать энергетическую активность нейронов за счет активизации усвоения глюкозы. ЛС потенцирует действие ноотропов, обладает иммуностимулирующей активностью. В острой стадии инсульта актовегин вводят внутривенно капельно по 10-30 мл в 200-400 мл 0,9% раствора хлорида натрия за 120 минут в течение первых 3-5 дней с момента возникновения инсульта. В последующие дни доза актовегина может быть снижена до 5-15 мл. Назначение актовегина противопоказано при отеке легких, сердечно-сосудистой недостаточности, поражении почек.

Церебролизин содержит 85% свободных аминокислот и 15% активных низкомолекулярных пептидов. Регулирует внутриклеточный обмен, улучшает синаптическую передачу, является нейромодулятором. ЛС оказывает нейротрофический эффект; является мощным нейропротектором в условиях гипоксии. При инсультах легкой и средней степени тяжести назначают по 10 мл в 100-150 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно капельно за 45-60 минут; при тяжелых инсультах вводят 20 мл церебролизина в 250-300 мл 0,9% раствора хлорида натрия за 60-90 минут. Лицам в крайне тяжелом состоянии вводят до 30 мл церебролизина в сутки внутривенно капельно в 300-500 мл 0,9% раствора хлорида натрия за 90-120 минут.

Кортексин. Состоит из полипептидов коры головного мозга коров и свиней. Оказывает церебропротекторное, противосудорожное и антиоксидантное действие. Применяется внутримышечно по 10 мг 1 раз в сутки, при предварительном растворении в 1-2 мл 0,5% новокаина, в течение 5-10 дней. Применение противопоказано при беременности.

Инстенон - комбинированное ЛС: гексобендин, этамиван и этофиллин. Гексобендин обладает спазмолитической и сосудорасширяющей активностью, расширяет коронарные сосуды и улучшает кровообращение и метаболические процессы в головном мозге. Этамиван действует подобно кордиамину. Этофиллин по фармакологическим свойствам близок к теофиллину: улучшает мозговое кровообращение, стимулирует сосудодвигательный центр, увеличивает силу сердечных сокращений; обладает бронхолитической и умеренной диуретической активностью. Сочетание указанных веществ улучшает функции головного мозга в условиях ишемии и гипоксии. Применяется при ишемическом инсульте, остаточных явлениях после перенесенного инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, посттравматической энцефалопатии и других проявлениях цереброваскулярной недостаточности. Назначают инстенон внутрь, внутривенно и внутримышечно.

Внутрь принимают при хронических формах цереброваскулярной недостаточности по 1 драже инстенона форте или по 2 драже инстенона 2-3 раза/сутки в течение 3-4 недель. Внутривенно или внутримышечно назначают инстенон преимущественно при острых формах ишемии и гипоксии мозга. Вводят по 1 мл (1 ампула) 1-2-3 раза/сутки в течение 3-5 суток или до наступления клинического улучшения. Побочные действия: при быстром внутривенном введении возможно появление тахикардии, головной боли, гиперемии лица. Противопоказания: повышенное внутричерепное давление, внутримозговые кровоизлияния, эпилепсия.

Форма выпуска: Драже, содержащие по 20 мг гексобендина, 50 мг этамивана и 60 мг этофиллина; драже-форте, содержащие по 60 мг гексобендина, 100 мг этамивана и 60 мг этофиллина; в ампулах, содержащих по 10 мг гексобендина, 50 мг этамивана и 100 мг этофиллина.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИГРЕНИ

Мигрень – это хроническое неврологическое заболевание, которое характеризуется периодической сильной головной болью, чаще распространяющейся только на одну половину головы.

ЛС, применяемые для терапии мигрени:

I. Лекарственные средства с неспецифическим механизмом действия:

- 1) неопиоидные анальгетики (ацетаминофен);
- 2) НПВС (ацетилсалициловая кислота, нимесулид, мелоксикам и др.);
- 3) комбинированные ЛС (беллатаминал, кофегрот и др.).

II. Лекарственные средства со специфическим механизмом действия:

- 1) селективные агонисты 5-НТ1-рецепторов или триптаны;
- 2) неселективные агонисты 5-НТ1-рецепторов (эрготамин, ницерголин, дигидроэрготамин, дигидергот и др.).

III. Вспомогательные лекарственные средства разных фармацевтических групп:

метоклопрамид, домперидон, хлорпромазин

IV. Дополнительные лекарственные средства:

ноотропные препараты (пирацетам), антиоксиданты (винпоцетин) миорелаксанты (тизанидин, толперизон, баклофен).

По фазам течения мигрени выделяют:

I. ЛС для купирования приступа мигренозной боли:

- 1) анальгетики
- 2) НПВС
- 3) комбинированные анальгетики
- 4) эрготаминовые ЛС
- 5) селективные агонисты серотонина (суматриптан и золмитриптан, имигран, золмигрен, нарамиг)
- 6) адьювантные ЛС (аминазин, церукал, дроперидол, мотилиум)

II. ЛС для профилактики мигрени (не назначаются при беременности или её планировании):

- 1) бета-адреноблокаторы (БАБ),
- 2) антидепрессанты,
- 3) блокаторы кальциевых каналов (БКК),
- 4) антисеротонинергические средства,
- 5) антиконвульсанты.

Для купирования приступов мигренозной боли существует два класса ЛС с научно доказанной эффективностью:

1) 5-НТ1 агонисты:

- селективные: суматриптан, золмитриптан и др.)

- неселективные: эрготамин и дигидроэрготамин (DHE)

3) НПВС.

Селективные агонисты 5-HT₁-рецепторов - это препараты выбора для лечения приступа мигрени при умеренных и сильных головных болях.

Классификация серотониновых рецепторов:

5-HT имеет широкий спектр действия в организме вследствие наличия многочисленных рецепторов, расположенных в кровеносных сосудах головного мозга и в различных органах и тканях. К мигрени имеют отношение 5-HT₁, 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторы.

5-HT₁ рецепторы относятся к ингибирующим рецепторам и подразделяются на 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} и 5-HT_{1F}. Большинство из специфических препаратов, применяемых в лечении острой мигрени, представляют собой 5-HT_{1B}/ 5-HT_{1D} агонисты. Специфические 5-HT_{1F} агонисты проходят клинические исследования.

5-HT_{1B} являются постсинаптическими рецепторами кровеносных сосудов. Они богаты интракраниальные сосуды и, в значительно меньшей степени, коронарные артерии.

Рецепторы 5-HT_{1D} являются пресинаптическими в окончаниях тройничного нерва и их стимуляция вызывает снижение выброса вазоактивных полипептидов, таких как кальций ген связанный пептид (CGRP) и субстанция P, и, тем самым, вызывает снижение степени нейрогенного воспаления.

5-HT₂ рецепторы имеют значение для многих превентивных медикаментов (например, метисергид) представляющий собой агонист 5-HT₂ рецепторов.

5-HT₃ рецепторы также имеют отношение к фармакотерапии мигрени. Тошнота и рвота при мигрени отчасти возникают вследствие стимуляции этих рецепторов, которые находятся преимущественно в центрах тошноты и рвоты нижних отделов ствола мозга. Антагонист 5-HT₃ рецепторов метоклопрамид полезен в лечении ассоциированной с мигренью рвоты.

5-HT₁ агонисты.

5-HT₁ агонисты подразделяются на селективные и неселективные. Селективные 5-HT₁ агонисты или триптаны (суматриптан, золмитриптан, наратриптан, элетриптан, алматриптан и фравотриптан) имеют аффинцию (сродство) к группе 5-HT₁ рецепторов. Неселективные агонисты 5-HT₁ рецепторов (эрготамин и дигидроэрготамин (DHE)), имеют широкий спектр аффинций вне системы 5-HT₁ рецепторов. Они также связывают допаминовые рецепторы, чем можно объяснить возникновение или усиление тошноты при использовании этих препаратов.

Селективные агонисты серотонина обладают избирательным воздействием, вызывая сужение сонных артерий и не оказывая при этом существенного влияния на церебральный кровоток. Считается, что расширение этих сосудов является основной причиной развития мигрени. Кроме того, эти лекарства от мигрени ингибируют активность тройничного нерва. Они высокоэффективны как в отношении собственно головной боли (купируют даже крайне тяжелые приступы мигрени), так и в отношении тошноты, рвоты.

Суматриптан (Имитрекс, Имигран) выпускается в таблетках по 25, 50 и 100 мг №2, в виде дозированного назального спрея (по 10 и 20 мг в одной дозе) и для подкожного введения в дозе 6 мг (введение осуществляется с помощью аутоинъектора, суммарная доза не должна превышать 12 мг/сутки). Подкожное введение суматриптана имеет 96% биодоступность и 82% эффективность в течение 2 часов (действует в течение 10 минут). Подкожное введение суматриптана часто сопровождается так называемыми "триптановыми симптомами": дискомфорт и ощущение тяжести в грудной клетке и горле, парестезии головы, шеи и конечностей, ощущение тревоги, лёгкое затруднение дыхания и др. Эти симптомы уменьшаются при применении препарата в виде таблеток или назального спрея. Суматриптан рекомендуется в начальной дозе 50 мг. В течение 24 часов разрешается приём до 4 таблеток. Таблетки действуют через 30 мин. Двухча-

совая эффективность составляет 56 - 58%. Доза назального спрея составляет для взрослых 20 мг. Его эффективность занимает промежуточное место между оральным и подкожным введением. Начало действия через 15 - 20 минут. Спрей также рекомендуется при быстро развивающихся болях. Суматриптан применяют у детей.

Побочные эффекты: гиперемия лица, усталость, сонливость, слабость, неприятные ощущения в грудной клетке. Суматриптан в отличие от других триптанов не вызывает расстройств со стороны ЦНС, таких как сонливость, астения и раздражительность.

Золмитриптан (Зомиг). Выпускается в таблетках по 2,5 и 5 мг. Эффективен и в начале приступа мигрени и при продолжительности головной боли 4 и более часов. Оптимальная доза зомига составляет 2,5 - 5 мг. Зомиг совместим с другими антимигренозными средствами. Зомиг быстро всасывается при приеме внутрь, имея при этом большую биодоступность (40%) и меньшую эффективную дозу (2,5 мг), чем суматриптан (соответственно 14% и 100 мг). Максимальная концентрация ЛС в крови приходится на период между 2 и 4 часами после его приема внутрь (75% максимальной концентрации достигается в течение первого часа). Благодаря своей способности проникать через гематоэнцефалический барьер, ЛС оказывает как периферическое, так и центральное действие. Механизмы его влияния, опосредованные через серотониновые рецепторы, включают: блокирование нейрогенного воспаления, вазоконстрикцию, ингибирование деполаризации терминалей тройничного нерва в сосудистой стенке с последующим уменьшением болевой афферентации, ингибирование структур ствола мозга, участвующих в передаче боли.

Наиболее частыми побочными эффектами приема ЛС являются общая слабость, тяжесть, сухость во рту, головокружение, сонливость, парестезии, ощущение тепла. Категорически нельзя использовать эту группу ЛС совместно с эрготамином или другими сосудосуживающими средствами.

Неселективные агонисты 5-НТ₁ рецепторов (эрготамин, дигидроэрготамин (DHE)). При приступе мигрени назначают эрготамин (1 мг немедленно, и при отсутствии улучшения через 45 минут дается ещё 1 мг). Ректальное введение более предпочтительно (реже тошнота и рвота). Эрготамин противопоказан при ишемической болезни сердца и заболеваниях периферических артерий. В этом случае используется 0,1% раствор эрготамина гидротартрат по 15-20 капель или 1-2 мг в таблетках, ритетамин по 1 таблетке под язык, с повторным приемом через 1-2 часа (max. 3 таблетки/сутки). Побочные эффекты ЛС спорыньи при которых требуется отмена ЛС: загрудинная боль, боли и парестезии в конечностях, рвота, понос. Нежелательно применение этих средств при беременности, артериальной гипертензии, периферических ангиопатиях.

Эрготамин для систематического лечения не пригоден из-за опасности развития осложнений вплоть до некроза тканей. Однако малые его дозы (0,0003 г) в сочетании с алкалоидами красавки (0,0001 г) и седативными средствами, в частности с мини-дозами фенобарбитала (0,0001 г) - беллатаминал (беллоид, белласпон), безопасны и используются в комплексном лечении мигрени. Хорошо действуют и безопасны для длительного применения дигидрированные алкалоиды спорыньи — 0,2 % раствор дигидроэрготамина по 20 капель внутрь или таблетки гидергина (редергина) по 0,0015 г 2-3 раза/сутки или вазобрал (а-дигидроэргокриптин-мезилат + кофеин) по 1 таблетке или в растворе по 2 мл 2-3 раза/сут. ЛС применяются не менее полугода.

Меньшими побочными эффектами обладает дигидроэрготамин (0,2% раствор). Также применяются комбинированные препараты: кофергот (эрготамин+кофеин+экстракт беладонны+фенобарбитал), новалгин (эрготамин+анальгин), тонопан. Наиболее эффективным препаратом является дигидергот (назальный спрей), обладающий меньшими побочными действиями. У 70-80% пациентов приступ купируется через 45-60 минут. DHE применяется орально и в виде назального спрея. Преимущества ЛС: 1) реже вызывает тошноту и рвоту; 2) не вызывает физической зависимости.

При парентеральном введении пик концентрации ЛС в плазме достигается через 15-20 минут после подкожного введения; через 30 мин после внутримышечного; 2-11 минут после внутривенного и через 30-60 минут после интраназального. Уровень препарата в плазме крови после подкожного введения на 40% ниже, чем после внутримышечного введения. В случае лекарственной идиосинкразии, также как и при использовании эрготамина, может возникнуть мощный спазм периферических и коронарных артерий.

НПВС Среди группы НПВС предпочтение отдается ингибиторам циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, нимесулид, парацетамол, мелоксикам). ЦОГ - ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов (ПГ). Степень подавления синтеза ПГ выражена у НПВС в разной степени. При этом прямой связи между степенью подавления синтеза ПГ, с одной стороны, и анальгетической активностью - с другой, не выявлено.

НПВС, применяют при лёгкой и средней степени тяжести приступа мигрени. НПВС также или более эффективны, чем эрготамин. При приступах, сопровождающихся тошнотой, целесообразно использовать ацетилсалициловую кислоту в виде шипучего раствора, поскольку данная форма лучше купирует тошноту. В одном из исследований отмечено, что комбинированное использование аспирина и метоклопрамида лишь немного уступает по эффективности суматриптану. Напроксен в дозе 550-750 мг - эффективное средство при лёгкой и умеренной мигрени. Внутримышечное введение кеторолака в дозе 60 мг эффективно при мигренозных атаках. Лучшие возможности предоставляют препараты из группы ингибиторов циклооксигеназы 2 (СОХ-2), например мелоксикам, поскольку не имеют побочных желудочно-кишечных осложнений. Эффективна комбинация НПВС и метоклопрамида для купирования боли на фоне тошноты и рвоты. Побочные эффекты НПВС: диспепсические явления, язвенно-эрозивность, аллергические реакции.

Комбинированные ЛС Комбинированные анальгетики на основе парацетамола и барбитуратов - лекарственные средства, содержащие парацетамол и барбитураты (как правило фенobarбитал). В качестве дополнительных компонентов могут быть использованы: кодеин, метамизол натрия, кофеин, пропифеназон, эфедрин, экстракт листьев белладонны, теofilлин: пенталгин (кодеин + парацетамол + метамизол натрия + кофеин + фенobarбитал), пенталгин плюс (парацетамол + пропифеназон + кофеин + фенobarбитал + кодеин), солпадеин (парацетамол + кофеин + кофеин).

Комбинированные лекарства для лечения мигрени имеют более высокий анальгетический эффект, чем один неопиоидный анальгетик за счет включения дополнительных компонентов. Как правило, в состав этих препаратов входит кофеин, оказывающий тонизирующее влияние на сосуды головного мозга, что объясняет его благотворное влияние при мигрени. Кроме того, кофеин усиливает венопрессорный эффект, тормозит активность простагландина и гистамина. Для купирования приступов мигрени эффективно именно сочетание парацетамола с кофеином. Кодеин оказывает анальгезирующее и седативное действие, а также потенцирует действие парацетамола. Например, ЛС кафететин содержит: пропифеназон, парацетамол, кофеин, кодеина фосфат. В зависимости от интенсивности головной боли принимают 1 или 2 таблетки, при отсутствии эффекта - через 30 минут принимается повторная доза (max. 6 таблеток/сутки).

Адьювантные ЛС. Поскольку приступ мигрени обычно прекращается при засыпании, отчасти могут помочь снотворные средства, например бензодиазепиновые препараты или фенobarбитал, входящий в состав комбинированных ЛС, содержащих НПВС (седалгин, пенталгин, спазмовералгин-нео). Лекарство лучше принимать в первые минуты или часы от начала мигренозной атаки, желательно не позднее чем через 2-4 часа. При частом использовании анальгетиков необходима особая осторожность, поскольку имеется опасность развития лекарственной головной боли. Считается, что у

пациента, принимающего лекарства от мигрени ежедневно или каждый второй день, через три месяца может сформироваться лекарственная головная боль.

Рациональное сочетание ЛС при лечении мигренозного приступа.

При лечении приступа мигрени целесообразно применять комбинации ЛС разных групп. Например, НПВС сочетаются с эрготамином и триптанами. Противорвотные ЛС (метоклопрамид, 5-НТЗ и допаминовые агонисты) могут комбинироваться с НПВС, триптанами или DHE.

Антагонисты допамина и прокинетические средства. Известно, что допаминергические системы также активируются в течение начальных фаз мигрени. Следствием их активации также могут быть тошнота и рвота. Кроме этого, гастропарез, развивающийся при остром приступе мигрени, ведёт к снижению абсорбции медикаментов. Прокинетические агенты, такие как метоклопрамид увеличивают перистальтику желудка и увеличивают абсорбцию, являясь ещё и эффективным противорвотным средством.

Анти-допаминергические агенты, используемые при приступе мигрени, включают: внутривенное введение хлорпромазина (аминазин), внутривенное введение прохлорперазина, метоклопрамида, внутривенное введение дроперидола и домперидона (мотилиум).

Профилактическое лечение следует проводить в сочетании с лекарственными средствами, непосредственно купирующими мигренозную атаку.

Применяют:

- β-адреноблокаторы,
- антидепрессанты,
- блокаторы кальциевых каналов,
- антисеротонинергические средства
- антиконвульсанты.

Лечение, как правило, начинают БАБ или антидепрессантов.

β-адреноблокаторы (БАБ). β-адреноблокаторы при мигрени включают 5-НТ2В антагонизм и блокаду активности оксида азота. БАБ особенно эффективны у пациентов при мигрени, сочетаемой со стрессом и артериальной гипертензией, поскольку имеют антианксиолитические свойства.

Чаще применяют пропранолол (анаприлин) 60-160 мг/сутки и метопролол 100-200 мг/сутки.

Побочные эффекты: утомляемость, желудочно-кишечные нарушения, артериальную гипотензия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, расстройства половой функции; вызывают нарушения жирового и углеводного обменов, депрессию. Противопоказаны пациентам с: бронхоспазмами и бронхообструкцией, инсулинзависимым сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов. Все БАБ могут вызывать чувство утомления, депрессию, нарушения памяти и сна, ортостатическую гипотензию. БАБ не назначают пациентам с пониженным основным обменом, находящимся на иммунотерапии. Они должны быть переведены на вальпроат.

Антидепрессанты. Для профилактики мигрени применяют: Трициклические антидепрессанты (ТЦА) с седативным действием и Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI)

Трициклические антидепрессанты, с седативным действием. ТЦА широко используются для профилактики мигрени. Механизм действия заключается в модуляции серотонина и норадреналина.

Амитриптилин наиболее часто применяемый ТЦА. Его антимигренозное действие не зависит от его антидепрессивного эффекта.

Терапия начинается с малых доз (1/4-1/2 таблетки 1-2 раза/сутки), которые постепенно увеличиваются с перемещением основного приёма ЛС на 2-ю половину дня: до 75 мг в сутки (вариации доз от 10 до 200 мг в сутки).

Противопоказаны ТЦА при глаукоме, гиперплазии предстательной железы, нарушении сердечного ритма и проводимости.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI)

Флуоксетин (Прозак) вызывает статистически достоверное уменьшение частоты приступов мигрени, особенно в сочетании с сопутствующей депрессией.

Селективно ингибирует обратный захват серотонина, что приводит к усилению и пролонгированию его действия на постсинаптические рецепторы. При длительном применении понижает активность 5-HT₁-рецепторов. Блокирует обратный захват серотонина в тромбоцитах.

Улучшает настроение через 1-4 недели лечения, снижает напряженность, тревожность и чувство страха.

Противопоказания: гиперчувствительность, предшествующее применение ингибиторов MAO, печеночная и почечная недостаточность, судорожные состояния, сахарный диабет, атония мочевого пузыря, закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы.

При беременности назначается в случае крайней необходимости (риск преждевременных родов, аномалии развития и низкая адаптация новорожденных). Категория действия на плод по FDA - C. На время лечения запрещается грудное вскармливание.

Побочные действия флуоксетина: нейротоксичность, аритмии, гипер/гипотензия, флебиты, тромбозы, васкулиты, анемия, лейкоцитоз/лейкопения, лимфоцитоз, тромбоцитемия/тромбоцитопения, панцитопения, аллергические реакции, изменения легких воспалительного или фиброзного характера, диспепсия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит, холелитиаз, панкреатит, нарушения электролитного равновесия, жирового и липидного обменов, гипотиреоз, инфекции мочевых путей, почечная недостаточность, гиперпролактинемия, сексуальные дисфункции, метроррагия, артрит, хондродистрофия, остеомиелит, остеопороз, алопеция.

Лекарственные взаимодействия: флуоксетин несовместим с ингибиторами MAO, другими антидепрессантами, фуразолидоном; увеличивается риск кровотечений на фоне приема варфарина, удлинит T_{1/2} диазепам, потенцирует эффекты алпразолама, повышает содержание фенитоина. Несовместим с этанолом.

Форма выпуска: капсулы по 10 мг и 20 мг №10. Принимается во время еды, в 1-2 приема в первой половине дня (max 80 мг/сутки). Курс лечения 34 недели.

Циталопрам (цитагексал) 20-40 мг/сутки

Коаксил перед едой по 1 таблетке (12,5 мг) 2-3 раза/сутки

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК). Наиболее часто для профилактики мигрени применяют БМКК короткого действия верапамил (веракард, изоптин, финоптин) в дозе 160 мг/сутки. ЛС хорошо переносится, поэтому назначают его длительное время. Верапамил показан пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией или при наличии противопоказаний для приема β-адреноблокаторов.

Нежелательные реакции верапамила: гипотензия, брадикардия, головокружение, нервозность, заторможенность, сонливость, слабость, утомляемость, парестезии, диспепсические явления, гиперплазия десен, повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы; аллергические реакции, гиперемия кожи, периферические отеки, очень редко - гинекомастия, в отдельных случаях - увеличение секреции пролактина.

Противопоказания: артериальная гипотензия, брадикардия, беременность, период лактации. Рекомендуется избегать занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной скорости реакции и концентрацией внимания (снижается скорость реакции).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Верапамил увеличивает уровень в плазме дигоксина, циклоспорина, теофиллина, карбамазепина, уменьшает содержание лития. Снижает клиренс метопролола и пропранолола, усиливает действие

миорелаксантов. Рифампицин, сульфинпиразон, фенобарбитал, соли кальция, витамин D ослабляют действие верапамила. Гипотензивный эффект усиливают диуретики, вазодилаторы, три- и тетрациклические антидепрессанты и нейролептики, нитраты. β -адреноблокаторы, антиаритмики Ia класса, сердечные гликозиды, ингаляционные анестетики, рентгеноконтрастные средства взаимно потенцируют угнетающее влияние на автоматизм, AV проводимость и сократимость миокарда. Циметидин увеличивает содержание верапамила в плазме.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 80 мг №10х5.

Нимодипин (Нитоп) - БМКК с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга. При мигрени применяют как профилактическое средство. Форма выпуска: таблетки по 30 мг №10х3.

Нежелательные эффекты: артериальная гипотензия, тахикардия, периферические отеки, гиперемия лица, диспепсические явления, транзитное повышение уровня печеночных трансаминаз в плазме крови, расстройства сна, повышенная психомоторная активность, агрессивность, гиперкинезы, депрессия, тромбоцитопения.

Нимодипин противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени, беременности, лактации; в возрасте до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия: рифампицин может снижать эффективность нимодипина. Противосудорожные препараты, индуцирующие ферментную систему цитохрома P450 3A4 (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин) значительно снижают биодоступность нимодипина, поэтому их совместное применение противопоказано. Могут повышать концентрацию нимодипина в плазме макролиды (эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеаз (ритонавир), азоловые противогрибковые препараты (кеτοконазол); антидепрессанты (флуоксетин); циметидин; вальпроевая кислота.

Грейпфрутовый сок, подавляя метаболизм окисления дигидропиридинов, повышает концентрацию нимодипина в плазме крови. Нимодипин применяют по 30 мг 3 раза/сутки в течение 1,5 месяцев.

5-HT₂ антагонисты. Ципрогептадин (**Перитол**) оказывает H₁-антигистаминное, противоаллергическое выраженное антисеротониновое, слабое холинолитическое и седативное действие. Эффективное ЛС для профилактики мигрени у детей.

Форма выпуска: сироп по 100 мл во флаконах (в 1 мл/400 мкг). Разовая доза для взрослых составляет 2-4 мг (12-16 мг/сутки). У детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет применяют только в особых случаях в дозе до 400 мкг/кг/сутки; в возрасте 2-6 лет - 6 мг/сутки; 6-14 лет - 12 мг/сутки. С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста и у детей из-за повышенной чувствительности к антигистаминным средствам. В период лечения рекомендуется избегать употребления алкоголя. Замедляется скорость психомоторных реакций.

Побочные эффекты: повышение аппетита, сонливость, сухость во рту, диспепсия. Редко: головокружение, головная боль, беспокойство, атаксия, зрительные галлюцинации. Известно, проникает ли ципрогептадин через плацентарный барьер и выделяется ли ципрогептадин с грудным молоком.

Лекарственное взаимодействие при одновременном применении:

- кофеин и фенамин уменьшают угнетающее действие ципрогептадина на ЦНС.

- ципрогептадина со снотворными или седативными средствами наблюдается взаимное усиление их угнетающего влияния на ЦНС.

- ципрогептадина с трициклическими антидепрессантами возможно усиление холиноблокирующего действия и угнетающего влияния на ЦНС.

- ципрогептадин потенцирует анальгезирующее действие опиоидных анальгетиков и транквилизаторов.

Сандомигран (Пизотибен) Лечение начинают с малых доз, суточная доза подбирается индивидуально 1,5-3 мг в сутки.

Дезерил (Метисергид) в среднем 4,5 мг дезерила. Метисергид остаётся до настоящего времени одним из наиболее эффективных профилактических средств при мигрени. Из осложнений наблюдаются увеличение веса и периферические отёки. При использовании ЛС более 6 месяцев может развиваться ретроперитонеальный, плевроперикардиальный и субэндокардиальный фиброз (встречается 1/2500). Могут возникать реакции идиосинкразии. Редко встречаются фиброз мезентеральных сосудов и инфаркты тонкого кишечника. Одновременное использование с другими алкалоидами спорыньи, бета-адреноблокаторами, допамином, эритромицином увеличивает риск артериального спазма.

Лечение начинают с 3 таблеток, доводят до 5 в сутки, затем по достижении эффекта снижают дозу до 1,5-3 мг в течение 2-3 месяцев. Метисергид резервное лекарство. Показан для рефрактерной сильной мигрени. Рекомендуются 4-х недельные перерывы в приёме ЛС каждые 6 месяцев. При длительном применении метисергида для исключения фибротических реакций необходимо периодически делать рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию и компьютерную томографию органов брюшной полости.

Антиконвульсанты (ГАМКергические ЛС). Применения противозипелептических ЛС (антиконвульсанты) для профилактики мигрени обусловлено их способностью снижать повышенную возбудимость нейронов головного мозга, что устраняет предпосылки для развития приступа.

Вальпроат натрия (Депакин). В норме, в ЦНС существует равновесие между торможением и возбуждением ГАМКергических рецепторов. При мигрени баланс нарушается вследствие ослабления ГАМКергического торможения. Это приводит к возникновению очагов нейрональной гипервозбудимости. Подобная ситуация возникает при эпилепсии. Вальпроат натрия повышает содержание ГАМК в головном мозге, снижает порог возбуждения серотониновых клеток в дорзальных рогах и снижает С-FOS активации в тригеминальном каудальном ядре. Доказано, что применение вальпроата уменьшает частоту и интенсивность мигренозных атак, а его эффективность оказалась эквивалентной пропранололу. Антиконвульсанты особенно показаны пациентам с тяжёлыми частыми приступами мигрени, устойчивыми к другим видам лечения.

Нежелательные эффекты вальпроата натрия: диспепсические расстройства, гепатотоксичность, панкреатит, нейротоксичность, тромбоцитопения, гипофибриногенемия, лейкопения, анемия, нарушение функции щитовидной железы, фотосенсибилизация, аллергические реакции, алопеция, энурез.

Следует избегать одновременного применения вальпроата натрия с барбитуратами и с барбитуратсодержащими ЛС.

Рекомендуется постепенное увеличение дозы в течение 2 - 3 недель. Эффект наступает в дозе от 0,5 до 1,5 г/сутки. Форма выпуска: таблетки 0,15; 0,2; 0,3; 0,6 г.; драже 0,15 и 0,3г.; сироп во флаконах по 150 мл (100 мл - 5,7 г вальпроата натрия); 20% раствор во флаконах по 30 мл (1 мл - 200 мг ЛС) для приема внутрь; флаконы с лиофилизированным порошком для инъекций (400 мг вальпроата натрия).

Вальпроат является средством первой линии при противопоказаниях к назначению β-адреноблокаторов и в случаях сопутствующей мигрени эпилепсии. Вальпроат не оказывает влияния на толерантность к физическим нагрузкам.

Глава 13

Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, влияющих на липидный обмен

Липиды - это жиры, которые синтезируются в печени или поступают в организм с пищей. Первичная функция триглицеридов - накопление энергии в адипоцитах и мышечных клетках; холестерин - обязательный компонент клеточных мембран, стероидов, желчных кислот и сигнальных молекул.

В плазме (сыворотке) крови присутствуют три основных класса липидов:

- холестерин (ХС) и его эфиры;
- триглицериды (ТГ);
- фосфолипиды (ФЛ).

Все липиды гидрофобны и большинство из них не растворимы в крови. Основной транспортной формой липидов являются сферические гидрофильные структуры, липопротеины (ЛП), в которых холестерин, триглицериды и фосфолипиды связаны с поверхностными белками, аполипопротеинами. Аполипопротеины также являются кофакторами и лигандами для липид-содержащих энзимов. Липопротеиды классифицируются по размеру и плотности.

Все липопротеиды имеют сходную структуру. Они состоят из центральной части («ядра»), содержащей нерастворимые в воде липиды (эфиры, холестерин, триглицериды, жирные кислоты) и из оболочки, состоящей из особых белковых молекул (апопротеинов) и растворимых в воде липидов - незэтерифицированного холестерина и фосфолипидов. Молекулы апопротеинов имеют неполярный гидрофобный участок, который связан с липидами, и полярный гидрофильный участок, расположенный на поверхности сферической частицы липопротеинов, и обращенный к окружающей липопротеин водной среде (плазме крови). Гидрофильный участок апопротеина образует водорастворимые связи с молекулами воды. Такая структура липопротеидов определяет их свойство быть частично водорастворимыми, а частично - жирорастворимыми.

Нарушения липидного обмена выявляются у людей с самыми различными заболеваниями. Нарушения липидного обмена возможны уже в процессе переваривания и всасывания жиров. Одна группа расстройств связана с недостаточным поступлением панкреатической липазы в кишечник, вторая обусловлена нарушением поступления в кишечник желчи. Кроме того, нарушения процессов переваривания и всасывания липидов могут быть связаны с заболеваниями пищеварительного тракта (при энтеритах, гиповитаминозах и некоторых других патологических состояниях). Образовавшиеся в полости кишечника моноглицериды и жирные кислоты не могут нормально всасываться вследствие повреждения эпителиального покрова кишечника.

Дислипидемии могут быть первичными и вторичными и характеризуются только повышением содержания холестерина (изолированная гиперхолестеринемия), триглицеридов (изолированная гипертриглицеридемия), триглицеридов и холестерина (смешанная гиперлипидемия).

Метаболизм липидов

Существуют два пути метаболизма липидов и липопротеинов.

Экзогенный (пищевой) путь

Более 95% липидов, поступающих с пищей, являются триглицеридами, остальное количество составляют фосфолипиды, свободные жирные кислоты (СЖК), холестерин (в пищевых продуктах присутствует в виде этерифицированного холестерина) и жирорастворимые витамины. Пищевые триглицериды в желудке и двенадцатиперстной кишке под влиянием желудочной и панкреатической липаз превращаются в моноглицериды (МГ) и свободные жирные кислоты. Эфиры холестерина, содержащиеся в пище, подвергаются дезэтерификации в свободный холестерин по тому же механизму. Моноглицериды, сво-

бодные жирные кислоты и свободный холестерин под действием желчных кислот растворяются и абсорбируются энтероцитами, затем соединяются с триглицеридами и вместе с холестерином включаются в хиломикроны.

Хиломикроны почти полностью (на 80-95%) состоят из триглицеридов и являются основной транспортной формой экзогенных (пищевых) триглицеридов, перенося их из энтероцитов тонкого кишечника в кровотоке. В плазме крови апопротеин С-II на хиломикронах активирует эндотелиальную липопроотеинлипазу, под действием которой 90% триглицеридов в хиломикронах расщепляется до глицерина и свободных незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). НЭЖК используются в жировой и мышечной ткани в качестве энергетического субстрата. Остатки хиломикронов (ремнанты), содержащие холестерин захватываются гепатоцитами и быстро удаляются из кровотока. Этот процесс опосредован аполипопротеином Е.

Эндогенный путь

В печени из эндогенных триглицеридов и холестерина синтезируются липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПОНП находятся в кровотоке до тех пор, пока триглицериды, содержащиеся в них, не поступят в периферические ткани. Остатки ЛПОНП захватываются гепатоцитами. В результате образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые транспортируют холестерин в периферические ткани. Освобожденный холестерин участвует в синтезе мембран и метаболизме. В то время как в клеточных мембранах происходит обмен веществ, незэтерифицированный холестерин высвобождается в плазму, где связывается с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП). Сложные эфиры холестерина ЛПВП превращаются в ЛПОНП и, в итоге, в ЛПНП. Посредством этого цикла ЛПНП доставляет холестерин в клетки, а холестерин возвращается из внепеченочных зон с помощью ЛПВП.

Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) содержат около 55% триглицеридов, 19% холестерина и 8% белка (апопротеинов В-100, Е, С-I и С-II). Этот класс липопротеидов синтезируется в печени и является главной транспортной формой эндогенных триглицеридов и холестерина. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) - мелкие частицы, которые являются основной транспортной формой холестерина. Они содержат около 6% триглицеридов, 50% холестерина и 22% белка. Примерно две трети быстрообмениваемого пула холестерина синтезируется в организме, преимущественно в печени (эндогенный холестерин) и одна треть поступает в организм с пищей (экзогенный холестерин). Ключевым ферментом, определяющим скорость синтеза эндогенного холестерина, является гидроксил метил-глутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза).

ЛПНП являются продуктами метаболизма ЛПОНП и ЛПВП, которые содержат наибольшее количество холестерина. Второй путь катаболизма ЛПНП - свободнорадикальное перекисное окисление липидов, в результате которого образуются модифицированные ЛПНП.

Липопротеин (а) близок по своим физико-химическим свойствам к липопротеинам низкой плотности, отличаясь от них наличием в оболочке дополнительного белка - апопротеина (а). Липопротеин (а) относится к числу атерогенных липопротеинов: их повышенный уровень в крови почти всегда ассоциируется с развитием атеросклероза, ИБС и высоким риском тромботических осложнений.

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) - самые мелкие и плотные частицы липопротеинов. Они содержат 5% триглицеридов, 22% холестерина 40% аполипопротеинов А-I, А-II и С и относятся к липопротеидам, обладающими антиатерогенными свойствами. Основной функцией ЛПВП является обратный транспорт холестерина из периферических органов, с поверхности хиломикронов и ЛПОНП, макрофагов и гладкомышечных клеток, в печень, где происходит его утилизация и превращение в желчь.

Решающее значение для возникновения и прогрессирования атеросклероза имеет соотношение липопротеидов различных классов: ЛПНП, ЛПОНП и липопротеин (а) обладают отчетливым атерогенным, а ЛПВП - антиатерогенным действием. Наиболее высокий

риск развития атеросклероза наблюдается у лиц с высоким содержанием ЛПНП и ЛОНП и низким - ЛПВП.

Повышение содержания ЛПНП и липопротеина (а) и их атерогенности обусловлены:

1. Нарушением синтеза специфических ЛПНП-рецепторов гепатоцитов, что препятствует элиминации холестерина печеночными клетками.
2. Нарушением структуры и функции апопротеинов.
3. Увеличением синтеза эндогенного холестерина.
4. Увеличением количества модифицированных (окисленных) форм ЛПНП и липопротеина (а), образующихся, например, в результате перекисного окисления липидов.

Факторы, способствующие снижению содержания ЛПВП:

1. Мужской пол.
2. Ожирение.
3. Гипертриглицеридемия.
4. Высокое потребление углеводов.
5. Сахарный диабет.
6. Курение.

Классификация дислипидемий

Дислипидемии могут быть первичными и вторичными и характеризуются только повышением содержания холестерина (изолированная гиперхолестеринемия), триглицеридов (изолированная гипертриглицеридемия), триглицеридов и холестерина (смешанная гиперлипидемия).

Первичные нарушения обмена липидов

Первичные дислипидемии детерминированы единичными или множественными мутациями соответствующих генов, в результате которых наблюдается гиперпродукция или нарушение утилизации триглицеридов и холестерина ЛПНП или гиперпродукция и нарушения клиренса ЛПВП.

Первичные дислипидемии можно диагностировать у пациентов с клиническими симптомами этих нарушений, при раннем начале атеросклероза (до 60 лет), у лиц с семейным анамнезом атеросклероза или при повышении содержания холестерина сыворотки > 240 мг/дл (> 6,2 ммоль/л).

К наследственным заболеваниям, сопровождающимся нарушениями обмена липидов относятся, например, гиперхиломикронемия, семейная гиперхолестеринемия, болезнь Нимана-Пика, болезнь Тея-Сакса и ряд других патологических состояний.

Вторичные нарушения обмена липидов

Вторичные дислипидемии возникают, как правило, у населения развитых стран в результате малоподвижного образа жизни, потребления пищи, содержащей большое количество холестерина, насыщенных жирных кислот.

Другими причинами вторичных дислипидемий могут быть:

1. Сахарный диабет.
2. Злоупотребление алкоголем.
3. Хроническая почечная недостаточность.
4. Гипотиреоз.
5. Первичный билиарный цирроз.
6. Прием некоторых ЛС (бета-блокаторы, антиретровирусные ЛС, диуретики, прогестины, глюкокортикоиды).

Диагностика дислипидемий

Диагностика дислипидемий производится на основании определения показателей общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП. В течение суток даже у здоровых людей имеются колебания содержания холестерина на 10%; параметров триглицеридов - на 25%. Определение указанных показателей производится натощак.

Содержание ЛПНП рассчитывается по формуле Фридевальда:

ЛПНП = холестерин - (ЛПВП + триглицериды/5).

Исходя из того, что ЛПНП - это количество холестерина, за вычетом холестерина, содержащегося в ЛПОНП и в ЛПВП. Количество холестерина в ЛПОНП равно триглицериды/5, так как концентрация холестерина в ЛПОНП составляет примерно 1/5 от общего количества липидов.

Эта формула применяется в случаях, когда у пациента, обследуемого натощак, содержание триглицеридов < 400 мг/дл.

В полученные параметры ЛПНП входит холестерин, содержащийся в ЛПНП и липопротеине (А).

Для ориентировочной количественной оценки степени риска атеросклероза А.Н. Климовым в 1977г. был предложен так называемый холестериновый коэффициент атерогенности Кхс, представляющий собой отношение холестерина (ХС) атерогенных и холестерина неатерогенных ЛП:

$K_{хс} = \text{холестерин ЛПНП} + \text{холестерин ЛПОНП} / \text{холестерин ЛПВП}$

где:

Холестерин ЛПВП - холестерин ЛП высокой плотности.

Холестерин ЛПНП - холестерин ЛП низкой плотности.

Холестерин ЛПОНП - холестерин ЛП очень низкой плотности.

Поскольку суммарное количество холестерина атерогенных и неатерогенных липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП) можно представить как разницу между общим холестерином (холестерин общий) и холестерином ЛПВП, то коэффициент атерогенности можно рассчитать на основании определения только двух показателей - общего холестерина и холестерина ЛПВП:

$K_{хс} = \text{ХС общий} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$

С целью установления причин возникновения вторичных дислипидемий (у пациентов с впервые диагностированным заболеванием или внезапно ухудшившимися параметрами липидного профиля) необходимо оценивать показатели глюкозы, печеночных ферментов, креатинина, тиротропина, белка мочи.

Коррекция нарушений липидного обмена

Коррекция липидного обмена всегда должна начинаться с борьбы с избыточной массой тела, чему способствует модификация пищевого рациона, и высокая физическая активность.

Диетическое питание основывается на следующих принципах:

1. Ограничение продуктов с насыщенными жирами и рост потребления пищи с ненасыщенными жирами, растительными волокнами, флавоноидами, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами и прочее.
2. Сокращение потребления холестерина до 300 мг в сутки.
3. Рост потребления растительной клетчатки.
4. Распределение пищи во времени, влияние на невротические механизмы, связанные с неправильным питанием, выработка полезных навыков, связанных с питанием, их закрепление.

Лечение нарушений липидного обмена проводится путем устранения нарушений липидного профиля плазмы (дислипидемии). При этом полностью учитываются индивидуальные факторы риска атеросклероза (например, сопутствующие патологии), образ жизни и другие особенности.

В процессе осуществления программы, нарушение липидного обмена должно быть устранено путем достижения целевых уровней липидов. При этом проводится профилактика заболевания, других факторов риска (артериальное давление, углеводный обмен, концентрация гомоцистеина в крови и прочее).

Но бывают ситуации, когда этого недостаточно или по каким либо причинам у казанные мероприятия не могут выполняться в полном объеме. На помощь могут прийти

ЛС, способные нормализовать жировой обмен, получившие название гиполипидемических. Большинство из них снижают уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП, а также триглицеридов и повышают уровень холестерина ЛПВП. Решение о приеме гиполипидемических ЛС обязательно должно согласовываться с врачом. Он же должен выбрать оптимальное для каждого пациента ЛС, режим приема и суточную дозу.

Клиническая фармакология лекарственных средств, регулирующих обмен липидов

Ингибиторы метилглутарил-СoА редуктазы («статины»)

Статины - группа лекарственных средств, предназначенных для снижения концентрации «холестерина» (ЛПНП, ЛПОНП, ТГ) в крови человека. Первый в мире статин создан американской компанией Merck Sharp and Dohme. Ниже приведены основные представители.

C10AA ингибиторы метилглутарил-СoА редуктазы («статины»): C10AA01 Симвастатин Simvastatin; C10AA02 Ловастатин Lovastatin; C10AA03 Правастатин Pravastatin; C10AA04 Флувастатин Fluvastatin; C10AA05 Аторвастатин Atorvastatin; C10AA06 Церивастатин Cerivastatin; C10AA07 Розувастатин Rosuvastatin; C10AA08 Питавастатин Pitavastatin;

Ингибиторное действие статинов основывается на агонизме по отношению к редуктазе HMG-СoА, тем самым они уменьшают концентрации ЛПОНП в большей степени, чем другие препараты, снижающие уровень холестерина. Кроме того, они нормализуют концентрацию триглицеридов у пациентов с гипертриглицеридемией. Статины хорошо переносятся, и их применение характеризуется достоверными показателями безопасности. Клинические исследования у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без нее, с высоким и с нормальным уровнем холестерина неизменно демонстрировали, что статины уменьшают относительный риск тяжелых осложнений ИБС приблизительно на 30%, при этом абсолютный положительный эффект сильнее выражен в группе пациентов с повышенным исходным риском. Такой результат объясняют положительным действием на липопротеины плазмы, на функцию эндотелия, на стресс и стабильность бляшек, а также подавлением тромбоза и воспаления. Механизмы, не зависящие от снижения ЛПОНП, могут играть важную роль в достижении положительного клинического эффекта при использовании статинов, поэтому, возможно, врачи станут рассматривать их не только как лекарственные средства, предназначенные для уменьшения уровня липидов, но и как антиатерогенные средства.

Показания к назначению статинов (Таблица 74):

- высокая гиперхолестеринемия (гетерозиготная или высокая ненаследственная), рефрактерная к диетотерапии минимум в течение 3 месяцев;
- переходящая гиперхолестеринемия при высоком коронарном риске Статины назначают (без оценки липидограммы) в раннем госпитальном периоде больным с ОКС, ИМ, а также больным среднего возраста с АГ и дополнительными ФР (даже при нормальном или слегка повышенном уровне атерогенных; ЛПНП),
- наличие стабильной стенокардии на фоне постинфарктного кардиосклероза, инсульта в анамнезе, СД, атеросклероза периферических артерий и пожилого возраста. Назначение статинов при стабильной стенокардии без определения исходной липидограммы (ХСЛПНП и ХС неЛПВП) необоснованно.

Критерии эффективности гиполипидемических средств.

Оценивают по динамике липидов:

- общий ХС < 5 ммоль/л
- ХС ЛПНП < 3 (2,5) ммоль/л
- ТГ < 1,7 ммоль/л
- ХС ЛПВП > 1 ммоль/л

Таблица 74. Значения ХСН ЛПНП для начала терапии и целевые уровни ХС ЛПНП у пациентов с различными категориями риска ССЗ

Категория риск	Целевой ХС ЛПНП (моль/л)	Уровень ХС ЛПНП для начала лечения ЛС (моль/л)
ИБС, или 10-летний фатальный риск (>10%)	<2,5	>3,0
2 и более факторов риска (>5% - <10%)	<3,0	>3,5
1 фактор риска, 10-летний риск низкий (<5%)	<3,0	>4,0

Дозировка статинов: средняя терапевтическая доза большинства этих ЛС составляет 20-40 мг/сут (максимальные дозы 80 мг/сут. назначают при тяжелой гиперхолестеринемии). Чтобы реально воздействовать на течение атеросклероза, необходимо снизить уровень ОХС более чем на 20%. При стандартной дозе (20 мг) ловастатина, симvastатина, флувастатина содержание ХС ЛПНП снижается на 24%, 35% и 18% (при дозе аторвастатина 10 мг — на 37%), розувастатина ОМГ на 42%. Каждое удвоение дозы статинов приводит к снижению уровня ХС и ЛПНП на 6%. Побочные эффекты также усиливаются при повышении их дозы.

Назначают статины 1 раз в сутки. Препарат лучше принимать вечером, во время ужина, перед сном (так как максимальный синтез ХС идет ночью). Через 1 месяц (к этому времени развивается максимальный эффект статинов) следует провести контроль ОХС и других липидов. При достижении целевого уровня переходят на прием поддерживающих доз, осуществляя контроль за уровнем липидов 1 раз в 6 месяцев. Если целевой уровень не достигнут, то увеличивают суточную дозу статина в 2 раза, что дает дополнительное снижение уровня ХС и ЛПНП на 6%. Большие дозы не столь существенно снижают уровень ОХС, ХС и ЛПНП по сравнению с обычными дозами. При отсутствии должного эффекта — увеличивают дозу до максимально разрешенной (80 мг/сут в 2 приема); заменяют один статин на другой, более сильный (например, на аторвастатин, розувастатин), или переходят на комбинированную терапию.

Статины обычно хорошо переносятся при длительном приеме и побочные явления очень редки (они противопоказаны при беременности). Лишь 3% пациентов при 5-летнем непрерывном использовании прекратили прием статинов из-за побочных явлений. В ходе лечения ими могут отмечаться:

- нарушение функции печени (0,5% случаев), вплоть до гепатита; при этом может временно увеличиваться активность АСТ и АЛТ более чем в 3 раза от нормы (в этом случае статины отменяют или уменьшают их дозу в 2 раза) без наличия соответствующих клинических проявлений. Каждое удвоение дозы статинов повышает активность печеночных трансаминаз на 0,6%. Их уровень следует мониторировать через 6 недель, 3 месяца и затем каждые 6 месяцев (они не должны превышать норму более чем в 2 раза), особенно в начале лечения или при заболеваниях печени в анамнезе;

- миопатия (в 0,1% случаев); вследствие неблагоприятного, токсического влияния на мышцы возникает рабдомиолиз — распад мышечной ткани с блокированием продуктами распада функции почек и развитием выраженной дыхательной недостаточности. В легких случаях миопатии только повышается уровень КФК (ее уровень определяют только при появлении мышечной симптоматики). Если этот рост более чем в 3 раза превысил норму, то необходимо уменьшить дозу статинов, а если это не помогает (рост КФК более чем в 10 раз превышает верхнюю границу нормы), отменить их, даже если у пациента нет мышечных симптомов (и повторить анализы через 2 недели). В более тяжелых случаях могут появиться миалгии (боли в мышцах) и мышечная слабость (пациентам хочется лежать), общее недомогание, темная моча и лихорадка. Миозит чаще возникает при

комбинации статинов и фибратов (прежде всего с гемфиброзилом). Перед началом такой комбинированной терапии следует убедиться в том, что у пациента нет патологии почек;

- легкие расстройства ЖКТ (диарея, запоры, вздутие живота, горечь во рту);
- усталость, головная боль и нарушения сна.

В случае снижения концентрации в плазме общего холестерина до 140 мг/100 мл (3.6 ммоль/л) или ЛПНП-холестерина до 75 мг/100 мл (1.94 ммоль/л) дозу следует уменьшить. При одновременном назначении с ЛС, подавляющими иммунитет, а также при выраженной ХПН суточная доза должна не превышать 20 мг.

СИМВАСТАТИН (зокор, вазилип, симвастерол, зовастикор). Действующее вещество и форма выпуска: симвастатин 10 мг, 20 мг.

Фармакологические свойства. Симвастатин относится к ингибиторам HMG-CoA редуктазы, фермента катализирующего реакцию образования мевалоната. Конверсия HMG-CoA в мевалонат представляет собой ранний этап биосинтеза холестерина. Первичным местом действия ингибитора HMG-CoA редуктазы является печень. Торможение синтеза холестерина в печени приводит к увеличению количества LDL-рецепторов (рецепторов к липопротеинам низкой плотности-ЛПНП) в печени и внепеченочных тканях, а это, в свою очередь, приводит к повышенному разрушению LDL-рецепторов (ЛПНП-холестерин). Симвастатин снижает уровни общего холестерина, ЛПНП-холестерина и аполипопротеина В (Апо В) и уменьшает концентрацию циркулирующих частиц ЛПНП, каждая из которых содержит молекулу Апо В. На фоне терапии симвастатином одновременно происходит снижение уровня триглицеридов и повышение уровня ЛПВП-холестерина (липопротеинов высокой плотности).

Способ применения и дозы: внутрь, 1 раз в сутки, вечером во время еды. До начала лечения Симвастатином пациенту следует назначить стандартную гиполипидемическую диету, которая должна соблюдаться в течение всего курса лечения. Рекомендуемая доза Симвастатина для лечения гиперхолестеринемии варьирует от 10 до 80 мг 1 раз в сутки вечером. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с гиперхолестеринемией составляет 10 мг. Максимальная суточная доза - 80 мг. Изменения (подбор) дозы следует проводить с интервалами в 4 нед.

Противопоказания к применению: Гиперчувствительность, тяжелая почечная недостаточность, острые нарушения функционального состояния печени, детский возраст, кормление грудью, беременность, совместный прием сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (кетоконазол, итраконазол, позаконазол, бопиревир, ингибиторы ВИЧ протеазы, телапиревир, кларитромицин, эритромицин, нефазодон, телитромицин).

АТОРВАСТАТИН (липримар, аторис, липромак, азтор, торвакард). Действующее вещество и форма выпуска: аторвастатин таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика. Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалоновую кислоту, являющуюся предшественником стеролов, включая холестерин.

Триглицериды (ТГ) и холестерин включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) при синтезе в печени, поступают в плазму крови и транспортируются в периферические ткани. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) образуются из ЛПОНП в ходе взаимодействия с рецепторами ЛПНП. Исследования показали, что повышение концентрации общего холестерина в плазме крови, ЛПНП и аполипопротеина В (апо-В) способствует развитию атеросклероза и входят в группу факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеинов в плазме крови за счет угнетения ГМГ-КоА-редуктазы ингибитора, синтеза холестерина в печени и увеличения числа «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП. Аторвастатин снижает синтез и концентрацию холестерина-ЛПНП, общего холестерина, апо-В у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, первичной гиперхолестеринемией и смешанной гиперлипидемией. Вызывает также снижение концентрации холестерина-ЛПОНП и ТГ и повышение концентрации холестерина-ЛПВП и аполипопротеина А (апо-А). У пациентов с дисбеталипопротеинемией снижает концентрацию липопротеинов промежуточной плотности холестерина-ЛППП.

Аторвастатин в дозах 40 мг снижает концентрацию общего холестерина на 37%, ЛПНП - на 50%, апо-В - на 42% и ТГ - на 29%; вызывает повышение концентрации холестерина-ЛПВП и апо-А. Дозозависимо снижает концентрацию ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами. Терапевтический эффект развивается уже через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода лечения.

Способ применения и дозы: Перед назначением Аторвастатина пациенту необходимо рекомендовать стандартную гиполипидемическую диету, которую он должен продолжать соблюдать в течение всего периода терапии. Начальная доза составляет в среднем 10 мг/сутки. Доза варьирует от 10 до 80 мг/сутки. ЛС можно принимать в любое время дня с пищей. Дозу подбирают с учетом исходных уровней холестерина/ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. В начале лечения и/или во время повышения дозы Аторвастатина необходимо каждые 2-4 нед контролировать уровни липидов в плазме крови и соответствующим образом корригировать дозу.

Противопоказания: Аторвастатин не назначают пациентам с известной повышенной чувствительностью к активному компоненту ЛС. Таблетки Аторвастатин не следует назначать пациентам с непереносимостью лактозы (в частности пациентам с недостаточностью лактазы, галактоземией или синдромом мальабсорбции глюкозо-галактозы). Аторвастатин не следует назначать пациентам с выраженными заболеваниями печени, а также при персистирующем повышении активности печеночных трансаминаз (в 3 раза выше нормальных показателей). В педиатрической практике ЛС Аторвастатин применяют только для лечения детей старше 10 лет. Следует соблюдать осторожность, назначая ЛС Аторвастатин пациентам, страдающим хроническим алкоголизмом, заболеваниями печени, острыми тяжелыми инфекциями, выраженными электролитными, метаболическими или эндокринными нарушениями, а также пациентам, которые перенесли тяжелые хирургические вмешательства или травмы. С осторожностью Аторвастатин следует назначать пациентам без заболеваний сердечно-сосудистой системы, у которых в течение 6 месяцев до начала терапии аторвастатином был инсульт или транзиторно-ишемическая атака (аторвастатин в таком случае может повышать риск развития геморрагического инсульта, однако прием препарата Аторвастатин уменьшает общее количество инсультов и случаев развития сердечно-сосудистых заболеваний). Рекомендуется избегать деятельности, которая требует высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций в период терапии аторвастатином.

РОЗУВАСТАТИН (крестор, мертинил, розукард). Действующее вещество: розувастатин 10 мг, 20 мг, 40 мг.

Фармакологические свойства: Розувастатин является гиполипидемическим ЛС, которое конкурентно и избирательно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, превращающая 3-гидрокси-3-метилглутарилКоА в мевалонат, являющийся предшественником холестерина. Основной мишенью воздействия розувастатина является печень, так как там осуществляется катаболизм ЛПНП и образование холестерина. Розувастатин на поверхности гепатоцитов увеличивает количество рецепторов ЛПНП, повышая захват и в дальнейшем ката-

боллизм ЛПНП, это приводит к угнетению продукции ЛПОНП, снижая общее количество ЛПОНП и ЛПНП. Розувастатин уменьшает содержание общего холестерина, холестерина-неЛПВП, холестерина-ЛПНП, холестерина ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП, аполипопротеина В (АпоВ), ТГ, соотношения общий холестерин/холестерин-ЛПВП, холестерин-ЛПНП/холестерин-ЛПВП, АпоВ/АпоА-1, холестерин-неЛПВП/холестерин-ЛПВП, увеличивает содержание АпоА-1, холестерина-ЛПВП. Гиполипидемические эффекты розувастатина прямо пропорциональны величине принятой дозы.

Положительные эффекты развиваются в течение 1 недели после начала лечения, через 2 недели достигает 90% от максимального эффекта, через 4 недели развивается максимальный эффект и остается постоянным. Розувастатин эффективен у взрослых пациентов без гипертриглицеридемии или с гиперхолестеринемией, в том числе и у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и сахарным диабетом. Аддитивный эффект розувастатина отмечается при сочетании с фенофибратом и никотиновой кислотой.

Биодоступность розувастатина составляет 20%. Пища понижает скорость всасывания ЛС. С белками плазмы (в основном с альбумином) связывается на 90%. Максимальная концентрация достигается через 3-5 часов. Накапливается в печени. Розувастатин проникает через плацентарный барьер. Объем распределения розувастатина составляет 134 л. В печени метаболизируется 10% принятой дозы. Основным метаболитом является N-дисметил, который обладает активностью в 2 - 6 раз меньше розувастатина; другие метаболиты (лактоновые метаболиты) являются фармакологически неактивными. Средний геометрический плазменный клиренс составляет 50 л/ч. Период полувыведения розувастатина составляют 19 часов (при повышении дозы ЛС период полувыведения не изменяется). Выводится ЛС в основном с фекалиями в неизменном виде (90%); остальная часть выводится почками с мочой. При проведении гемодиализа розувастатин не выводится.

Способ применения и дозы: принимают внутрь. Рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг 1 раз/сутки. При необходимости доза может быть повышена до 10-20 мг через 4 недели. Повышение дозы до 40 мг возможно только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией) при недостаточной эффективности в дозе 20 мг и при условии контроля врача.

Противопоказания: заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз или любое повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), выраженные нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин), миопатия, одновременный прием циклоспорина, беременность, лактация (грудное вскармливание), женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции, детский и подростковый возраст до 18 лет (т.к. эффективность и безопасность не установлены), повышенная чувствительность к розувастатину.

ПРАВАСТАТИН (липостат). Фармакологическое действие. Гиполипидемическое средство. Обратимо блокирует ГМГ-КоА-редуктазу, подавляет синтез холестерина на стадии мевалоновой кислоты и умеренно снижает его внутриклеточную концентрацию. Компенсаторно увеличивает количество ЛПНП-рецепторов на поверхности клетки, повышает катаболизм, осуществляемый через рецепторы, увеличивает выведение ЛПНП, находящихся в кровеносном русле. Угнетает синтез в печени ЛПОНП, которые являются предшественниками ЛПНП; несколько увеличивает концентрацию в плазме ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами, снижает общий холестерин и ТГ. Обладает тканевой селективностью: его подавляющая активность наиболее выражена в тех тканях, где синтез холестерина осуществляется с максимальной скоростью, в частности, в печени, подвздошной кишке.

В отличие от других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, меньше влияет на синтез холестерина в др. тканях.

Показания: первичная гиперлипидемия IIa и IIb типов, когда диетотерапия неэффективна, профилактика ИБС с целью снижения риска инфаркта миокарда.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, печеночная недостаточность, возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью применять при алкоголизме, иммунодепрессивной терапии, проводимой при трансплантации органов, почечной недостаточности.

Способ применения: внутрь (1 раз в день вечером во время еды); начальная доза - 10-20 мг. При необходимости через 4 недели дозу можно повысить до 40 мг.

ФЛУВАСТАТИН (лескол). Действующее вещество: флувастатин 20 мг, 40 мг.

Фармакологическое действие: синтетическое гиполипидемическое средство, оказывает гипохолестеринемическое действие. Является конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей ГМГ-КоА в мевалонат - предшественник стеролов, в частности холестерина. Флувастатин осуществляет свое основное действие в печени, представляет собой рацемат 2 эритроэнантиомеров, один из которых обладает фармакологической активностью. Подавление синтеза холестерина уменьшает его концентрацию в клетках печени, что стимулирует образование рецепторов к ЛПНП и тем самым увеличивает захват циркулирующих частиц ЛПНП гепатоцитами. Конечным результатом действия является снижение в плазме общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и ТГ, а также повышение холестерина ЛПВП. Эффект отмечается через 2 недели, достигает максимальной выраженности в пределах 4 недель от начала лечения и сохраняется на протяжении всей терапии. Эффективен при назначении в качестве монотерапии.

У пациентов ИБС с сопутствующей гиперхолестеринемией (Хс-ЛПНП 115-190 мг/дл) применение флувастатина в дозе 40 мг/сут в течение 2,5 лет приводит к замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза. В настоящее время нет данных о применении флувастатина у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Показания:

- первичная гиперхолестеринемия в случае, когда диетотерапия не дает желаемого эффекта;

- коронарный атеросклероз на фоне ишемической болезни сердца, при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у мальчиков и девочек (через 1 год после первой менструации) в возрасте 10-16 лет.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость ЛС, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 10 лет, заболевания печени в острой стадии.

С осторожностью применять при алкоголизме, тяжелых инфекционных заболеваниях, эндокринных нарушениях, травмах и хирургических вмешательствах, гипотонии, иммунодепрессивной терапии, проводимой при трансплантации органов.

Способ применения: внутрь; принимать 1 раз в сутки вечером в начальной дозе 20 мг, если уровень холестерина нужно снизить менее чем на 25%, если требуется снижение более чем на 25%, то начальная доза составляет 40-80 мг. Рекомендуемая начальная доза детям - 20 мг. Ее можно повышать только через 4 недели терапии на основании данных биохимических исследований крови. Периодически необходимо контролировать функцию печени.

Ловастатин и симвастатин в своей структуре имеют закрытое лактоновое кольцо, гидролизующееся после поступления в организм, поэтому считаются пролекарствами. Симвастатин и ловастатин более липофильны; аторвастатин, розувастатин и правастатин более гидрофильны; флувастатин относительно гидрофилен. Вышеописанные свойства обеспечивают различную проницаемость ЛС через клеточные мембраны клеток печени.

Период полувыведения статинов не превышает 2 часа, за исключением аторвастатина и розувастатина, период полувыведения которых превышает 14 часов, что, вероятно, объясняет их более высокую эффективность по снижению уровня холестерина. Большая гидрофильность и вследствие этого меньшее проникновение в клетки мускулатуры и

меньшее влияние на синтез холестерина в миоцитах свидетельствуют о большей безопасности.

Назначение аторвастатина и розувастатина оправданно при низкой эффективности других статинов. Назначение в комбинации с фибратами умеренных доз симвастатина, правастатина, флувастатина, несмотря на их относительно слабый гиполипидемический эффект, целесообразно для минимизации побочного действия. Комбинации статинов с ЛС, блокирующим синтез холестерина в клетках кишечника, позволяют снизить дозу менее эффективных ЛС.

ДЕРИВАТЫ ФИБРОЕВОЙ КИСЛОТЫ.

Фибраты.

ЛС этой группы снижают синтез жиров в организме и повышают экскрецию холестерина с желчью, но могут нарушать работу печени и усиливать образование камней в желчном пузыре. Уменьшение содержания холестерина связано со способностью препаратов блокировать фермент, участвующий в биосинтезе холестерина и усиливающий распад холестерина. Фибраты также понижают агрегацию (склеивание) тромбоцитов и вязкость крови, уменьшают уровень мочевой кислоты в плазме крови, приводят к повышению уровня холестерина высокой плотности ("хорошего").

Дериваты фолиевой кислоты - Клофибрат, Безафибрат, Фенофибрат, Ципрофибрат и др. обладают более высокой способностью снижать концентрацию триглицеридов и ХС ЛПНП, по триглицеридам они эффективнее статинов. Основные представители приведены ниже.

С10АВ Фибраты: С10АВ01 Клофибрат Clofibrate; С10АВ02 Безафибрат Bezafibrate; С10АВ03 Алюминия клофибрат; С10АВ04 Гемфиброзил Gemfibrozil; С10АВ05 Fenofibrate; С10АВ06 Simfibrate; С10АВ07 Ronifibrate; С10АВ08 Ципрофибрат Ciprofibrate; С10АВ09 Этофибрат Etofibrate; С10АВ10 Клофибрид Clofibride.

К преимуществам фенофибрата относится урикозурическое действие - он снижает уровень мочевой кислоты на 10 - 28% за счет усиления почечной экскреции уратов.

Фибраты ослабляют постпрандиальную гиперлипидемию, особенно у пациентов СД 2 типа.

Показания к назначению фибратов: IIb фенотип с высоким уровнем ТГ-ремнантный III и IV, V типы с высоким риском панкреатита, сниженный ХС ЛПВП, а также ЛС применяют в комплексной терапии при склерозе коронарных и периферических сосудов, сосудов мозга, диабетической ангиопатии (нарушении тонуса кровеносных сосудов вследствие повышения уровня сахара в крови) и ретинопатии (невоспалительном поражении сетчатки глаза), различных заболеваниях, сопровождающихся гиперлипидемией (повышенным содержанием липидов в крови), включая гиперлипидемию с повышением уровня мочевой кислоты в плазме крови.

В целях профилактики фибраты назначают при семейной гиперхолестеринемии (наследственно обусловленном нарушении обмена холестерина), гиперлипидемии и триглицеридемии (повышенном содержании триглицеридов в крови), идиопатическом (неясной причины) повышении содержания ЛПНП.

Фибраты усиливают действие кумариновых антикоагулянтов, бутадiona, салицилатов, пероральных антидиабетических препаратов. У больных сахарным диабетом применять с осторожностью во избежание гипогликемии (снижения уровня сахара в крови). Противопоказаны при заболеваниях печени, почек, беременности и кормлении грудью, гиперчувствительности. Не рекомендуется назначать детям.

ФЕНОФИБРАТ (трайкор).

Фармакологическое действие: обладает гиполипидемическими (уменьшающими содержание липидов в крови) свойствами. По механизму действия и показаниям к применению сходен с клофибратом.

Показания к применению:

- в комплексной терапии при склерозе коронарных (сердечных) и периферических сосудов,
- при диабетической ангио- и ретинопатии (нарушении тонуса кровеносных сосудов и повреждении стенок сосудов сетчатки глаза, связанных с повышенным содержанием сахара в крови),
- различные заболевания, сопровождающиеся гиперлипидемией (повышением уровня липидов в крови).

Методика применения: назначают фенофибрат внутрь взрослым по 145 мг 1 раз в день до еды или во время еды. Если нет улучшения 2 месяца – прием прекратить.

Нежелательные явления: возможны желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), кожный зуд, крапивница, боли в мышцах, мышечная слабость (чаще в голени), увеличение массы тела вследствие задержки воды в организме. После отмены ЛС эти явления обычно проходят. При длительном применении фенофибрата может развиться внутрипеченочный холестаз (застой желчи), обостриться желчнокаменная болезнь. При применении фенофибрата наблюдалось образование камней в желчном пузыре и желчных путях (в связи с чем в некоторых странах это ЛС перестали использовать).

Фенофибрат усиливает действие кумариновых антикоагулянтов, бутадиена, салицилатов, пероральных антидиабетических ЛС. Применять клофибрат у пациентов сахарным диабетом необходимо с осторожностью во избежание гипогликемии (снижения уровня сахара в крови).

Противопоказания: фенофибрат противопоказан при заболеваниях печени, тяжелых заболеваниях почек, беременности и кормлении грудью. Не рекомендуется назначать детям. Форма выпуска ЛС: в таблетках по 145 мг.

Синонимы: Липантил, Бенпрофибрат, Эластерин, Липидил, Липил, Липоклар, Липофен, Липовинат, Нолипакс, Панлипал, Протолипан.

БЕЗАФИБРАТ (безалип, безамидин). Состав и форма выпуска. Активное вещество - безафибрат. Таблетки 0,2 г. Таблетки ретард 0,4 г.

Фармакологическое действие. Безафибрат, являясь ингибитором 3-оксиметилглутарил-кофермент-А-редуктазы, подавляет синтез холестерина и способствует физиологическому расщеплению атерогенного холестерина, липопротеинов низкой плотности. Он подавляет также синтез триглицеридов, ингибируя ацетил-Ко-А-карбоксилазу. Безафибрат активирует печеночную и внепеченочную липопротеинлипазу, ускоряя тем самым процесс распада богатых триглицеридами липопротеинов и выведение их из плазмы. ЛС повышает утилизацию глюкозы, улучшает кровоток и, воздействуя на тромбогенный фактор, снижает риск тромбоза. Он снижает повышенное содержание фибриногена, уменьшает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови.

Показания к применению: гиперлипотеинемии (с повышенным уровнем холестерина и/или триглицеридов), не корригирующиеся специальной диетой и физической нагрузкой, в том числе у больных с ожирением, сахарным диабетом.

Способ применения: назначают по 0,2 г 3 раза в сутки. Таблетки ретард назначают по 1 таблетке (0,4 г) 1 раз в сутки. Лечение проводится длительно. При достижении терапевтического эффекта дозу ЛС уменьшают до 2 таблеток в сутки (по 0,2 г утром и днем). При необходимости курс лечения повторяют.

Побочное действие: возможны - тошнота, анорексия, чувство тяжести в эпигастрии. У некоторых пациентов возможно снижение уровня гемоглобина и числа лейкоцитов, нарушение потенции, выпадение волос, миалгии, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, транзиторное повышение литогенного индекса желчи.

Противопоказания: заболевания печени (за исключением жировой дистрофии), заболевания желчного пузыря, выраженные нарушения функции почек, беременность, лактация.

ДРУГИЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА (тиогама, диалипон, тиоктадид, альфа-липон).

Фармакологические свойства. Фармакодинамика: α -Липоевая (тиоктовая) кислота - вещество, которое синтезируется в организме и выполняет роль коэнзима в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот; играет важную роль в процессе образования энергии в клетке. Способствует снижению уровня глюкозы в крови и увеличению количества гликогена в печени. Дефицит или нарушения обмена α -липоевой кислоты вследствие интоксикации или избыточного накопления некоторых продуктов распада (например кетоновых тел) приводит к нарушению аэробного гликолиза. α -Липоевая кислота может существовать в двух физиологически активных формах (окисленной и редуцированной), которым свойственны антиоксидическое и антиоксидантное действие. α -Липоевая кислота влияет на обмен ХС, принимает участие в регулировании липидного и углеводного обмена, улучшает функцию печени благодаря гепатопротекторному, антиоксидантному и дезинтоксикационному действию. По фармакологическим свойствам α -липоевая кислота подобна витаминам группы В. Фармакокинетика. После перорального приема α -липоевая кислота быстро и почти полностью абсорбируется в ЖКТ. α -Липоевая кислота значительно преобразуется при первичном прохождении через печень. Отмечают значительные индивидуальные колебания в системной доступности α -липоевой кислоты. Выделяется почками, преимущественно в виде метаболитов. Образование метаболитов происходит вследствие окисления боковой цепи и конъюгации. Период полувыведения препарата Тиогама из сыворотки крови составляет 10-20 мин.

Показания: профилактика и лечение диабетической полинейропатии, нарушения чувствительности при диабетической полинейропатии, алкогольная нейропатия, заболевания печени (гепатит, цирроз, жировая дегенерация), при интоксикациях (например грибами, солями тяжелых металлов).

Применение: ЛС назначают взрослым. Таблетки принимают внутрь целиком, запивая достаточным количеством воды. Суточная доза - 1 таблетка ЛС Тиогама, (что соответствует 600 мг α -липоевой кислоты), которую необходимо принимать как разовую дозу приблизительно за 30 мин до первого приема пищи. В случаях тяжелых нарушений лечение желательно начинать с парентерального введения Тиогаммы раствора для инфузий. В дальнейшем нужно продолжить прием Тиогаммы в таблетках в дозе 600 мг в сутки. Одновременный прием пищи может замедлять всасывание ЛС. Раствор для инфузий: ЛС вводят в виде в/в капельной инфузий с 0,9% раствором натрия хлорида в дозе 600 мг 1 раз в сутки. Для этого содержимое 1 ампулы (что соответствует 600 мг α -липоевой кислоты) разводят в 50-250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В/в введение проводят медленно - не более 50 мг α -липоевой кислоты (что соответствует 1,7 мл раствора для инфузий) в минуту на протяжении 20-30 мин. Приготовленный р-р для инфузий следует применять немедленно, используя при этом светозащитные футляры. Диабетическая и алкогольная полинейропатия. В начале курса лечения ЛС Тиогама применяют в/в в течение 1-2 недель. В дальнейшем можно продолжить прием ЛС в таблетках в дозе 600 мг/сутки. Заболевания печени. ЛС назначают в дозе 600-1200 мг α -липоевой кислоты в сутки, в зависимости от тяжести состояния пациента и лабораторных показателей функционального состояния печени.

Противопоказания: повышенная чувствительность к α -липоевой кислоте или другим компонентам ЛС; состояния, которые могут приводить к лактатамидозу; период беременности и кормления грудью - в связи с отсутствием клинического опыта; тяжелое нарушение функции почек и печени; детский возраст (до 18 лет) - в связи с отсутствием соответствующего клинического опыта. Для таблеток: наследственная непереносимость га-

лактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции - нарушение всасывания глюкозы и галактозы.

Побочные эффекты. Таблетки: получены отдельные сообщения о гастроинтестинальных расстройствах - тошнота, рвота, боль в желудке и кишечнике, а также диарея. В отдельных случаях могут отмечаться аллергические реакции: кожная сыпь, уртикарная сыпь, зуд. Также известны случаи появления симптомов, напоминающих симптомы гипогликемии: вертиго, повышенная потливость, головная боль и нарушение зрения. Раствор для инфузий со стороны нервной системы и органов чувств: очень редко возможны судороги, диплопия, изменение или нарушение вкусовых ощущений; со стороны системы крови: гемморрагическая сыпь (пурпура), тромбофлебит; аллергические реакции: крапивница или экзема в месте инъекции, системные аллергические реакции, которые могут привести к развитию анафилактического шока прочие: снижение уровня глюкозы в крови, гипогликемия, головокружение, приливы, потливость, головная боль и нарушение зрения, тошнота, рвота, боль в области сердца, тахикардия. После быстрого введения ЛС возможно ощущение сдавливания в голове, угнетение дыхания, эти явления исчезают самопроизвольно.

Особые указания: при проведении терапии ЛС Тиагамма пациентам сахарным диабетом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови. В отдельных случаях необходимо снизить дозу гипогликемизирующих средств с целью предотвращения развития гипогликемии. Пациентам, которые принимают ЛС Тиагамма, следует воздержаться от употребления алкоголя, так как под действием последнего снижается терапевтическая активность а-липовой кислоты. Дети. Не следует применять ЛС Тиагамма для лечения детей в возрасте до 18 лет, поскольку нет соответствующего клинического опыта его применения. Эффективность и безопасность применения ЛС у детей не установлены. Применение в период беременности и кормления грудью. Нет достаточных данных относительно применения ЛС, поэтому не рекомендуется его назначение в период беременности и кормления грудью. Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами и другими механизмами. Особых предостережений нет.

ЭЗЕТРОЛ (Эзетимиб) - гиполипидемическое средство, селективно ингибирует абсорбцию холестерина в кишечнике. Механизм действия отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (в т. ч. статинов, секвестрантов желчных кислот, фибратов). В отличие от секвестрантов желчных кислот Эзетимиб не повышает экскрецию желчных кислот, в отличие от статинов не ингибирует синтез холестерина в печени. При поступлении в тонкую кишку замедляет всасывание холестерина, что приводит к уменьшению поступления его из кишечника в печень. После 2 недель применения снижает абсорбцию холестерина в кишечнике на 54% по сравнению с плацебо.

Применяется при первичной гиперхолестеринемии семейной и несемейной: в виде монотерапии и в качестве дополнения к диете, в составе комбинированной терапии со статинами, в качестве дополнения к диете при неэффективности монотерапии статинами.

ЛС противопоказано беременным и в период лактации. Принимается внутрь, в любое время дня независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза - 10 мг 1 раз в сутки. Коррекции дозы для пожилых пациентов, а также при почечной недостаточности не требуется.

Глава 14

Современные принципы фармакотерапии ожирения

Ожирение – хроническое прогрессирующее нарушение обмена веществ, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани, рецидивирующее после прекращения лечения (ВОЗ).

Говорить об ожирении можно говорить об увеличении жировой ткани в организме у мужчин не менее чем на 20%, у женщин – на 25% от физиологической массы тела.

Ожирение является социальной проблемой XXI века. В США 34% населения страдает избыточной массой тела, а 27% - ожирением. В России 30% населения имеет избыточную массу тела, а 25% - страдает ожирением.

Выраженность ожирения классифицируется с учетом индекса тела (индекс Кетле), который рассчитывается следующим образом:

$$\text{ИМТ (индекс Кетле)} = \frac{\text{Масса тела в кг}}{\text{рост в м}^2}$$

Нормальная масса тела = ИМТ 18,5-24,9

Избыточная масса тела = ИМТ 25-29,9

Ожирение I степени = ИМТ 30-34,9

Ожирение II степени = ИМТ 35-39,9

Ожирение III степени = ИМТ более 40

Социальная значимость проблемы ожирения во всем мире определяется угрозой инвалидности пациентов молодого возраста и снижением общей продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. К таким заболеваниям относят:

- сахарный диабет II типа;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия и атеросклероз и связанные с ними заболевания;
- синдром ночного апноэ;
- варикозная болезнь, геморрой;
- гиперурикемия и подагра;
- желчно-каменная болезнь;
- заболевания опорно-двигательного аппарата.

Можно выделить следующие факторы, определяющие развитие ожирения:

- генетические;
- демографические (возраст, пол, этническая принадлежность);
- социально-экономические (образование, профессия, семейное положение);
- психологические и поведенческие (питание, физическая активность, стрессы, алкоголь, курение).

Одной из причин, приводящих к развитию ожирения, является энергетический дисбаланс, который заключается в несоответствии между количеством калорий, поступающих с пищей, и энергетическими затратами организма.

Виды ожирения по типу отложения жировой ткани:

- абдоминальное;
- гиноидное (ягодично-бедренное);
- смешанное;
- алиментарно-конституциональное;
- гипоталамическое;
- эндокринное.

Задачи фармакотерапии ожирения:

1. Достижение эффективного снижения массы тела;
2. Компенсация метаболических нарушений;
3. Улучшение переносимости лечения;
4. Повышение приверженности больных к лечению;
5. Облегчение соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни;
6. Предотвращение рецидивов заболевания.

Наряду с нарушением образа жизни, диетой, физическими нагрузками одним из важных методов лечения ожирения является фармакотерапия. Применение медикаментозной терапии облегчает соблюдение рекомендаций по питанию и способствует более быстрому и интенсивному снижению массы тела.

По механизму действия все лекарственные средства для фармакотерапии ожирения можно разделить на 3 группы:

I. Лекарственные средства, снижающие потребление пищи:

- амфетамины – амфетамин, метамфетамин, фепранон;
- фенфлурамин (минифаж);
- дексфенфлурамин (изолипан);
- сибутрамин (меридиа);
- флюоксетин (прозак);
- фенилпропаноламин (тримекс).

II. Лекарственные средства, увеличивающие расход энергии:

- термогенные симпатомиметики;
- эфедрин;
- кофеин;
- сибутрамин.

III. Лекарственные средства, уменьшающие всасывание питательных веществ:

- орлистат (ксеникал);
- акарбоза (глюкобай);
- метформин (сиофор).

Длительное время на фармацевтическом рынке отсутствовали безопасные лекарственные средства для лечения ожирения, а применявшиеся амфетамины, относящиеся к группе аноректиков, вызывали гипертонические кризы и сопровождалась высоким риском развития лекарственной зависимости, отмена же этих лекарственных средств вызывала рецидив заболевания.

В настоящее время арсенал врачей представлен эффективными безопасными лекарственными средствами, такими как сибутрамин и орлистат. Эти лекарственные средства имеют разные механизмы действия, однако применение каждого из них в качестве составной части комплексной программы по лечению ожирения позволяет добиться стойкого снижения массы тела.

Сибутрамин (Меридиа, Линдакса).

Выпускается в таблетках по 0,01 и 0,015 и капсулы по 0,01 и 0,015.

Фармакодинамика. Является селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС, усиливает и пролонгирует чувство насыщения, уменьшая потребление пищи, снимает пищевую зависимость, нормализует пищевое поведение, позволяет лечить ожирение с депрессивными нарушениями, булимией (обжорством), стимулирует симпатическую нервную систему, способствуя повышению расхода энергии. Повышает основной обмен на 100 ккал/сут и стимулирует термогенез.

Фармакокинетика. После приема внутрь сибутрамин быстро всасывается из ЖКТ не менее чем на 77%. При первом прохождении через печень подвергается биотрансформации под влиянием изофермента цитохрома P450 3A4 с образованием двух активных метаболитов. Одновременный прием пищи снижает максимальную концентрацию метаболитов.

тов на 30% и увеличивает время ее достижения на 3 ч. Сибутрамин быстро распределяется по тканям, связывание с белками составляет 97%.

Активные метаболиты подвергаются гидроксированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые экскретируются преимущественно почками.

Показания к применению. Применяется в качестве комплексной терапии пациентов с избыточной массой тела при алиментарном ожирении.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность;
- анорексия или булимия вследствие психических расстройств;
- патология сердечно-сосудистой системы;
- эндокринологические заболевания;
- беременность, лактация.

Нежелательные эффекты:

- бессонница;
- беспокойство;
- потеря аппетита, тошнота, анорексия, запор;
- иногда повышение АД и тахикардия.

Применение: по 10 мг/сутки независимо от приема пищи с переходом до 15 мг/сутки. Продолжительность лечения не более 1 года.

Орлистат (ксеникал).

Выпускается в капсулах по 120 мг (0,12).

Фармакодинамика. Это первое лекарственное средство для местного действия, предназначенное для лечения ожирения. Является синтетическим аналогом липстатина, который синтезируется микроорганизмами, выделенными из почвы. Орлистат ингибирует желудочно-кишечные липазы, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в ЖКТ. Даже в высоких дозах не оказывает влияния на другие ферменты ЖКТ, в том числе амилазу, трипсин, химотрипсин и фосфолипазы.

Системные эффекты у орлистата отсутствуют, так как он практически не всасывается в ЖКТ.

Фармакокинетика. После однократного приема орлистата концентрация жира в каловых массах увеличивается через 24-48 ч и возвращается к исходному уровню через 48-72 ч. Время полной элиминации орлистата составляет 3-5 дней. Выводится в основном с калом (97%), в т.ч. 83% - в неизменном виде, только 2% экскретируется почками.

Показания к применению. Используют в основном для лечения алиментарно-конституционального ожирения.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность;
- холестаз;
- синдром мальабсорбции;
- осторожно – при сахарном диабете.

Побочные эффекты:

- стеаторея;
- метеоризм;
- недержание кала;
- нарушение всасывания жирорастворимых витаминов;
- головная боль, беспокойство;
- усталость.

Применение: по 1 капсуле 3 раза в день перед едой, во время еды или в течение 1 часа после еды.

Курс лечения обычно не превышает 1 года и не должен превышать 2 года.

Глава 15

Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз

Гемостаз – это все процессы, направленные:

- сохранение крови в сосудистом русле;
- предотвращение кровоточивости;
- восстановление кровотока в случае окклюзии (закупорки) сосуда тромбом.

Нормальное состояние гемостаза обеспечивает три системы:

- свертывающая;
- противосвертывающая;
- фибринолитическая (тромболитическая).

Расстройства гемостаза могут быть обусловлены нарушением состояния трех составляющих:

- сосудистая стенка;
- тромбоциты;
- плазменные факторы.

Нарушение равновесия между свертывающей и антисвертывающей системами может быть откорректировано с помощью лекарственных средств, которые делят на 2 основные группы:

- гемостатические;
- антитромботические.

Клиническая фармакология гемостатических лекарственных средств

Классификация гемостатиков

- I. Лекарственные средства, способствующие адгезии (прилипанию тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки) и агрегации (образованию конгломератов из тромбоцитов и формированию тромбоцитарного остова будущего тромба) тромбоцитов – **проагреганты**.
- II. Лекарственные средства, способствующие тромбообразованию – **коагулянты**.
- III. Лекарственные средства, уменьшающие активность фибринолитической системы – **ингибиторы фибринолиза**.

Клиническая фармакология проагрегантов

Лекарственные средства этой группы влияют на сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостаза. Их используют при микроциркуляторном (капиллярном) типе кровоточивости.

Из лекарственных средств этой группы используют кальцийсодержащие ЛС, этамзилат, терлипрессин.

Кальцийсодержащие ЛС (хлористый кальций, глюконат кальция)

Фармакодинамика. Ионы кальция участвуют в агрегации и адгезии тромбоцитов, активируют тромбин и фибрин (стимулируют образование тромбов из нитей фибрина, благодаря активирующему влиянию на процессы перехода фибриногена в фибрин под действием тромбина). Стимулирует образование тромбоцитарных и фибриновых тромбов.

Кальций принимает участие в процессах нервной возбудимости и проводимости нервного импульса, освобождении медиаторов из пресинаптических окончаний, сокращение гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, образовании костной ткани, проницаемости сосудистой стенки.

Фармакокинетика. Глюконат кальция вводят внутривенно, внутримышечно или внутрь перед едой; хлористый кальций – только внутривенно или внутрь после еды. Биодоступность ЛС из ЖКТ низкая. Экскретируются почками.

Взаимодействия. Опасно комбинировать с сердечными гликозидами, антигипертензивными ЛС. Биодоступность снижается при приеме с тетрациклинами, фторхинолонами.

Нежелательные эффекты:

- диспепсические расстройства при приеме внутрь;
- снижение АД при внутривенном введении;
- болезненность и некроз мягких тканей (подкожное и внутримышечное введение хлористого кальция).

Показания: кровотечения, связанные со снижением уровня ионов кальция в плазме крови; иногда при тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Этамзилат (Дизион)

Таблетки по 250 мг; 12,5% раствор для инъекций – 2 мл.

Фармакодинамика:

- ингибирует эффекты простаглицлина (увеличивается агрегация тромбоцитов);
- стимулирует новообразование тромбоцитов из мегакариоцитов и выход их из депо;
- способствует уплотнению базальной мембраны капилляров, снижает хрупкость и проницаемость сосудов, уменьшает трансудацию и экссудацию плазмы;
- активирует образование тромбина.

Фармакокинетика. Вводят внутривенно, внутримышечно, внутрь. Хорошо адсорбируется и равномерно распределяется в различных органах и тканях. Слабо связывается с белками. Гемостатический эффект при внутривенном введении начинается через 5-15 мин, внутримышечном – через 30-40 мин, максимальный эффект – через 1-2 часа. Выводится почками.

Взаимодействия: можно комбинировать с аминапроновой кислотой, викасолом, кальцийсодержащими ЛС.

Показания к применению:

- паренхиматозные и капиллярные кровотечения, в основе которых лежат ангио- и капиллярнопатии;
- вторичные кровотечения, связанные с нарушением функции и уменьшением количества тромбоцитов (диабетическая микроангиопатия, интра- и послеоперационные кровотечения и т.д.).

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- тромбозы, эмболии;
- кровотечения на фоне применения антикоагулянтов;
- беременность.

Нежелательные эффекты:

- головная боль, головокружения;
- снижение АД;
- диспепсия;
- слабость.

Терлипрессин

Раствор для инъекций 0,1 мг/мл; ампулы по 2,5 и 10 мл.

Фармакодинамика:

- повышает тонус гладких мышц сосудистой стенки;
- вызывает сужение артериол, вен и венул (особенно брюшной полости);

- уменьшает кровоток в гладкомышечных органах и печени;
- понижает давление в портальной системе;
- стимулирует активность миометрия;
- в отличие от вазопрессина не оказывает диуретического эффекта.

Взаимодействие: увеличивает гипертензивный эффект β -адреномиметиков, при приеме с антиаритмиками усиливает брадикардию.

Показания к применению:

- кровотечения из ЖКТ, мочеполовой системы;
- во время родов и абортот;
- маточные кровотечения различного генеза;
- внутриоперационные кровотечения.

Противопоказания:

- ранние сроки беременности;
- токсикоз беременных;
- эпилепсия;
- артериальная гипертензия, ИБС, бронхиальная астма;
- пожилой возраст.

Побочные эффекты:

- головная боль;
- повышение АД;
- усиление перистальтики кишечника.

Клиническая фармакология когулянтов

Одним из наиболее часто используемых когулянтов являются ЛС, содержащие витамин К.

Витамин К участвует в образовании некоторых факторов свертывания: тромбина (фактора II), проконвертина (фактора VII), а также факторов IX и X. Является антагонистом непрямым антикоагулянтов.

В клинической практике используют:

- Фитоменадион – синтетическое ЛС, по биологической активности сохраняет свойства природного витамина К₁;
- Викасол (Менадион) – синтетический аналог витамина К₃, водорастворим, является неактивным веществом, из него образуются витамины К₁ и К₂.

Викасол (Менадион)

Таблетки по 15 мг; 1% раствор, ампулы 1 и 2 мл.

Фармакокинетика. Назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно. Из ЖКТ всасывается медленно. Эффект наступает через 24 часа. Хорошо связывается с белками плазмы крови. Подвергается биотрансформации в печени и выводится с мочой и желчью. После отмены ЛС обнаруживают в плазме крови на протяжении 3-5 дней и более.

Взаимодействие. Нельзя комбинировать с аспирином, непрямыми антикоагулянтами, цефалоспорином II и III поколений. При назначении с агрегантами и ингибиторами фибринолиза их гемостатический эффект потенцируется.

Показания к применению:

- снижение свертываемости крови (геморрагический синдром), связанное с дефицитом витамина К₁ (лечение и профилактика);
- нарушение его всасывания (при гепатите, циррозе печени, механической желтухе, муковисцидозе);
- профилактика кровотечений перед тяжелыми операциями;
- геморрагические заболевания у новорожденных;
- передозировка антикоагулянтов непрямого действия, салицилатов, транквилизаторов.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- гиперкоагуляция;
- тромбоэмболия;
- гемолитическая болезнь новорожденных.

Нежелательные эффекты: гемолиз эритроцитов и образование в крови метгемоглобина (новорожденные, недостаток глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глотатиноредуктазы).

Протамина сульфат

1% раствор, ампулы по 5 мл.

Фармакодинамика: нейтрализует действие гепарина, обладает гемостатическим и слабым антикоагулянтным свойством. Образует с гепарином стабильные комплексы, при этом исчезает способность гепарина тормозить свертываемость крови.

Вводится внутривенно струйно и капельно. 1 мг протамина нейтрализует 1 мг гепарина. Эффект развивается мгновенно (на игле) и продолжается 2 часа.

Взаимодействие: несовместим с пенициллинами и цефалоспорины.

Показания к применению: кровотечения, вызванные передозировкой гепарина.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- тромбоцитопения;
- артериальная гипотензия;
- недостаточность коры надпочечников.

Нежелательные эффекты:

- аллергические реакции;
- возбуждение;
- брадикардия;
- гипер/гипотензия.

Тромбин

Ампулы или флаконы по 125 единиц активности (ЕА).

Естественный компонент свертывающей системы крови. Это протеолитический фермент, получаемый из донорской крови. Осуществляет трансформацию фибриногена в фибрин.

Фармакокинетика. Назначают местно, ингаляционно и внутрь. Поступление тромбина в кровоток должно быть исключено. Элиминация происходит под влиянием антитромбина III и путем образования комплекса с тромбомодулином – белком, находящимся на поверхности нормального эндотелия.

Показания к применению:

- местно при поверхностных кровотечениях;
- внутрь при желудочных геморрагиях;
- ингаляционно при кровотечениях из дыхательных путей.

Противопоказания:

- кровотечения из крупных сосудов.

Взаимодействие: ЛС можно одновременно назначать с эписилон-аминокапроновой кислотой.

Местно для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений также применяют губку гемостатическую коллагеновую адсорбирующую коллагеновую пленку (тахокомб) и двухкомпонентный клей (тиссуколит).

Клиническая фармакология ингибиторов фибринолиза

Ингибиторы фибринолиза подавляют активность плазминогена, плазмина, тормозят активность XII фактора свертывания крови, кининовой системы. Они способствуют стабилизации фибрина и его отложению в сосудистом русле, опосредованно индуцируют агрегацию и адгезию тромбоцитов и эритроцитов. В результате развивается системный гемостатический эффект. Представители этой фармакологической группы быстро всасываются в кишечнике и выводятся почками.

Применяют эти лекарственные средства при:

- кровотечениях, обусловленных чрезмерной активацией фибринолитической системы;

- недостаточном синтезе фибринообразования как следствии коагулопатии;

- при оперативных вмешательствах на органах, богатых тканевыми активаторами фибринолиза;

- передозировке непрямым антикоагулянтов, тромболитиков.

Аминокапроновая кислота (Акфибрин, Эпсамон)

Порошок для приема внутрь; 5% раствор для инъекций

Фармакодинамика. Взаимодействует с участками плазминогена и плазмина, угнетает их активность, сохраняет молекулу фибрина и состоящий из него тромб. Стимулирует тромбоцитопоз, повышает чувствительность тромбоцитарных рецепторов к естественным агрегантам (тромбину, коллагену, тромбоксану А₂).

Фармакокинетика. Вводят внутривенно капельно и назначают внутрь, предварительно растворив порошок в сладкой воде или запивая ею. Биодоступность более 60%. С белками крови не связываются. Максимальная концентрация ЛС наблюдается через 1-2 часа. Терапевтический эффект сохраняется в течение 6 часов. Биотрансформируется 10-20% введенной дозы, выводится почками.

Взаимодействие. Эффект снижают антикоагулянты (прямые, непрямые), антиагреганты. Опасно сочетание с апротином (тромбообразование).

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- гиперкоагуляция;
- нарушение функции почек;
- ДВС-синдром;
- тромбофилия.

Побочные эффекты:

- рабдомиолиз;
- многобинурия;
- острая почечная недостаточность;
- диспепсия;
- артериальная гипотензия, тахикардия, головокружение, слабость, сонливость;
- аллергические реакции.

В стоматологической практике применяют **капрофер**, который представлен хлоридом трехвалентного железа и аминокапроновой кислотой.

Аминометилбензойная кислота (Амбсн, Памба)

Таблетки по 250 мг; 1% раствор для инъекций, ампулы по 5 мл.

Производное аминокапроновой кислоты, близка ей по клинико-фармакологическим эффектам, но в 3-7 раз активнее.

Транексамовая кислота (Трансамча, Транексам, Циклокапрон)

Таблетки по 250 мг; 5% и 10% раствор для инъекций, ампулы по 5 мл.

Конкурентный ингибитор активатора плазмина, в более высокой концентрации связывает плазмин, а также тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в развитии воспалительных и аллергических реакций.

Антифибринолитическая активность сохраняется в тканях до 17 часов, в крови – до 7-8 часов.

Применяется в основном в стоматологической практике при экстракции зубов у пациентов, страдающих гемофилией. Ее можно использовать при наследственном ангионевротическом отеке.

Антипротенназные лекарственные средства

Апротинин (Контрикал, Гордокс, Трасилол)

Раствор для инъекций 100 000 КИЕ/ампула 10 мл; флаконы по 10 000 и 100 000 АТЕ.

Получают из поджелудочных и околоушных желез, либо из легких крупного рогатого скота. Действующее начало – апротинин – полипептид животного происхождения. Образует неактивные комплексы с протеолитическими ферментами: плазмином, трипсином, химотрипсином, калликреином, кислыми гликопротеинами и мукополисахаридами (включая гепарин). Ингибирование плазмина приводит к подавлению фибринолиза, а гепарина – к повышению активности свертывающей системы крови.

Фармакокинетика. Вводятся только внутривенно капельно и струйно медленно. Период полувыведения – от 1 до 12 часов в зависимости от качества ЛС и функциональной активности почек. Лучше комбинировать с глюкокортикоидами.

Показания к применению:

- гиперфибринолитические кровотечения (травмы, роды, операции);
- профилактика внутриоперационных кровотечений;
- острый панкреатит, перитонит;
- профилактика панкреатита после операций на поджелудочной железе.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- I триместр беременности;
- ДВС-синдром.

Побочные эффекты:

- артериальная гипотония, сердцебиение;
- бронхоспазм;
- тошнота, рвота;
- аллергические реакции;
- тромбоз в месте инъекции.

Клиническая фармакология антитромботических лекарственных средств

Антитромботические лекарственные средства широко используются во всех отраслях медицины для лечения и профилактики тромбозов, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбозов легочных и периферических артерий. Они могут препятствовать образованию тромба на разных этапах.

Современные антитромботические лекарственные средства представлены тремя классами:

1. Антитромботические ЛС или антиагреганты;
2. Антикоагулянты или антитромбины;
3. Фибринолитические ЛС или тромболитики.

Если ЛС первых двух классов препятствуют тромбообразованию, то ЛС последней предназначены для скорейшего лизиса тромба, перекрывшего артерию или вену, и с успехом используются в клиниках различного профиля.

Клиническая фармакология антиагрегантов

К антиагрегантным относятся ЛС, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов: уменьшению способности к агрегации и адгезии, которые регулируются системой тромбоксан-простаглицлин.

Оба соединения продукты метаболизма арахидоновой кислоты.

Тромбоксан А₂ синтезируется тромбоцитами. Он усиливает агрегацию тромбоцитов, повышая в них содержание ионов кальция, вызывает выраженную вазоконстрикцию. Агрегацию тромбоцитов вызывают коллаген, тромбин, АДФ, серотонин, простагландин Е₂, катехоламины.

Простаглицлин (простагландин J₂) играет противоположную роль – препятствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Синтезируется в эндотелии сосудов. Агрегацию тромбоцитов угнетает гепарин, АМФ, аденозин, метилксантины, антагонисты серотонина.

Антиагреганты представлены следующими группами ЛС:

1. Ингибиторы циклооксигеназы – малые дозы ацетилсалициловой кислоты.
2. Ингибиторы фосфодиэстеразы – пентоксифиллин.
3. Ингибиторы аденозиндезаминазы – дипиридамола.
4. Блокаторы рецепторов АДФ – тиклопидин, клопидогрел.
5. Ингибиторы рецепторов гликопротеинов – абиксимаб, тирофибан, эптифибатид.

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)

Фармакодинамика. Антиагрегантный эффект связан с необратимым подавлением циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и торможением синтеза простагландинов и тромбоксана А₂.

Антиагрегантный эффект аспирина наблюдается при применении малых суточных доз – 40-375 мг.

Является антагонистом витамина К. Нарушает в печени активацию витамина К – зависимых факторов свертывающей системы крови – II, VII, IX, X.

Показания к применению:

- профилактика тромбозов коронарных и мозговых сосудов, сосудов нижних конечностей и сетчатки у больных сахарным диабетом;
- профилактика тромбоемболических осложнений при фибрилляции предсердий, митральном стенозе и других ситуациях.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- болезни крови;
- активное кровотечение;
- язвенная болезнь;
- дефицит фермента глюкозо-6-дегидрогеназы.

Побочные эффекты:

- повреждения слизистой оболочки ЖКТ;
- геморрагический синдром;
- острый сосудистый гемолиз у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы;
- тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия;
- аллергические реакции;
- аспириновая бронхиальная астма.

Усиливает эффект гепарина, непрямым антикоагулянтов, тромболитиков.

Пентоксифиллин (Агапурин, Трентал, Пентилин, Флекситал)

Таблетки по 100 и 400 мг; 2% раствор для инъекций, ампулы по 5 мл.

Фармакодинамика:

- ингибирует фосфодиэстеразу и повышает содержание в тромбоцитах цАМФ;
- увеличивает синтез простагличлина эндотелием;
- увеличивает выброс фибринолизина, снижает уровень фибриногена в крови;
- уменьшает общую вязкость крови, что приводит к улучшению реологических свойств крови;
- оказывает небольшое сосудорасширяющее действие (улучшает микроциркуляцию и снабжение тканей кислородом (эффект возникает быстро)).

Фармакокинетика: пентоксифиллин вводят парентерально и назначают внутрь, не разжевывая. Он хорошо всасывается из ЖКТ. Терапевтическая концентрация сохраняется до 4-8 часов.

В печени подвергается биотрансформации с образованием 7 метаболитов. Выводится почками, поэтому при наличии почечной недостаточности требуется корректировка дозы.

Взаимодействие: можно комбинировать с другими антиагрегантами, гепарином, тромболитиками, антигипертензивными и антидиабетическими ЛС.

Показания к применению:

- облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей;
- хроническая венозная недостаточность;
- цереброваскулярная недостаточность;
- диабетическая нейро- и ангиопатия;
- тромбоз сосудистых шунтов и стентов.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез;
- активное кровотечение;
- кровоизлияние в мозг или сетчатку глаза;
- острый период инфаркта миокарда;
- беременность и лактация.

Побочные эффекты:

- диспепсические явления — анорексия, боль в эпигастрии, диарея, тошнота, иногда холестатический гепатит;
- лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения;
- заложенность носа, гриппоподобный синдром;
- стенокардия, аритмии, артериальная гипотензия.

Дипиридамол (Персантин, Курантил)

Таблетки и драже по 25 и 75 мг; 0,5% раствор для инъекций, ампула 2 мл.

Фармакодинамика:

- ингибирует фермент аденозиндезамназу (разрушает аденозин). Аденозин является антагонистом эндогенного агреганта — аденозиндифосфата;
- ингибирует фосфодиэстеразу и повышает концентрацию цАМФ;
- увеличивает синтез эндотелия простагличлина;
- угнетает синтез тромбоксана A_2 ;
- снижает сопротивление резистивных сосудов, в т. ч. коронарных. Быстрое введение дипиридамола внутривенно может уменьшить кровоток в коронарных артериях дистальнее места стеноза.

Фармакокинетика: вводят внутривенно, внутримышечно, внутрь. Хорошо всасывается, подвергается метаболизму в печени.

Показания к применению:

- профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений, особенно после операций на клапанах и сосудах сердца;

- заболевания сосудов нижних конечностей;
- фетоплацентарная недостаточность при привычном не вынашивании беременности.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- острый инфаркт миокарда;
- склонность к гипоксии;
- геморрагический диатез;
- склонность к гипотензии;
- поражения печени;
- беременность.

Побочные эффекты:

- диспепсия;
- синдром «коронарного обкрадывания»;
- головная боль, головокружение, покраснение лица;
- тахи- и брадикардия;
- слабость;
- тромбоцитопения, тромбоцитопатия.

Тиклопидин (Тиклид, Тикло)

Таблетки по 250 мг.

Является производным пиридина.

Фармакодинамика:

- подавляет агрегацию тромбоцитов, в том числе стимулированную АДФ;
- способен усилить дезагрегацию уже сформированного тромбоцитарного тромба;
- не влияет на активность фосфодиэстеразы и циклооксигеназы.

Фармакокинетика: принимают внутрь во время еды. Биодоступность 80-90%, связывается с белками на 98%. Метаболизируется в печени с образованием четырех метаболитов. Период полувыведения 13 часов. Выводится с мочой.

Нельзя назначать с другими антиагрегантами и антикоагулянтами, т. к. могут развиться тромбоцитопения и геморрагические явления.

Показания к применению:

- острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия;
- преходящее нарушение мозгового кровообращения;
- состояние после ангиопластики, шунтирования и протезирования клапанов сердца;
- облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, диабетическая ангиопатия.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- угнетение функции костного мозга;
- геморрагический диатез, активное кровотечение;
- геморрагический инсульт;
- нарушения функции печени.

Побочные эффекты:

- желудочно-кишечные расстройства;
- кровотечения, геморрагические высыпания;
- агранулоцитоз, панцитопения, апластическая анемия;
- повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы;
- холестатическая желтуха, сыпь, зуд;
- аллергические реакции.

Клопидогрел (Плавикс, Клопилет)

Таблетки по 75 мг.

Фармакодинамика:

- селективно необратимо ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов и активацию комплекса $GH II$ в/III а (основные рецепторы фибриногена на поверхности тромбоцитов) угнетает агрегацию тромбоцитов на протяжении всей их жизни (7 дней) в артериях и венах;

- тормозит атерогенез;
- не влияет на активность фосфолипазы.

Фармакокинетика: принимают внутрь. Хорошо всасывается, связывается с белками плазмы, частично биотрансформируется в печени. Период полувыведения – 8 ч.

Взаимодействие: совместный прием аспирина и НПВС резко усиливает эффект с развитием геморрагических явлений.

Показания к применению: профилактика ишемических нарушений при ИБС, ишемическом инсульте, тромбозе периферических артерий.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- активное кровотечение;
- тяжелое поражение печени;
- эрозивно-язвенное поражение ЖКТ.

Побочные эффекты:

- желудочно-кишечные кровотечения;
- геморрагический инсульт
- нейтропения, тромбоцитопения;
- диарея, диспепсия;
- кожная сыпь.

Абциксимаб (РеоПро)

Раствор для инъекций 10 мг/флаконе 5 мл и 40 мг/флакон 20мл.

Фрагмент химерных (мышинных/человеческих) моноклональных антител к рецепторам тромбоцитов.

Фармакодинамика:

- блокирует специфические гликопротеиновые IIb и IIIa (GP IIb и IIIa) рецепторы мембран тромбоцитов, которые взаимодействуют с фибриногеном и другими макромолекулами, участвующими в агрегации.

Фармакокинетика: вводят внутривенно. Постоянная концентрация поддерживается только при непрерывной инфузии, а после падает в течении 6 часов быстро, а затем медленно на протяжении 10 дней.

Показания к применению:

- поддерживающая терапия после чрескожной реваскуляризации коронарных сосудов;
- нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- кровотечение из ЖКТ и мочевых путей;
- предыдущее нарушение мозгового кровообращения;
- геморрагический диатез;
- ретинопатия, васкулиты;
- выраженное нарушение функций почек и печени;

Побочные эффекты:

- кровотечения;
- артериальная гипотензия;
- тошнота, рвота, диарея или запор;

- брадикардия, АВ- блокады;
- тромбоцитопения, гемолитическая амнезия;
- аллергические реакции;
- беременность и лактация.

Тиробан (Агратат)

Раствор для инфузий 0,25 мг/мл; флакон 50 мл.

Непептидный обратимый блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, которые участвуют в агрегации тромбоцитов.

Фармакодинамика: подавляет АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и увеличивает время кровотечения.

Фармакокинетика: применяют в виде 0,025% концентрата внутривенно инфузно сначала со скоростью 0,4 мкг/кг/мин в течение не менее 48 часов.

Противопоказания к применению:

- нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез, кровотечения;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- острый перикардит.

Побочные эффекты:

- кровотечения;
- артериальная гипотензия;
- диспепсия;
- брадикардия, АВ- блокады;
- тромбоцитопения, гемолитическая амнезия;
- аллергические реакции;
- беременность и лактация.

Энтифибятид (Интегрилин)

0,2 % раствор для инъекций, ампула 10 мл; 0,075% раствор для инфузии, флакон 100 мл

Синтетический циклический гептапептид.

Механизм действия: предупреждает свертывание фибриногена и других адгезивных лигандов с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов, препятствуя их агрегации.

Действие наступает сразу после введения. Не оказывает значительного влияния на протромбиновое и активированное частичное тромбопластическое время.

Показания к применению:

- предупреждение тромботических осложнений после чрескожной реваскуляризации коронарных сосудов;
- нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда.

Противопоказания:

- геморрагический диатез, острые кровотечения;
- геморрагический диатез в анамнезе;
- гиперчувствительность;
- почечная недостаточность;
- лактация.

Побочные эффекты: макрогематурия, кровавая рвота, массивные кровотечения, тромбоцитопения.

Клиническая фармакология антикоагулянтов

К антикоагулянтам относятся ЛС, которые в основном способны тормозить появление фибриновых нитей, препятствуют тромбообразованию, способствуют прекращению роста уже возникших тромбов и создают условия для усиления воздействия на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов (плазмина).

По особенностям фармакологического действия антикоагулянты разделяются на антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Антикоагулянты прямого действия – антитромботические ЛС, непосредственно влияющие на активность циркулирующих в крови факторов свертывания.

Общие свойства для всей группы – способность тормозить ферментную активность тромбина (фактор IIa), который играет ключевую роль в тромбообразовании.

По основному механизму антитромботического действия все прямые антикоагулянты можно рассматривать как ингибиторы тромбина.

Прямые антикоагулянты представляют: гепарин, низкомолекулярные гепарины, производные гирудина – прямого ингибитора тромбина.

Гепарин

Раствор для инъекций 5000 ЕД/мл;

Ампула 1 мл и флакон 5 мл

Средняя молекулярная масса гепарина от 10000 до 16000 дальтон. Это естественный противосвертывающий фактор организма, вырабатываемый тучными клетками.

Фармакодинамика:

- связывается с антитромбином III и образует комплекс, который инактивирует тромбин (фактор IIa);

- подавляет IXa, Xa, XIa, XIIa, IIa факторы свертывания крови. Ингибирование тромбина сопровождается снижением коагуляции (подавляется переход фибриногена в фибрин и увеличивается активированное частичное тромбопластиновое время);

- ингибирует протромбиназу (фактор Xa), что проявляется антитромботическим действием;

- ингибирует медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин) – оказывает слабое противовоспалительное действие.

Фармакокинетика: не адсорбируется в ЖКТ, хорошо всасывается при подкожном введении. Метаболизируется в печени и почках до низкомолекулярных фрагментов. Период полувыведения составляет 30-150 мин. зависит от дозы, укорачивается у курильщиков, резко уменьшается при тромбозии легочной артерии и незначительно – при венозных тромбозах, остром некрозе печени, может увеличиваться при выраженных нарушениях функции почек, печени.

Показания к применению:

- профилактика и лечение венозных тромбозов и эмболий, тромбозии легочной артерии, артериальных тромбозов;

- ДВС-синдром;

- как средство выбора для профилактики и лечения тромбозических заболеваний у беременных.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;

- геморрагический диатез;

- тромбоцитопения;

- лейкоз, анемия;

- повышенная проницаемость сосудов;

- выраженное нарушение функции печени и почек;

- активные кровотечения.

Побочные эффекты:

- кровотечение;
- тромбоцитопения;
- остеопороз;
- алопеция;
- аллергические реакции.

Гепарин нежелательно смешивать с другими ЛС; он препятствует связи с белками пропранолола, верапамила, хинидина; при сочетании с НПВС – повышает риск кровотечений; пероральные контрацептивы уменьшают антикоагулянтный эффект.

Несмотря на широкое применение нефракционированного гепарина в клинической практике, ему свойственен ряд недостатков:

- относительная кратковременность действия;
- необходимость лабораторного мониторинга;
- высокая частота развития иммунной тромбоцитопении;
- после окончания применения гепарина условия для образования тромба восстанавливаются;
- невозможность точного прогнозирования терапевтического и побочного эффектов.

Низкомолекулярные гепарины.

Представляют собой деполимеризованные фрагменты гепарина. Молекулярная масса 2000-6000 дальтон.

На фармацевтическом рынке эта группа представлена следующими ЛС:

- Дальтепарин (Фрагмин) – раствор для инъекций по 2500 МЕ и 5000 МЕ/шприц 1,2 мл; 10000 МЕ – ампула 1 мл;
- Надропарин (Фраксипарин) – раствор для инъекций 5700, 9500 МЕ в шприцах 0,6 и 1 мл;

Фраксипарин-форте – раствор для инъекций 11400, 15200 и 19000 МЕ в шприцах 0,6, 0,8 и 1 мл;

- Эноксапарин (Клексан) – раствор для инъекций 20, 40, 60 и 80 мг в шприце 0,2, 0,4, 0,6 0,8 мл;

- а также Ревипарин (Кливарин), Тинзапарин (Инноген) и Цертопарин (Тропарин).

Фармакодинамика:

- ингибируют преимущественно Ха фактор свертывания крови, а не тромбин;
- стимулирует фибринолиз за счет усиления выброса из эндотелия в кровь тканевого активатора плазминогена.

Низкомолекулярные гепарины, не связываясь с тромбином, не увеличивают кровоточивость.

Фармакокинетика:

- вводят подкожно в область живота, внутримышечное введение противопоказано;
- единицы обычного гепарина и низкомолекулярного гепарина не соответствуют друг другу;

- выводятся медленно, равномерно в основном почками. Период полувыведения составляет от 2 до 4 ч. При почечной недостаточности T_{50} значительно увеличивается.

При сочетании с НПВС, антитромбоцитарными, тромболитиками или антикоагулянтами резко увеличивается кровоточивость.

Показания к применению:

- острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия;
- профилактика острых тромбозов и тромбоземболий;
- лечение острых тромбозов;
- длительное лечение венозных тромбозов и эмболий у онкологических больных;
- предупреждение свертывания крови при проведении экстракорпоральных методов лечения – гемодиализ, гемосорбция и т.п.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез;
- активное кровотечение;
- кровонизлияние в мозг;
- высокий риск развития кровотечения;
- нарушение функции печени и почек;
- беременность и лактация (кроме тинзапарина).

Побочные эффекты:

- умеренная тромбоцитопения;
- геморрагические осложнения (менее выраженные, чем при применении нефракционированного гепарина);
- в месте инъекции могут наблюдаться покраснения, умеренная болезненность, некроз тканей;
- диспепсия;
- аллергические реакции.

Низкомолекулярные гепарины имеют ряд преимуществ перед нефракционированными гепаринами, основные из которых:

- большая стабильность биологических свойств и биодоступность (по анти- Ха активности);
- высокая антитромботическая активность при меньшем риске развития кровотечений;
- отсутствие существенного влияния на уровень антитромбина III;
- низкая способность связываться с плазменными белками (прогнозируемость дозы);
- пролонгированное действие с возможностью введения 1-2 раза в сутки;
- стимулирующее влияние на тромбоциты минимально и развитие тромбоцитопении практически отсутствует;
- высокая эффективность применения в фиксированных дозах, что исключает необходимость подбора дозы по лабораторным исследованиям и проведение лабораторного мониторинга.

Фондапаринукс (Арикстра)

Раствор для инъекций 2,5 мг/шприц 0,5 мл.

Синтетический сульфатированный пентасахарид.

Фармакодинамика:

- предотвращает тромбообразование за счет селективного связывания с антитромбином III, ингибирование Ха фактора.

При необратимом взаимодействии антитромбина и Ха фактора молекула фондапаринукса освобождается и быстро связывается с новой молекулой антитромбина.

Фармакокинетика:

При подкожном введении фондапаринукс быстро всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме через 1,7 часа, а половины максимума – через 25 мин.

В плазме крови фондапаринукс почти полностью (на 96%) связывается с антитромбином III, но не взаимодействует с другими белками.

ЛС выводится из организма в основном почками.

Период полувыведения фондапаринукса после однократного подкожного введения составляет от 13 до 21 часа (в среднем 17,2 часа), что позволяет назначать его один раз в сутки.

Показания к применению:

- профилактика тромбоэмболических осложнений в послеоперационный период;
- лечение острого тромбоза глубоких вен;

- лечение тромбозмболии легочной артерии, острого коронарного синдрома.

Противопоказания:

- активное кровотечение;
- выраженная почечная недостаточность;
- бактериальный эндокардит.

Побочные эффекты:

- геморрагический синдром;
- анемия, тромбоцитопения, пурпура, отеки;
- повышение активности печеночных ферментов;
- диспепсия;
- гипотензия, головокружение, головная боль;
- аллергические реакции.

Клиническая фармакология непрямых антикоагулянтов

Эта группа представлена такими ЛС, как:

Аценокумарол (Синкумар), Варфарин, Фениндион (Фенилин)

Выпускаются в таблетированной форме и применяются внутрь.

Фармакодинамика. Нарушают образование в печени активной формы витамина К, необходимого для синтеза предшественников тромбина и других факторов свертывания крови (VII, IX, X). По механизму действия – конкурентные антагонисты витамина К.

Фармакокинетика. На 80-90% абсорбируются при приеме внутрь, связываются с альбуминами плазмы крови на 90% и более, метаболизируются микросомальными ферментами печени. Экскретируются почками и частично кишечником. Проникают через плаценту и могут вызывать геморрагические нарушения и аномалии развития плода.

Взаимодействие. Усиливают действие непрямых антикоагулянтов алкоголь, аспирин, НПВС, пенициллины, тетрациклины, статины, тироксин и др.

Ослабляют – барбитураты, глюкокортикостероиды, рифампицин, поливитамины, витамин К.

Непрямые антикоагулянты усиливают гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины, токсические эффекты дифенина, ulcerогенный эффект глюкокортикоидов.

Показания к применению:

- профилактика и лечение тромбозов и тромбофлебитов;
- профилактика тромбозмблических осложнений при инфаркте миокарда, фибрилляции предсердий, искусственных клапанах сердца, стентах, аорто-коронарном шунтировании.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез;
- язвенно-эрозивное поражение ЖКТ;
- заболевания печени и почек;
- неопластический процесс;
- беременность.

Побочные эффекты:

- гематурия, кровоточивость десен, меноррагия, кровоизлияния в мозг;
- диспепсия;
- алопеция;
- дерматит, некроз кожи;
- токсические и аллергические реакции.

Клиническая фармакология прямых ингибиторов тромбина

Прямые ингибиторы тромбина, в отличие от многих антикоагулянтов, работают независимо от естественных антикоагулянтов – антитромбина III и ко-фактора гепарина II. Они инактивируют тромбин напрямую.

Это предотвращает образование фибрина, активацию V фактора.

Кроме того, прямые ингибиторы тромбина, не только не вызывают активацию тромбина, но наоборот, блокируя образование тромбина, уменьшают активацию тромбоцитов. Уменьшается также количество циркулирующих агрегатов тромбоцитов – моноцитов.

Прямые ингибиторы тромбина не связываются с белками плазмы крови, и их применение не требует стандартизированного лабораторного контроля.

Лепирудин (Рефлюдан)

Порошок для инъекций, флакон 50 мг.

Это рекомбинантный дрожжевой гирудин с молекулярной массой около 7000 дальтон и содержит 65 аминокислот. Является аналогом гирудина, вырабатываемого пиявками.

Показания к применению: антикоагулянтная терапия у пациентов с тромбоцитопенией, вызванной гепарином.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- беременность и лактация – назначают по строгим показаниям.

Побочные эффекты: геморрагические и аллергические осложнения.

Дабигатран (Прадакса)

Капсулы по 75 и 110 мг.

Представляют собой мощный прямой ингибитор тромбина, обладающий предсказуемым антикоагулянтным эффектом.

Дабигатран связывается с активным центром тромбина, способен ингибировать как свободный тромбин, так и связанный с тромбином. Кроме того, дабигатран подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, дозозависимо ингибирует тромбообразование.

Дабигатран не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 и слабо взаимодействует с другими ЛС.

Большая часть принятой дозы дабигатрана экскретируется почками, период полувыведения равен 12-17 часам.

Лечение дабигатраном не требует титрования дозы и регулярного мониторингования показателей свертывания крови.

Показания к применению:

- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- тромбоз/эмболия легочной артерии;
- профилактика тромбоз/эмболических осложнений в травматологической практике.

Противопоказания:

- нарушения системы гемостаза;
- выраженная печеночная недостаточность.

Побочные эффекты:

- геморрагические осложнения;
- нарушение функции печени.

Тромболитические лекарственные средства

Лекарственные средства этой группы способствуют разрушению образовавшихся нитей фибрина, в основном свежих, не подвергшихся организации тромбов.

Основной механизм действия заключается в активации белка плазминогена, который затем превращается в активный плазмин, разрушающий фибрин.

Показаниями для применения тромболитиков являются:

- острый инфаркт миокарда;
- массивная тромбоэмболия легочной артерии и другие тромбоэмболические осложнения;
- артериальный тромбоз;
- острое нарушение мозгового кровообращения.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез;
- высокий риск развития кровотечения;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
- варикознорасширенные вены пищевода;
- беременность (используется только по строгим показаниям).

Побочные эффекты:

- геморрагический синдром;
- артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, отек легких, перикардит, тампонада сердца;
- бронхоспазм, одышка;
- аллергические реакции;
- диспепсия, васкулит, нефрит, полинейропатия.

В клинической практике применяются следующие ЛС из данной фармакологической группы:

Стрептокиназа (Стрептаза) – ферментный белок из культуры различных штаммов гемолитического стрептококка, взаимодействует с плазминогеном и образует комплекс, который катализирует превращение плазминогена в плазмин.

Альтеплаза – тканевой активатор плазминогена (Актилизе) – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (ТАП), является сериновой протеиназой. Активируется при соединении с фибрином и стимулирует превращение плазминогена в плазмин.

Ретеплаза (Рапелизин, Ретаваза) – негликозилированный участок ТАП, Получают по рекомбинантной технологии из культуры кишечной палочки. Катализирует превращение плазминогена в плазмин.

Тенектеплаза (Метилаза) – мутантный тканевой активатор плазминогена (ТАП) с высокоспецифичным действием на фибрин. Не обладает антигенными свойствами и не вызывает аллергических реакций.

Анистреплаза / АПСАК (Эминаза) – анизоилированный активаторный комплекс стрептокиназы и плазминогена. После попадания в системный кровоток АПСАК остается неактивным до соприкосновения с поверхностью тромба, и только в присутствии фибрина происходит активация плазминогена.

Глава 16

Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых для лечения анемий

Железодефицитная анемия – это анемия, обусловленная дефицитом железа в сыровотке крови, костном мозге и депо.

Наиболее широко железодефицитная анемия распространена среди детей, подростков, женщин детородного возраста, пожилых людей.

Железо играет в организме человека важнейшую роль, так как участвует в регуляции обмена веществ, в процессах переноса кислорода, в тканевом дыхании и оказывает огромное влияние на состояние иммунологической резистентности.

Почти все железо, которое содержится в организме человека, входит в состав различных белков и ферментов, а именно в состав гемоглобина, миоглобина, штихромов, каталазы, лактопероксидазы.

Общее содержание железа в организме женщин – 3-4 г., у мужчин – 3-5 г.

Всасывание железа происходит в тонком кишечнике, в сутки в среднем 1-1,5 мг.

Железо содержится в продуктах животного и растительного происхождения: в мясе, печени, почках, легких, сердце, рыбе, яйцах, петрушке, шпинате, горохе, фасоли, хлебе, рисе, кукурузе, кураге, черносливе, изюме, шиповнике, меде, шоколаде.

Усиливают всасывание железа аскорбиновая кислота, алкоголь, фруктоза, сорбит, животные белки.

Тормозят всасывание железа антациды, энтеросорбенты, танины чая, молоко, отруби, жиры, соли кальция и др.

Одной из самых частых причин развития железодефицитной анемии является хроническая кровопотеря. Причиной таких кровопотерь являются заболевания ЖКТ, маточные кровотечения, носовые кровотечения, кровотечения при заболеваниях легких, почек и др.

Повышение потребности в железе наблюдается при:

- беременности, родах, лактации;
- период полового созревания и роста;
- интенсивные занятия спортом;
- В₁₂-дефицитная анемия.

При дефиците железа наблюдается нарушение синтеза гемоглобина и снижение обеспечения крови кислородом. Одновременно страдает активность железосодержащих и железозависимых ферментов.

В клинической картине железодефицитной анемии ведущим синдромом является снижение гемоглобина и количества эритроцитов, недостаточное обеспечение тканей кислородом. Пациенты жалуются на общую слабость, утомляемость, головокружение, шум в ушах, тахикардию, одышку при физической нагрузке, иногда – обмороки.

Результатом хронической железодефицитной анемии является миокардиодистрофия, которая может привести к выраженной недостаточности кровообращения.

Железосодержащие лекарственные средства являются ведущей фармакологической группой в лечении железодефицитной анемии (ЖДА), так как они с помощью только питания восполнить дефицит железа не представляется возможным.

Железосодержащие ЛС применяются как для приема внутрь, так и парентерально.

Показаниями для применения железосодержащих ЛС являются:

- истинный дефицит железа;
- повышенная потребность в железе – беременность, лечение эритропоэтинами.

Показаниями к парентеральному введению железосодержащих ЛС являются:

- патология ЖКТ в сочетании с синдромом мальабсорбции, хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью, энтериты;

- резекция тонкой кишки;
- неспецифический язвенный колит;
- непереносимость железосодержащих ЛС для приема внутрь.

Противопоказания к назначению железосодержащих ЛС:

- гиперчувствительность к железосодержащим ЛС;
- анемия, связанная с дефицитом железа (гемолитическая, мегалобластная);
- заболевания костного мозга;
- избыток железа в организме – гемохроматоз;
- нарушение утилизации железа – свинцовая интоксикация.

Не следует использовать железосодержащие ЛС у пациентов с нормальным балансом железа.

Не рекомендуется вводить эти ЛС парентерально в I триместре беременности, во II и III триместрах их вводят по строгим показаниям.

Для приема внутрь используют различные соли железа:

- сульфаты, содержащие около 20% элементарного железа (сульфат железа обезвоженный содержит его около 30%);

- глюконат железа, содержащий 12% элементарного железа;
- фумарат железа, содержащий около 33% элементарного железа.

Суточная потребность железа составляет 12-20 мг/сут у мужчин и 8-15 мг/сут у женщин.

В ЖКТ всасывается не более 10% поступающего железа. Пища уменьшает всасывание железа, хотя и улучшает его переносимость. Поэтому для улучшения клинического эффекта и всасывания ионов железа некоторые железосодержащие ЛС содержат фолиевую кислоту, цианокобаламин и / или аскорбиновую кислоту.

Нарушают всасывание железосодержащих ЛС одновременно принятые тетрациклины, антациды, энтеросорбенты.

Не следует комбинировать железосодержащие ЛС для приема внутрь и для парентерального введения, так как при этом снижается всасывание железа из ЖКТ.

Железосодержащие ЛС для приема внутрь:

I. Сульфаты

- Актиферрин;
- Актиферрин-композициум – сочетание с фолиевой кислотой и витамином В₁₂;
- Тардиферон – в сочетании с мукопротеозой и аскорбиновой кислотой;
- Гино-тардиферон – в сочетании с мукопротеозой, фолиевой и аскорбиновой кислотой;
- Сорбфер-дурулес – в сочетании с аскорбиновой кислотой;
- Ферроградумент;
- Ферроплекс - в сочетании с аскорбиновой кислотой;
- Ферро-фолгамма – в сочетании с витаминов В₁₂, фолиевой и аскорбиновой кислотой;
- Фенюльс и фефол-вит – кроме аскорбиновой и фолиевой кислоты дополнены витамины группы В и РР.

Из глюконатов используют ЛС Тотема, который кроме ионов железа содержит марганец и медь.

Фумараты представлены следующими ЛС:

- Ферронат;
- Ферретаб-композициум – в сочетании с фолиевой кислотой;
- Хеферол.

На фармацевтическом рынке присутствуют и комплексные железосодержащие ЛС:

- Мальтофер-гидроксид – полимальтозный комплекс железа;
- Мальтофер-фол – мальтофер, дополненный фолиевой кислотой;
- Ферлатум-протеин – сукцинат железа.

Железосодержащие ЛС для перентерального введения:

- Венофер – полинуклеарный комплекс гидроксида железа с сахарозой;
- Спейсферрон – декстран железа (содержит ионы кобальта);
- Феррлсцит-натрий – железоглюкоконатный комплекс;
- Мальтофер-гидроксид – полимальтозный комплекс;
- Феррум-лск – полиизомальтозат железа в сочетании с сахаратом железа.

Венофер, феррлсцит, спейсферрон вводят внутривенно, феррум-лск – внутривенно и внутримышечно, мальтофер – внутримышечно.

Фармакотерапия В₁₂-дефицитной анемии

В₁₂-дефицитная или фолиеводефицитная анемия – это анемия, обусловленная дефицитом витамина В₁₂ (цианокобаламина) и/или фолиевой кислоты, что приводит к нарушению синтеза ДНК, неэффективному эритропоэзу (мегалобластному).

Витамин В₁₂ поступает в организм человека с мясом, печенью, молоком, сыром, яйцами. В желудке образует комплекс с гастромукопротеином (фактором Кастла) и затем всасывается в тонком кишечнике.

Причины дефицита витамина В₁₂:

1. Нарушение синтеза гастромукопротеина (атрофический гастрит, гастрэктомия, рак желудка);
2. Нарушение всасывания в тонком кишечнике (хронический энтерит, синдром мальабсорбции, резекция тонкого кишечника, рак тонкого кишечника);
3. Глистные инвазии, дисбактериоз кишечника;
4. Строгая вегетативная диета;
5. Повышенный расход витамина В₁₂ (беременность, тиреотоксикоз, миеломная болезнь);
6. Снижение запасов витамина В₁₂ (цирроз печени).

Дефицит цианокобаламина приводит к следующим изменениям:

- нарушается образование активной формы фолиевой кислоты – тетрагидрофолиевой, которая необходима для синтеза ДНК, особенно в клетках крови, что приводит к нарушению созревания эритроцитов, они превращаются в мегалобласты и легко разрушаются;

- нарушается рост клеток лейкоцитарного и тромбоцитарного рядов;

- развиваются атрофические явления в слизистой оболочке ЖКТ;

- из-за нарушения метаболизма жирных кислот нарушается синтез миелина, составной части оболочки нервных стволов, что приводит к поражению периферической нервной системы.

Клиническая картина характеризуется общей слабостью, утомляемостью, одышкой при физической нагрузке, иногда – боли в сердце, слабость в мышцах ног, боли в мышцах ног, «ползание мурашек», судороги в ногах. Результатом тяжелого дефицита витамина В₁₂ является миокардиодистрофия с выходом на сердечную недостаточность, а также поражение периферической нервной системы.

Для лечения В₁₂-дефицитной анемии с заместительной целью используются полученные синтетическим путем Цианокобаламин и Гидроксикобаламин (оксикобаламин). Для усиления их лечебного эффекта применяют фолиевую кислоту.

Фармакологические эффекты витамина В₁₂.

1. Ангианемический – цианокобаламин нормализует развитие стволовых клеток эритроцитарного ряда по нормобластному пути за счет восстановления переноса метилсных групп фолатами и возобновления репликации ДНК, необходимой для созревания ядер делящихся клеток. Одновременно цианокобаламин повышает устойчивость мембран эритроцитов к гемолизу.

2. **Нейротропный** – обеспечивает восстановление нормального процесса миелинизации нервных волокон в условиях дефицита витамина В₁₂ или после их токсического поражения.

3. **Липотропный** – цианокобаламин восстанавливает утилизацию продуктов окисления жирных кислот, устраняет липодистрофию клеток паренхиматозных органов, связанную с недостатком в них кобаламинов или избыточным поступлением жира.

4. **Трофический и репарационный** – фолиевая кислота способствует улучшению трофики и регенерации тканей при их повреждении.

Показания к назначению витамина В₁₂:

- хроническая анемия с дефицитом витамина В₁₂;
- миелоз, травмы и воспалительные изменения периферических нервов, диабетическая нейропатия, рассеянный склероз;
- поражения печени (гепатиты, циррозы);
- заболевания желудка и кишечника, при которых нарушено всасывание витамина В₁₂.

Противопоказания к назначению витамина В₁₂:

- эритремия, эритроцитоз;
- синдром гиперкоагуляции;
- гиперчувствительность;
- злокачественные новообразования.

Побочные эффекты витамина В₁₂: головная боль, головокружение, боли в сердце, тахикардия, аллергические реакции.

Применяется цианокобаламин порентерально – внутримышечно и внутривенно. Суточная доза зависит от выраженности анемии.

Фолиевая кислота

Таблетки по 1 мг.

Фолиевая кислота в организме человека превращается в тетрагидрофолиевую кислоту, которая является коферментом многих систем. Она является необходимым веществом для созревания мегалобластов до зрелых эритроцитов. При дефиците фолиевой кислоты кроветворение идет по мегалобластному типу.

Показания к назначению фолиевой кислоты:

- мегалобластная анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты;
- заболевания кишечника, приводящие к дефициту фолиевой кислоты: спру, хронический гастроэнтерит, туберкулез кишечника.

Противопоказания к применению фолиевой кислоты:

- гиперчувствительность;
- тяжелая степень пернициозной анемии.

Побочные эффекты:

- аллергические реакции (бронхоспазм, лихорадка, кожные проявления);
- нарушение вкуса;
- раздражительность, депрессия.

Эффект фолиевой кислоты при совместном приеме могут снижать антациды, анальгетики, антибиотики, цитостатики и другие ЛС.

Глава 17

Современные принципы фармакотерапии хронической венозной недостаточности

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей – синдром, который характеризуется нарушением оттока крови из венозного бассейна нижних конечностей.

Считается, что в основе хронической венозной недостаточности лежит врожденная слабость стенки венозных сосудов как следствие недостаточного синтеза коллагена III типа. Немаловажное значение имеет повышенное гидростатическое давление в ногах у лиц, длительно пребывающих в вертикальном положении или поднимающих тяжести. У женщин прочность венозной стенки во многом зависит от уровня и взаимоотношения эстрогенов и гестагенов.

Клиническая картина хронической венозной недостаточности (ХВН) характеризуется следующими симптомами:

- варикозное расширение поверхностных вен кожи и подкожной клетчатки, крупных подкожных вен (типичный варикоз);
- отек нижних конечностей;
- трофические расстройства – гиперпигментация кожи, язвенные дефекты, преимущественно в нижней трети голени;
- боль, тяжесть в икроножных мышцах, болевые ощущения в варикозных узлах;
- ночные судороги в икроножных мышцах.

Самыми частыми осложнениями ХВН являются **поверхностный тромбофлебит и венозная трофическая язва.**

Основными целями фармакотерапии ХВН являются:

- купирование или уменьшение клинических проявлений ХВН;
- предотвращение возможных осложнений.

В ходе лечения должны решаться следующие задачи:

- повышение тонуса венозной стенки;
- уменьшение или купирование воспалительных процессов в венах и окружающих тканях;
- улучшение реологических свойств крови;
- улучшение лимфооттока;
- предупреждение осложнений;
- улучшение процессов заживления трофических язв.

Для системной патогенетической фармакотерапии ХВН применяются следующие группы ЛС:

- флеботоники и флебопротекторы;
- антиагреганты и периферические вазодилататоры;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- ЛС метаболического действия.

Обязательной фармакологической группой ЛС для лечения ХВН являются **флеботонические ЛС.**

По своему происхождению они делятся на три группы:

- ЛС растительного происхождения;
- синтетические ЛС;
- комбинированные ЛС.

Для лечения хронической венозной недостаточности используют ЛС двух групп:

- А. ЛС с венотонирующим и венопротективным действием:

- растительного происхождения – биофлавоноиды, ЛС из плодов и других частей конского каштана, иглицы шиповатой, экстракт виноградных косточек;
 - синтетические – трибенезид.
- Б. ЛС с венопротектерным действием:
- растительного происхождения – рутин и его производные, ЛС из листьев гинкго двулопастного;
 - синтетические – кальция добезилат.

І. ЛС с вентонизирующим и венопротективным действием.

А. Растительного происхождения

Диосмин (Флебодиа 600)

Таблетки по 600 мг.

Активным компонентом является диосмин, который представляет собой экстракт из растения рода Rutaceae. Флебодиа 600 является полусинтетическим диосминсодержащим ЛС.

Механизм действия:

- вентонизирующее, антиэкссудативное, противовоспалительное действие;
- противоотечный эффект;
- антиагрегантный эффект;
- противосудорожное и обезболивающее действие.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- лимфатическая недостаточность;
- геморрой;
- повышенная проницаемость сосудов.

Противопоказания: гиперчувствительность, лактация.

Побочные эффекты: головная боль, диспепсия, аллергические реакции.

Средний курс лечения – 2 месяца.

Детралекс

Таблетки.

Представляет собой микронизированную очищенную флавоноидную фракцию диосмина (450мг) и гесперидин (50мг).

Механизм действия:

- вентонизирующее и ангиопротекторное действие;
- снижение проницаемости капилляров и улучшение лимфооттока;
- блокада основных медиаторов воспаления с противовоспалительным эффектом;
- антиоксидантный эффект;
- защищает венозные клапаны от разрушения, препятствуя инфильтрации их моноцитами.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- острый и хронический геморрой.

Противопоказания: гиперчувствительность, лактация.

Побочные эффекты: диспепсия, нейро-вегетативные нарушения.

Курс лечения 1-2 месяца.

Эсцин (Аэсцин, Венитан, Вениплант, Эскузан).

Таблетки по 20 мг и 50 мг; водно-спиртовой раствор.

Получают путем переработки семян конского каштана. Содержит флавоноиды и сапонины.

Механизм действия:

- повышает тонус стенки вен;
- уменьшает проницаемость и ломкость капилляров;
- оказывает противовоспалительное и антикоагуляционное действие;
- устраняет венозный застой.

Эффект основан на увеличении содержания простогландина F_{2α}.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- геморрой.

Противопоказания: гиперчувствительность, I триместр беременности, лактация.

Побочные эффекты: аллергические реакции, диспепсия.

Курс лечения – 2 месяца.

Эсфлазин

Таблетки по 25 мг.

Содержит экстракт плодов и листьев каштана конского. Содержит 5 мг сапонина эсцина из плодов и 25 мг флавоноидов из листьев (флавозид).

Флавоноиды улучшают всасывание эсцина.

По фармакологическому действию подобен эскузану.

Курс лечения – от 2 недель до 2-3 месяцев.

Эссавен

Выпускают в капсулах.

Содержит 15 мг эсцина и эссенциальные фосфолипиды.

По механизму действия подобен эсцину.

Противопоказан при беременности, язвенных процессах в ЖКТ.

Курс лечения не более 2 месяцев.

Эндотелон

Таблетки по 150 мг.

Очищенный экстракт виноградных косточек, активными компонентами которого являются процианидоловые олигомеры.

Механизм действия:

- вентонический эффект;
- эндотелийпротективный эффект;
- уменьшает проницаемость и увеличивает резистентность капилляров;
- предотвращает деградацию коллагена и эластина.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- нарушение лимфооттока.

Противопоказания: беременность, лактация, гиперчувствительность

Побочные эффекты: головная боль, аллергические реакции, диспепсия.

Антистакс

Капсулы по 180 мг.

ЛС на основе экстракта красных листьев винограда, активными компонентами являются флавоны и флавоноиды: кверцетин, кемферол, изокверцитин.

Механизм действия:

- снижение проницаемости сосудистой стенки;
- увеличение резистентности и эластичности сосудов;
- противоотечное и противовоспалительное действие.

Показания к применению: хроническая венозная недостаточность.

Противопоказания: беременность, лактация.

Побочные эффекты: практически не выявляются.

Курс лечения – 4-6 недель.

Цикло-3-форт

Капсулы.

ЛС растительного происхождения, которое содержит экстракт иглицы 150 мг, гесперидин 150 мг, аскорбиновая кислота 100 мг.

Механизм действия:

- повышение тонуса вен;
- стимуляция α -адренорецепторов в гладкомышечных клетках;
- снижает проницаемость и усиливает резистентность капилляров;
- оказывает антиагрегантное действие;
- обладает противоотечным и противовоспалительным действием.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- лимфатическая недостаточность;
- геморрой.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам ЛС

Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции.

Курс лечения – 4-5 недель.

Б. Синтетические ЛС.

Трибенозид

Капсулы по 400 мг.

Полусинтетическое ЛС, содержащее глюкофуранозид.

Механизм действия:

- уменьшает проницаемость капилляров;
- повышает тонус вен;
- обладает противовоспалительной и антиаллергической активностью;
- оказывает противоотечный синдром.

Показания к применению: хроническая венозная недостаточность.

Противопоказания:

- первый триместр беременности;
- лактация;
- заболевания почек.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Курс лечения – 1,5-2 месяца.

II. ЛС с венопротекторным действием.

А. Растительного происхождения.

Рутозид (Венорутон).

Таблетки по 500 мг; капсулы – по 300 мг.

Синтетическое ЛС из класса рутозидов.

Механизм действия:

- повышение тонуса вен;
- ангиопротекция;
- нормализация проницаемости капилляров и уменьшение отечности;
- антиагрегантный и противовоспалительный эффекты;
- замедляет развитие диабетической ангиопатии.

Противопоказания к применению:

- первый триместр беременности;
- повышенная чувствительность к рутозидам.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- диабетическая ангиопатия.

Побочные эффекты: аллергические реакции, диспепсия, головная боль.

Курс лечения - 2 месяца.

Троксерутин (Троксевазин)

Капсулы по 300 мг.

Полусинтетическое производное рутина.

Механизм действия:

- повышение тонуса гладких мышц вен;
- блокада венодилатирующего эффекта гистамина, ацетилхолина, брадикинина;
- уменьшение проницаемости и ломкости капилляров;
- противоотечное, антиагрегантное, гемостатическое и противовоспалительное дей-

ствие.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- диабетическая ангиопатия;
- геморрой.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность;
- заболевания ЖКТ;
- первый триместр беременности.

Побочные эффекты: головная боль, кожные сыпи, раздражение слизистых оболочек.

чек.

Курс лечения 1 месяца.

Гинкор-Форт

Капсулы.

Комбинированное ЛС, в состав которого входят: троксерутин 300 мг, экстракт Ginkgobiloba 14 мг, гептаминола хлорид 300 мг.

Фармакологический эффект обусловлен действием составляющих компонентов.

Троксерутин – протектор венозной стенки с противовоспалительной и антиэкссудативной активностью.

Экстракт гинкго двудольного оказывает антиоксидантный эффект, подавляет медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лейкотриены) и образование свободных радикалов.

Гептаминола хлорид предотвращает ортостатическую гипотензию.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- геморрой.

Противопоказания:

- гипотиреоз;
- прием ингибиторов MAO.

Побочные эффекты: не описаны.

Курс лечения – 4-5 недель.

Мадекассол

Таблетки.

ЛС растительного происхождения – экстракт растения Centella asiatica.

Механизм действия:

- стимуляция биосинтеза коллагена;

- улучшение трофики тканей;
- повышение пластичности сосудистой стенки.

Показания к применению: хроническая венозная недостаточность.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам ЛС.

Курс лечения – 4-5 недель.

Анавенол

Выпускается в капсулах, драже.

Это комбинированное ЛС, которое содержит 1,5 мг дигидроэргокристина и 30 мг рутозида.

Оказывает противоотечное, вентонизирующее и артериолоспастическое действие, снижает проницаемость и хрупкость капилляров.

Противопоказания к применению:

- беременность, лактация;
- склонность к кровотечениям.

Курс лечения 2-3 месяца.

Б. Синтетического происхождения.

Добезилат калия (Доксиум, Доксилек)

Таблетки по 250 и 500 мг; капсулы по 500 мг.

Синтетическое лекарственное средство.

Механизм действия:

- увеличение резистентности капилляров;
- уменьшение проницаемости сосудистой стенки;
- антиагрегантный и противоотечный эффект.

Показания к применению:

- хроническая венозная недостаточность;
- геморрой;
- атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Противопоказания:

- первый триместр беременности;
- геморрагический синдром.

Побочные эффекты: аллергические реакции, диспепсия, головная боль, головокружение.

Курс лечения – 4-6 месяцев.

Важное место в комплексном лечении ХВН играет местное применение ЛС.

К этой группе относятся:

- мази и гели на основе веноактивных ЛС;
- мази и гели на основе нестероидных противовоспалительных лекарств;
- мази и гели на основе гепарина;
- мази и гели, содержащие комбинацию ЛС.

Однако данная фармакотерапия носит вспомогательный характер.

Глава 18

Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых в лечении заболеваний щитовидной железы и надпочечников

Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых в лечении заболеваний щитовидной железы

Щитовидная железа у здорового человека вырабатывает такие гормоны как тироксин (T_4 ; тетраiodтиронин), трийодтиронин (T_3) и кальцитонин.

Тироксин рассматривается как прогормон биологически активного гормона трийодтиронина. В сутки вырабатывается около 80-100 мкг тироксина.

Трийодтиронин является биологически активным гормоном, за сутки его образуется около 20-30 мкг.

Кальцитонин вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы, обладает способностью снижать уровень кальция в крови путем включения его в костную кань.

К физиологическим эффектам тиреоидных гормонов относятся:

- повышение потребления тканями кислорода, продукции тепла;
- стимуляция синтеза белка;
- стимуляция углеводного обмена – всасывание глюкозы в кишечнике, глюконеогенез, гликогенолиз;
- стимуляция липолиза;
- стимуляция роста и созревание костей;
- стимуляция всасывания витамина B_{12} и гемопоэз;
- обеспечение нормального развития ЦНС и половых желез.

Среди заболеваний щитовидной железы в клинике внутренних болезней наиболее часто встречаются гиперфункция щитовидной железы – диффузный токсический зоб и гипофункция щитовидной железы – гипотиреоз.

В настоящее время диффузный токсический зоб рассматривается как наследственное аутоиммунное заболевание, которое передается многофакторным путем.

Факторами, провоцирующими развитие диффузного токсического зоба, являются:

- психические травмы;
- инфекционно-воспалительные заболевания;
- черепно-мозговые травмы;
- заболевания носоглотки.

Диффузный токсический зоб характеризуется повышением выработки гормонов щитовидной железы.

Клиническая картина диффузного токсического зоба характеризуется следующими симптомами:

- повышенная психическая возбудимость, раздражительность, суетливость;
- постоянное сердцебиение, перебои в работе сердца;
- диффузная потливость, плохая переносимость повышенной температуры окружающей среды;
- прогрессирующее похудание даже при хорошем аппетите;
- экзофтальм – увеличение глазной щели;
- нарушение половой функции.

Тяжелыми осложнениями диффузного токсического зоба являются тиреотоксическое сердце (выраженная сердечная недостаточность, устойчивая к терапии), тиреотоксический криз и тиреотоксическая кома. Все эти осложнения приводят к гибели пациента.

Фармакотерапия диффузного токсического зоба заключается в использовании антитиреоидных лекарственных средств, или тиреостатиков. Это группа лекарственных средств, обладающих способностью угнетать синтез тиреоидных гормонов (T_3 , T_4) при синдроме эндогенного тиреотоксикоза.

Антитиреоидные лекарственные средства классифицируют по механизму действия. В настоящее время выделяют 4 группы:

- ЛС, нарушающие транспорт йода внутрь фолликулов – перхлорат калия;
- ЛС, нарушающие синтез тиреоидных гормонов – тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил;
- ЛС, ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов – йодиды, карбонат лития;
- ЛС, разрушающие фолликулы щитовидной железы – радиоактивный йод.

В клинической практике ведущими являются тиамазол, пропилтиоурацил, в редких случаях – радиоактивный йод.

Тиамазол (Мерказолил, Метизол, Тирозол)

Таблетки по 5 мг.

Фармакодинамика. Тиамазол блокирует фермент пероксидазу и в результате угнетает процесс йодирования тиронина и снижает выработку тироксина (T_4). Одновременно ускоряется выведение йода из щитовидной железы, повышается синтез и высвобождение тиреотропного гормона, что приводит к некоторому увеличению щитовидной железы.

Однако тиамазол не способен инактивировать уже имеющийся в организме избыток тиреоидных гормонов, а также неэффективен при экзогенном тиреотоксикозе.

Фармакокинетика. Хорошо и быстро всасывается из ЖКТ. Метаболизируется в печени. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Накапливается в ткани щитовидной железы, что обеспечивает сохранение действия после отмены ЛС на некоторое время.

Показания к применению:

- тиреотоксикоз;
- подготовка к оперативному лечению или лечению радиоактивным йодом.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность;
- лейкопения, гранулоцитопения;
- гепатит;
- беременность, период лактации.

Побочные эффекты:

- гипотиреоз, струмогенный эффект;
 - тошнота, рвота, токсический гепатит;
 - лейкопения, агранулоцитоз;
 - головная боль, лихорадка, боли в суставах и мышцах;
 - аллергические реакции.
- β -адреноблокаторы, амиодарон усиливают действие тиамазола.

Пропилтиоурацил (Пропилцил)

Таблетки по 50 мг.

Фармакодинамика, фармакокинетика пропилтиоурацила, как и показания и противопоказания к его применению подобны тиамазолу.

Побочные эффекты:

- увеличение щитовидной железы;
- диспепсия, нарушение функции печени;
- лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолиз, нарушение эритропоэза;
- васкулит, волчаночно-подобный синдром, отеки, боли в суставах и мышцах;
- аллергические реакции.

Гипотиреоз – гетерогенный синдром, характеризующийся снижением или полным выпадением функции щитовидной железы и изменениями функции различных органов и систем, обусловленный недостаточным содержанием в организме тиреоидных гормонов.

По происхождения гипотиреоз подразделяется на следующие виды:

- врожденный (генетически обусловленный);
- приобретенный: послеоперационный, после лечения радиоактивным йодом, эндемический, лекарственный, поствоспалительный (тиреоидиты);
- вторичный (при поражении гипофиза);
- третичный (поражение гипоталамуса).

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению метаболизма (замедление синтеза и распада), накоплению в тканях гликопротеина муцина, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, которые обладают способностью задерживать воду и вызывают слизистый отек тканей и органов, способствуют развитию гидроторакса и гидроперикарда. Кроме этого, отмечается нарушение обмена липидов, углеводов, витаминов, основного обмена.

Клиническая картина гипотиреоза характеризуется прогрессирующей общей и мышечной слабостью; постоянной зябкостью; сонливостью; увеличением массы тела; отечностью лица, рук, всего тела; запорами; замедлением речи; сухостью кожи; выпадением волос; снижением слуха; изменением половых функций.

При отсутствии должной коррекции уровня тиреоидных гормонов развивается тяжелая степень гипотиреоза – микседема, что приводит к развитию гипотиреоидной комы и смерти пациента.

Основой фармакотерапии гипотиреоза любого происхождения является заместительная терапия тиреоидными гормонами и содержащими их лекарственными средствами.

Фармакокинетика тиреоидных гормонов. Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в ЖКТ. Однако следует сказать, что абсорбция может повышаться при голодании и значительно снижаться при смешивании с пищей. Многие продукты питания, особенно пищевые волокна, препятствуют полноценному всасыванию T_3 и T_4 . Поэтому суточную дозу ЛС рекомендуется принимать однократно утром натощак. С возрастом абсорбция также снижается.

Показанию к применению ЛС, содержащих гормоны щитовидной железы:

- заместительная гормональная терапия при всех видах гипотиреоза;
- диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб;
- гипертиреоз (после достижения эутиреоидного состояния);
- супрессивная терапия после хирургического лечения рака щитовидной железы или лечения радиоактивным йодом.

Противопоказания к применению ЛС, содержащих гормоны щитовидной железы:

- некупированный гипотиреоз;
- острый инфаркт миокарда, миокардит;
- нарушения ритма сердца;
- нежелательная артериальная гипертензия;
- пациенты старше 65 лет.

Основными лекарственными средствами для фармакотерапии гипотиреоза используют левотироксин натрия, лиотиронин и комбинированные ЛС.

Левотироксин натрия (L-Тироксин, Эутирокс)

Таблетки 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг.

Представляет собой синтетический гормон тироксин (T_4), который в организме превращается в физиологически активный трийодтиронин (T_3). Эффект действия отмечается через 3-5 суток.

Фармацевтической промышленностью выпускается комбинированное ЛС **Йодтирокс**, которое представлено комбинацией левотироксина натрия (100 мкг) и калия йодида (130,8 мкг).

Используется для восполнения дефицита гормонов щитовидной железы и йода.

Лиотиронин (Трийодтиронин)

Таблетки по 50 мкг.

Является синтетическим L-трийодтиронином (Т₃). Это активное ЛС, действие которого начинается через несколько часов после приема внутрь. Максимальный эффект развивается через 2-3 дня. Используется для получения более быстрого лечебного эффекта, так как трийодтиронин в 3-5 раз активнее тироксина.

В эндокринологической практике часто используется комбинация ЛС, содержащих гормоны щитовидной железы.

К ним относятся:

Тиреокмб – содержащий левотироксин натрия 70 мкг, лиотиронин 10 мкг, калия йодид 150 мкг, а также **Тиреотом** – левотироксин натрия 40 мкг и лиотиронин 10 мкг.

Для профилактики заболеваний щитовидной железы, особенно в местностях, эндемических по зобу, используют йодсодержащие ЛС, в частности калия йодид.

Йодсодержащие ЛС нормализуют синтез предшественников гормонов щитовидной железы, обеспечивая йодирование тирозина.

Калия йодид (Антиструмин, Йод Баланс, Йодомарин)

Таблетки по 100, 200, 1000 мкг калия йодида.

Показания к применению:

- профилактика зоба при дефиците йода и рецидива зоба после хирургического лечения;

- лечение зоба, обусловленного дефицитом йода;
- угроза попадания в организм радиоактивного йода.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность;
- гипертиреоз;
- доброкачественные опухоли щитовидной железы.

Побочные эффекты:

- йодизм;
- гипертиреоз;
- аллергические реакции.

Фармакотерапия хронической надпочечниковой недостаточности

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона) – недостаточность или полное прекращение функции коры надпочечников вследствие первичного их поражения патологическим процессом.

Хроническую недостаточность коры надпочечников вызывают следующие причины:

1. первичная идиопатическая атрофия коры надпочечников (преимущественно иммунной природы);
2. туберкулезное поражение надпочечников;
3. метастазы злокачественных опухолей;
4. оперативное удаление надпочечников;
5. длительная терапия глюкокортикоидов.

Клиническая картина болезни Аддисона появляется тогда, когда разрушено около 95% коры надпочечников. Пациенты жалуются на слабость, усталость, снижение аппетита, пристрастие к соленой пище, похудание, тошноту, рвоту, боли в животе, явления диареи, головокружение.

При осмотре – похудание, атрофия мышц, пигментация кожи, артериальная гипотензия; лабораторно – гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия, гипогликемия.

В клинической картине может преобладать недостаток выработки глюкокортикоидов или минералокортикоидов, недостаточность последних проявляется чаще и более выражена.

Наиболее тяжелым осложнением надпочечниковой недостаточности является надпочечниковый криз, который как квинтэссенция недостаточности коры надпочечников и может привести к смертельному исходу.

Кора надпочечников вырабатывает гормоны, которые оказывают активное влияние на жизнедеятельность организма. Это глюкокортикоиды и минералокортикоиды, которые синтезируются в разных зонах коры.

К природным глюкокортикоидным гормонам относятся кортизол, кортизон, кортикостерон. Важнейшим и наиболее активным является кортизол. Основная физиологическая роль глюкокортикоидов заключается в активном участии в обмене углеводов, жиров, белков. Они участвуют в минеральном обмене, оказывают влияние на костную ткань, сердечно-сосудистую систему, систему кроветворения, иммунную систему, а также подавляют воспаление.

Регуляция секреции глюкокортикоидных гормонов осуществляется двумя механизмами: гипоталамо-гипофизарным и механизмом обратной связи.

Основным направлением фармакотерапии хронической надпочечниковой недостаточности является заместительная терапия глюко- и минералокортикоидными лекарственными средствами. Наиболее эффективным следует считать гидрокортизон и кортизон, так как они обладают глюкокортикоидным, и минералокортикоидным эффектом.

По длительности биологического эффекта глюкокортикоиды подразделяют на:

1. глюкокортикоиды короткого действия – кортизон, гидрокортизон;
2. средней продолжительности действия – преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон;
3. длительного действия – дексаметазон, бетаметазон.

Триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон в составе молекулы содержат атом фтора (фторированные глюкокортикоиды).

Гидрокортизон (Кортеф, Солу-кортеф) – суспензия для инъекций в дозе 125 мг в ампуле по 5 мл; флаконы по 10 мл; таблетки по 5, 10 и 20 мг. Парентеральное введение применяется при острых, угрожающих жизни ситуациях; в таблетированной форме – для заместительной терапии в амбулаторной практике.

Преднизолон (Медопред, преднизол) – таблетки по 5 мг и раствор для парентерального введения (преднизолон ацетат) 30 мг в ампуле 1 мл; 25 мг в ампуле 1 мл.

Метилпреднизолон (Депо-медрол, Медрол, Метипред, Солу-медрол) – таблетки по 4, 16 и 32 мг; суспензия для инъекций по 40 мг в 1 мл; порошок для инъекций – 125, 250 и 500 мг во флаконе.

Триамцинолон (Кенакорт, Кеналог, Берликорт, Полькортолон) – таблетки 2, 4 и 8 мг; суспензия для инъекций – 40 мг в 1 мл.

Бетаметазон (Дипроспан, Флостерон, Целестон) – таблетки по 0,5 мг; раствор для инъекций 2, 4 и 5 мг в 1 мл.

Дексаметазон (Дексазон, Дексона) – таблетки по 0,5 мг; раствор для инъекций 4 мг в 1 мл, ампулы по 1 и 2 мл.

Перечисленные лекарственные средства обладают более выраженным глюкокортикоидным и слабым минералокортикоидным действием.

Природные минералокортикоидные гормоны представлены альдостероном, дезо-скинкортикостероном и их метаболитами. Наиболее активным является альдостерон. Он обладает следующими эффектами: влияние на минеральный и водный обмен, уровень АД, а также стимулирует воспаление.

Продукция альдостерона регулируется следующими факторами: активностью РААС, концентрацией в крови ионов натрия и калия, уровнем кортикотропина в крови.

Заместительная терапия хронической недостаточности надпочечников подразумевает обязательное комбинированное назначение глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Современная заместительная терапия минералокортикоидами подразумевает использование только одного лекарственного средства 9 α -фторкортизола (флудрокортизона).

Флудрокортизон (Кортинефф) – таблетки по 0,1 мг.

Синтетический кортикостероид с выраженными минералокортикоидными свойствами. Корректирует реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды, обладает противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. После длительного применения лекарственное средство отменяют медленно. Абсорбция быстрая, полная. Связь с белками – 42%. Легко проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени. Выводится почками в виде метаболитов. Незначительное количество проникает в грудное молоко.

Показания к применению:

Хроническая надпочечниковая недостаточность.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность;
- туберкуле;
- активные инфекционные заболевания;
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- у беременных по жизненным показаниям;
- кормление грудью.

Побочные эффекты:

- артериальная гипертензия;
- отечный синдром;
- повышение внутричерепного и внутриглазного давления;
- остеопороз;
- гипокалиемия;
- диспепсия;
- аллергические реакции.

Флудрокортизон усиливает действие сердечных гликозидов. Комбинация с НПВС повышает риск развития осложнений со стороны ЖКТ.

Глава 19

Клиническая фармакология сахароснижающих лекарственных средств

Эндокринная система состоит из желез, которые имеют специализированные группы (кластеры) клеток и гормонов, химических транзиттеров, секретируемых железами в ответ на стимуляцию. Вместе с ЦНС, эндокринная система регулирует и поддерживает активность метаболизма и гомеостаз (постоянство внутренней среды организма человека). Группы ЛС, которые используются для лечения расстройств эндокринной системы, включают природные гормоны и их синтетические аналоги, гормоноподобные средства, ЛС которые активируют или подавляют гормональную секрецию. Важное значение в организме человека имеет гормон инсулин, который вырабатывается β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. При недостатке инсулина в организме человека или снижении чувствительности периферических тканей к инсулину развивается сахарный диабет.

В настоящее время существует большой выбор лекарственных средств инсулина с различными фармакокинетическими характеристиками и пероральных сахароснижающих ЛС с разными механизмами действия. Это позволяет проводить индивидуальную коррекцию обменных процессов при любом типе сахарного диабета.

Инсулин – анаболический гормон, влияющий на ассимиляцию углеводов, белков. Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей, включающих 51 аминокислотный остаток. А-цепь содержит 21 аминокислоту, В-цепь – 30 аминокислот. А и В цепи соединены двумя дисульфидными мостиками, третий дисульфидный мостик формирует третичную структуру цепи А. Инсулин метаболизируется практически во всех тканях организма, но основной метаболизм осуществляется в печени, почках, поджелудочной железе и плаценте. Основной фермент разрушающий инсулин – глутатион-инсулин-трансгидрогеназа. Период полураспада инсулина – около 5 минут.

Механизм действия.

Инсулин стимулирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны, в результате чего клетки получают субстрат для энергетического метаболизма и синтеза гликогена (энергетические запасы). Инсулин подавляет действие гормонов гипофиза, активацию надпочечников. Под воздействием инсулина происходит синтез белков и жирных кислот.

В условиях дефицита инсулина или низкой чувствительности рецепторов тканей к инсулину блокируется поступление глюкозы в мышцы и жировую ткань, снижается уровень глюкозы в клетках, ткани испытывают «энергетический голод». Включаются компенсаторные механизмы (контринсулярные гормоны), приводящие к увеличению глюкозы в крови, которая не может проникнуть в клетки тканей и включается в процесс образования энергии (энергетический дефицит или «голод среди изобилия»). Для обеспечения клеток энергией, с помощью контринсулярных гормонов (соматотропин, глюкагон, кортизол, катехоламины, кортикотропин), включается другой путь получения энергии. Активируется липолиз, жиры расщепляются до свободных жирных кислот (СЖК), которые становятся источником энергии для мышц.

Из СЖК также образуются кетоновые тела, которые становятся источником энергии для головного мозга.

Классификация группы инсулина.

Существуют четыре генерации инсулинов:

- ЛС первого поколения – ЛС животного происхождения (из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота) содержат примеси (проинсулин, глюкагон, соматостатин, полипептиды) до 20%;
- ЛС второго поколения (монопиковые, содержание примесей составляет до 0,5%);
- ЛС третьего поколения (монокомпонентные – полностью очищенные);

- ЛС четвертого поколения – инсулин человека, полученный генноинженерным или полусинтетическим способом.

Различия в структуре между инсулинами различных млекопитающих обусловлены всего несколькими аминокислотами. Бычий инсулин отличается от человеческого инсулина тремя аминокислотами (чаще возникают аллергические реакции), свиной инсулин – одной аминокислотой. Человеческий инсулин получают двумя способами – полусинтетическим (замена аминокислоты в свином инсулине) и биосинтетическим (генно-инженерные технологии).

По длительности действия (Таблица 75) различают инсулины ультракороткого (ИУД) и короткого действия (ИКД), инсулины средней продолжительности действия (ИСД) и инсулины длительного действия (ИДД).

Таблица 75 – Длительность действия лекарственных средств инсулина

Вид инсулина	Начало действия	Пик действия, часы	Длительность действия, часы
инсулины ультракороткого (ИУД) и короткого действия (ИКД)			
инсулин аспарт	10-20 мин	1-3	3-5
инсулин глулизин	10-20 мин	0,5-1,5	3-5
инсулин лизпро	10-20 мин	0,5-1,5	3-5
инсулин растворимый	30-45 мин	1-4	5-8
инсулины средней продолжительности действия (ИСД)			
инсулин-изофан	1-2 ч	4-12	10-24
инсулины длительного действия (ИДД)			
инсулина-цинк кристаллического суспензия	4-6 ч	16-18	20-36
инсулин гларгин	1-4 ч	5-24 «плато»	18-24
инсулин детемир	2-4 ч	3-14 «плато»	14-24

Дозирование осуществляется индивидуально с учётом суточного профиля гликемии и глюкозурии.

Цель оптимального подбора ЛС для инсулинотерапии – достижение максимальной компенсации не только углеводного обмена, но и других нарушений метаболизма. Дозу инсулина корректируют при изменении режима питания, повышении физической нагрузки, хирургических операциях, выраженном нарушении функции почек, беременности, лактации.

Показания к назначению:

- Сахарный диабет 1-го типа.
- Состояние прекомы или комы, осложнившее течение сахарного диабета (кетоацидотическая, лактатацидемическая, гиперомолярная).
- Ювенильный сахарный диабет.
- СД 2-го типа, резистентный к пероральным сахароснижающим средствам.
- При наличии противопоказаний к пероральным сахароснижающим средствам.
- Беременность, лактация.
- Тяжёлые интеркуррентные сопутствующие заболевания.
- Оперативные вмешательства.

Побочные реакции:

- Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока (после купирования анафилактического шока – смена инсулина).

- Гипогликемия (немедленно купировать приемом легко усвояемых углеводов, 60-80 мл 40% глюкозы).
- Липодистрофия (в этот участок вводится высокоочищенный человеческий или свиной инсулин).

Взаимодействие.

Усиливают гипогликемический эффект инсулина:

- Неселективные β -адреноблокаторы;
- Ингибиторы АПФ;
- НПВС;

Снижают гипогликемический эффект инсулина:

- ГКС;
- Пероральные контрацептивы;
- Тиазидовые диуретики;
- Гормоны щитовидной железы.

Предложены новые инсулины. В основном переходят на человеческий генноинженерный инсулин. Пятилетнее наблюдение за применением инсулина гларгин (лантус) доказало его безопасность. Введение один раз в сутки на фоне применения производных сульфанилмочевины является простым и эффективным путем быстрого и стабильного лечения СД 2 типа.

Пероральные сахароснижающие лекарственные средства.

Применяются для лечения сахарного диабета 2 типа (инсулиннезависимого), который не компенсируется диетическим питанием.

Классификация пероральных сахароснижающих ЛС.

1. ЛС повышающие секрецию инсулина (секретагоги - secretagogues):

- производные сульфанилмочевины (толбутамид, глибенкламид, гликвидон, хлорпропамид, глипизид, гликлазид, глимепирид);
- меглитиниды (натеглинид, репаглинид).

2. ЛС, преимущественно повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры):

- бигуаниды (метформин);
- тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон).

3. ЛС, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике (гликомодуляторы):

- ингибиторы α -глюкозидаз (акарбоза, меглитол).

4. ЛС, корректирующие «поступление глюкозы» с учетом гликемического контроля (инкретины):

- агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1; эксенатид, лираглутид).
- ингибиторы дипептидил-пептидазы-IV (DPP-4; ситаглиптин, видаглиптин).

Производные сульфанилмочевины.

- Повышают чувствительность рецепторов тканей к инсулину;
- Увеличивают секрецию инсулина из β -клеток поджелудочной железы при повышении концентрации глюкозы в крови;
- Усиливают поглощение глюкозы клетками ткани и печени;
- Тормозят липолиз в жировой ткани и глюконеогенез в печени;
- Ингибируют секрецию глюкагона.

Первая генерация: толбутамид, карбутамид, толазамид;

Вторая генерация (после 1968 г.): глибенкламид, гликвидон, хлорпропамид, глипизид, гликлазид (высокая фармакологическая активность, низкая токсичность, ангиопротективное действие, снижают холестерин крови и агрегацию тромбоцитов).

Третья генерация: глимепирид (модулирует физиологический процесс выброса инсулина в кровь).

Характеристика производных сульфаниламочевины представлена в Таблице 76. Чем больше длительность действия, тем меньше опасности длительного снижения уровня глюкозы в крови. Учитывая длительность действия, производные сульфаниламочевины принимают от 1 до 3 раз в сутки за 30-60 минут до еды.

Перевод пациентов, получавших инсулин на производные сульфаниламочевины возможен, когда глюкоза натощак составляет менее 11 ммоль/л. Начинают с максимальных доз с постепенным снижением до поддерживающих на фоне компенсации СД. Устойчивость клинического эффекта наступает в среднем к 5-7 дню терапии, реже к 14 дню. Снижение дозы следует начинать с вечернего приёма.

Глимепирид (Аморил) единственный представитель производных сульфаниламочевины 3-го поколения (2009 г). Терапия им обеспечивает управляемую гликемию, инсулина секретируется столько, сколько необходимо для достижения и поддержания нормального уровня глюкозы крови.

Профилактика резистентности к производным сульфаниламочевины.

Периодическая смена ЛС или назначение инсулина короткими курсами (у пациентов СД 2 типа повышает специфичность связывания инсулина с тканевыми рецепторами, усиливает эффект эндогенного инсулина и восстанавливает чувствительность к производным сульфаниламочевины).

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа, который не компенсируется строгой диетой;
- Комбинация с инсулином при обоих типах сахарного диабета (глипизид используют при СД 1 типа длительностью не более 5 лет).

Таблица 76 – Характеристика производных сульфаниламочевины

МНН	Максимальная суточная доза, г	Частота приёма	T50, часы	Начало эффекта	Длительность действия, часы	Метаболизм	Примечание
Толбутамид	1,5	2-3	5-6	1 час	6-12	печень	применяют при сопутствующей ХПН
Глибенкламид «золотой стандарт»	0,015	1-2	3-5	1,5 час	18-24	печень 50% почки 50%	при клиренсе креатинина <30 дозу снижают
Глипизид	0,045	1-2	3-7	от 30 минут	16-24	почки 88% ЖКТ 12%	при ХПН дозу снижают
Гликовидон	0,120	2-3	3-4	60-90 минут	8-18	почки 5% ЖКТ 95%	действие усиливает физическая нагрузка

Абсолютные противопоказания к монотерапии производными сульфаниламочевины

- СД 1 типа;
- Тяжелые формы СД;
- Состояние прекомы и комы;
- Почечная и печеночная недостаточность;
- Лейкопения, тромбоцитопения;
- Предоперационная подготовка;
- Детский возраст;
- Беременность.

Относительные противопоказания к монотерапии производными сульфаниламочевины

- Интеркуррентные заболевания;
- Поздние осложнения СД.

Побочные реакции:

- Аллергические кожные реакции: дерматит, крапивница;
- Нарушение функции печени: быстропроходящая холестатическая желтуха (после приема толбутамида);
 - Диспептический синдром: анорексия, гиперсаливация, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея;
 - Поражение костного мозга: агранулоцитоз (редко), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
 - Нарушение синтеза гормонов и увеличение объема щитовидной железы;
 - Гипогликемические состояния: при передозировке ЛС, недостаточном содержании углеводов в пище, прием алкоголя и лекарств, потенцирующих действие производных сульфонилмочевины (гипогликемическая кома встречается крайне редко).

Взаимодействие.

Усиливают сахароснижающий эффект: салицилаты, бутадиион, противотуберкулезные ЛС, левомицетин, тетрациклиновые антибиотики, циклофосфамид, β -адреноблокаторы.

Ослабляют сахароснижающий эффект: пероральные контрацептивы, аминазин, симпатомиметики, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, никотиновая кислота.

У некоторых пациентов, получающих ЛС производных сульфонилмочевины, при приеме алкоголя может развиваться антабус-алкогольная реакция.

Меглитиниды (глиниды).

Новый класс сахароснижающих ЛС: репаглинид (Прандикс, Глюконом, Новонорм), натеглинид (Старлекс), меглитинид. Наиболее широко используется репаглинид.

Особенности глинидов по сравнению с пероральными ЛС производных сульфаниламочевины:

- на β -клетки инсулярного аппарата поджелудочной железы начинает действовать при уровне глюкозы в крови > 5 ммоль/л;
- эффективность выше;
- быстрое действие (5-10 минут), $C_{max} = 40-60$ мин, подавляют постпрандиальную гликемию;
- более медленное истощение β -клеток;
- более 90% метаболитов выводится с желчью, можно использовать при почечной недостаточности.

Механизм действия.

Репаглинид – стимулирует высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы. Репаглинид быстро снижает содержание глюкозы в крови. Действует на специфические АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах β -клеток, вызывая деполаризацию кальциевых каналов с одновременным увеличением поступлением кальция, что стимулирует высвобождение инсулина и уменьшает выход глюкозы из печени. ЛС эффективно в виде монотерапии или в комбинации со стандартными сахароснижающими ЛС. В период между приемами пищи не отмечено повышения секреции инсулина. ЛС стимулирует β -клетки при уровне глюкозы 5 ммоль/л. Несколько эффективнее других ЛС и его действие наступает быстро.

Репаглинид быстро всасывается из ЖКТ, начало действия в течение 30 минут после приема, метаболизируется в печени, неактивные метаболиты выводятся с мочой (8%) и желчью (90%). Т-50 около 1 часа. Показан при СД 2-го типа. Разовая доза увеличивается до 4 мг, суточная составляет 16 мг.

Режим дозирования: по 0,5 мг перед едой 3 раза в сутки. Увеличение дозы производится через 1-2 недели после начала лечения, ориентируясь на уровень глюкозы в

крови. Доза может увеличиваться до 4-16 мг/сутки. Эффект выше при небольшой давности заболевания. Можно комбинировать с метформинном и пролонгированным инсулином при сохранении гипергликемии на фоне приема репаглинида.

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа (монотерапия или в комбинации с метформинном).

Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- сахарный диабет 1 типа,
- кетоацидоз,
- выраженное нарушение функции печени и почек,
- беременность,
- кормление грудью.

Побочные эффекты:

- гипогликемия,
- нарушение остроты зрения,
- диспептические реакции (диарея, тошнота, рвота, запоры),
- аллергические реакции.

Взаимодействие.

Усиление гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении неселективных бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, салицилатов, НПВС, октреотида, анаболических стероидов, этанола.

Уменьшение гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении гормональных контрацептивов для приема внутрь, тиазидных диуретиков, ГКС, тиреоидных гормонов, симпатомиметиков (при назначении или отмене этих ЛС необходимо тщательно контролировать состояние углеводного обмена).

Бигуаниды - относят к производным гуанина.

Делятся на две подгруппы:

- Диметилбигуаниды (метформин)
- Бутилбигуаниды (бутформин)

Механизм действия:

1. Бигуаниды увеличивают поглощение глюкозы мышечными клетками за счёт активации анаэробного гликолиза (расщепление глюкозы без участия кислорода с освобождением энергии и образованием молочной кислоты).

2. Под влиянием бигуанидов возрастает образование молочной и пировиноградной кислот в крови. Эти метаболиты уменьшают глюконеогенез (образование глюкозы и гликогена из молочной кислоты), гликогенолиз в печени (гидролиз гликогена до глюкозы), замедляют всасывание глюкозы в тонком кишечнике.

3. Бигуаниды тормозят липогенез и уменьшают содержание ТГ, ЛПНП, ЛПОНП в плазме крови, что способствует нормализации жирового обмена.

4. Бигуаниды обладают умеренным аноректическим действием, что способствует нормализации массы тела у пациентов при ожирении.

5. Бигуаниды антивируют фибринолиз и снижают риск тромбозмембральных осложнений у пациентов диабетом.

Бигуаниды эффективны только тогда, когда у пациента синтезируется собственный инсулин или когда он поступит извне.

Известно, что достижения компенсации СД 2 типа невозможно без нормализации тощаковой и базальной гликемии. На 2009 год метморфин (Глюкофаж) является единственным ЛС снижающим продукцию глюкозы печенью, кроме этого (в дополнение к вышесказанному) улучшает функцию эндотелия, уменьшает выраженность оксидативного стресса. Очень важно, что метморфин снижает инсулинрезистентность (ИР). Недавно появились сообщения, что использование Гальвус (видаглиттин; группа инкретинов) + метморфин в лечении СД 2 типа дает лучшие результаты снижения гликемии без

увеличения массы тела, минимизирует риски гипергликемии и сердечно-сосудистых заболеваний (подробнее о видаглитгине смотри ниже).

Показания к применению:

- Монотерапия при легкой форме СД 2 типа.
- Бигуаниды + ЛС сульфонилмочевины при среднетяжелой форме СД 2 типа или у пациентов с повышенной массой тела.
- Бигуаниды + инсулин иногда применяют при СД 1 типа (уменьшают потребность в инсулине и нормализуют массу тела).

В США метформин (Глюкофаж) разрешен к использованию в педиатрической практике (у детей старше 10 лет).

Режим дозирования:

Бигуаниды принимают во время еды или после еды, 2-3 раза в сутки в зависимости от содержания глюкозы в крови и распределении углеводной нагрузки в течение суток (калорийности рациона питания).

Метморфин назначают во время или после еды по 0,5 г 3 раза в день или по 1,0 г 2-3 раза в сутки. После 15 дня дозу регулируют по гликемии и глюкозурии. Поддерживающая доза 1,0-2,0 г в сутки.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к ЛС (около 3% больных);
- Гипоксия тканей;
- Нарушение функции печени и почек;
- Кахексия;
- Недостаточность кровообращения;
- Острые воспалительные заболевания;
- Диабетическая кома;
- Кетоацидоз и/или лактацидоз;
- Беременность и лактация.

ЛС феноформина запрещены к использованию в большинстве стран мира. Связано это с тем, что у 0,25-4 человек из 1000 развивалась лактатацидотическая кома (смертельный исход в 50% случаев).

Побочные реакции (встречаются у 3% пациентов):

- Лактацидоз (накопление молочной кислоты);
- Диспептические расстройства: тошнота, рвота, анорексия, ощущение металлического вкуса во рту, диарея;
- Аллергические реакции: фотосенсибилизация (быстро проходит);
- Нарушение функции печени: холестаза (↑ЩФ, ↑ГГТ), проходящий через 5-6 недель после отмены ЛС;
- Лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения (редко).

Взаимодействие.

Усиливают сахароснижающий эффект: производные сульфонилмочевины, акарбоза, инсулин, салицилаты, ингибиторы АПФ, циклофосфамид.

Ослабляют сахароснижающий эффект: ГКС, гормональные контрацептивы, адrenaлин, глюкагон, гормоны щитовидной железы, тиазидные диуретики, никотиновая кислота.

В 2008 году по решению международной и Американской диабетологической ассоциации метморфин назначается на этапе нарушения толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемии натощак в сочетании с изменением образа жизни.

Тиазолидиноны (глитазоны).

Глитазоны - новый класс ЛС, усиливающих действие инсулина в мышцах, печени, жировой ткани (уменьшают инсулинрезистентность тканей), появившиеся последние 10 лет. Основной эффект глитазонов сводится к повышению чувствительности тка-

ней к инсулину и поглощению глюкозы тканями, несколько снижает АД и благоприятно влияет на липиды крови.

К этому классу ЛС относят: пиоглитазон (Актос, Глюстин, Зактос), троглитазон, розиглитазон (Авандия, Роглит).

Эти ЛС вначале использовали для снижения концентрации триглицеридов в крови, а затем установили их гипогликемический эффект.

Механизм действия.

Действие связано с активацией специфических ядерных рецепторов, вследствие чего происходит экспрессия генов, ответственных за метаболизм липидов и углеводов. Это приводит к уменьшению инсулинрезистентности ткани, улучшению захвата глюкозы и снижению содержания глюкозы и инсулина в крови. Так как ЛС действуют, стимулируя транскрипцию генов, их максимальный эффект достигается лишь через 2-3 месяца от начала терапии. Выявлено, что при лечении глитазонами отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,5-2%. Оправдана комбинация с другими пероральными средствами, в том числе с бигуанидами и инсулином. Если метморфин в большей степени подавляет глюконеогенез, то глитазоны повышают утилизацию глюкозы на периферии. Применение этих ЛС возможно приведёт к снижению смерти от осложненной СД 2 типа.

Пиоглитазон – селективный агонист рецепторов PPAR-γ и в меньшей степени – PPAR-α, которые играют основную роль в контроле метаболизма глюкозы и жиров в жировой ткани, мышцах и печени. Метаболизм пиоглитазона в печени происходит при участии основных изоферментов цитохрома P450 – CYP2C8 и CYP3A4. Почками выводится ничтожно малое количество пиоглитазона. Большая часть выделяется с желчью, как в неизменной форме, так и в форме метаболитов и выводится из организма с калом. Принимают внутрь в дозе 30 мг 1 раз/сутки. Длительность лечения устанавливают индивидуально. Максимальная доза при комбинированной терапии составляет 30 мг/сутки. Применение пиоглитазона у детей не рекомендуется.

Розиглитазон – селективный агонист ядерных рецепторов PPAR-γ, играющих ключевую роль в регуляции углеводного и жирового обмена. Розиглитазон предотвращает развития важнейшего патогенетического фактора СД 2 типа – инсулинрезистентности (ИР). Действие ЛС направлено на уменьшение ИР путем снижения уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, увеличения транспортеров глюкозы, подавления продукции глюкозы печенью, однако описаны переломы костей конечностей. Дозу ЛС и схему лечения устанавливают индивидуально. Суточную дозу используют в 1-2 приема, независимо от приема пищи. Начальная доза 4 мг/сутки. При необходимости через 6-8 недель лечения дозу можно увеличить до 8 мг/сут. Розиглитазон предотвращая развитие СД 2 типа на 60%, на 47% снижая риск инсульта при СД. Розиглитазон используют как патогенетическое лечение СД 2 типа (устраняет ИР). Он снижает риск развития осложнений СД 2 типа, нет риска развития гипогликемии.

Троглитазон не применяют для лечения пациентов в связи с гепатотоксичностью.

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа (монотерапия или в комбинации с ЛС сульфанилмочевины, метформином и инсулином).
- Впервые выявленный СД 2 типа с признаками ИР.
- СД 2 типа при неэффективности среднетерапевтических доз сульфанилмочевины или бигуанидов.
- СД 2 типа при непереносимости других сахароснижающих ЛС.

Противопоказания:

- Сахарный диабет 1 типа (инсулинозависимый);
- Диабетический кетоацидоз;
- Беременность;

- Лактация;
- Повышенная чувствительность к ЛС.

Побочные реакции:

- Со стороны обмена веществ: возможно развитие гипогликемии (от слабой до выраженной).
- Со стороны системы кроветворения: возможны анемия, снижение гемоглобина и гематокрита.
- Со стороны пищеварительной системы: редко - повышение активности

АЛТ.

Взаимодействие.

При одновременном применении пиоглитазона и пероральных контрацептивов возможно снижение эффективности контрацепции. Кетоконазол ингибирует метаболизм пиоглитазона в печени *in vitro*.

Ингибиторы α -гликозидазы (гликомодуляторы).

К этому классу ЛС относится: акарбоза (Глюкобай, Акарбоза), меглитол (Глисет).

Механизм действия.

Ингибиторы альфа гликозидазы (акарбоза) замедляют переваривание и всасывание углеводов в кишечнике, способствуют планомерному поступлению углеводов в кровь после еды и уменьшению колебания гликемии в течение дня. Акарбоза практически не всасывается в ЖКТ. Системные побочные эффекты встречаются редко. В связи с поступлением в толстую кишку большого количества углеводов, чем обычно, из-за активации бактериальной флоры возникает повышенное газообразование и метеоризм. Акарбоза обладает антигипергликемическим действием, а не гипогликемическим, поэтому нет риска снижения глюкозы ниже нормы.

Режим дозирования: внутрь, в начале приема пищи - по 25 мг 3 раза в сутки. Увеличение дозы до 50-100 мг 3 раза в сутки производится через 4-8-недельные интервалы и базируется на двух критериях - уровень глюкозы в крови через 1 час после еды и индивидуальная переносимость. Обычная доза взрослым массой тела 60 кг и менее - 50 мг 3 раза в сутки, массой тела более 60 кг - 100 мг 3 раза в сутки.

Показания к применению.

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии (курс которой должен составлять не менее 6 месяцев), а также при неэффективности комбинированного лечения производными сульфонилмочевины с низкокалорийной диетой.

Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- диабетический кетоацидоз,
- цирроз печени;
- патология ЖКТ с повышенным газообразованием,
- грыжи больших размеров,
- выраженное нарушение функции почек,
- беременность, лактация.

Побочные реакции:

- ЖКТ: желтуха, абдоминальная боль, метеоризм, диарея.
- редко - спонтанное, транзиторное увеличение уровня трансаминаз (АСТ и

АЛТ).

Взаимодействие.

Усиливают эффект - производные сульфонилмочевины.

Уменьшают эффект - активированный уголь и другие кишечные адсорбенты, ЛС пищеварительных ферментов, содержащие панкреатин или амилазу.

Тиазидные диуретики, кортикостероиды, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты

кальция, изониазид и другие средства, вызывающие гипергликемию, значительно ослабляют специфическую активность акарбозы (возможна декомпенсация сахарного диабета).

Инкретины – инсулиноподобные гормоны, секретирующиеся в желудочно-кишечном тракте и играющие важную роль в гомеостазе глюкозы. Инкретины увеличивают секрецию инсулина β -клетками и подавляют секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы.

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) ингибирует секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка, уменьшает постпрандиальную гликемию, апоптоз β -клеток и стимулирует их пролиферацию, снижает аппетит и потребление пищи. В организме человека глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) быстро расщепляется под действием дипептидил-пептидазы-IV (DPP-4).

Агонисты рецепторов GLP-1 устойчивых к действию DPP-4: эксенатид (Баетта), лираглутид (проходит 3 фазу клинических исследований).

Эксенатид – полный агонист GLP-1 рецепторов, резистентный к DPP-4, обладает инсулиноподобным, глюкозозависимым действием на β -клетки поджелудочной железы, улучшает 2-х фазную секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона α -клетками. При подавлении секреции глюкагона уменьшаются колебания постпрандиальной гликемии. Эксенатид имеет внепанкреатические эффекты: замедляет эвакуацию пищи из желудка, снижает аппетит, массу тела, АД и улучшает липидный профиль сыворотки крови. Полностью выводится путем клубочковой фильтрации.

Показания к применению.

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и тиазолидиндионом.

Побочные реакции:

- ЖКТ: тошнота.

- На фоне длительного лечения частота эпизодов тошноты снижается.

Ингибиторы DPP-4: ситаглиптин (Янвиа, Merck&Co), видаглиптин (Гальвус, Навартис, проходит 3 фазу клинических исследований).

Ингибиторы DPP-4 снижают разрушение GLP-1 и постепенно увеличивают уровни эндогенного GLP-1 как натощак, так и после еды. Оба ЛС снижают уровень гликированного гемоглобина, не выявляют прибавки веса и побочных реакций со стороны ЖКТ. Эффект осуществляется благодаря физиологическим механизмам противодиабетического действия, т.е. уменьшению ИР и восстанавливают функцию β -клеток поджелудочной железы. Ингибиторы DPP-4 поддерживают физиологическую концентрацию глюкозы в сыворотке крови в течение суток не только в постпрандиальном периоде, но и натощак. Предполагается, что ингибиторы DPP-4 участвуют в регуляции секреции инсулина и глюкагона (2004 г.). Уменьшается риск гипогликемии, снижается апоптоз β -клеток поджелудочной железы и их неогенез у животных. Не исключается возможность замедлить и даже остановить прогрессирование СД 2 типа.

Ситаглиптин назначается внутрь. Имеет высокую эффективность, сопоставимую с агонистами рецепторов GLP-1. Задерживает опорожнение желудка. Подавляет секрецию глюкагона и уменьшает колебания постпрандиальной гликемии. Не влияет на аппетит и не снижает массу тела.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии в виде монотерапии или в комбинации с метформином, пиоглитазоном.

Побочные реакции: со стороны ЖКТ очень редко отмечается тошнота и другие диспепсические расстройства.

Контроль эффективности и безопасности гипогликемических ЛС.

Клиническое действие: улучшение общего состояния, исчезновение жажды, сухости во рту, полиурии.

При проведении инсулинотерапии обязательны:

- анализ мочи по Зимницкому;
- гликемия натощак;
- глюкозурия в суточной моче;
- гликемический и глюкозурический профили 6-8 раз в сутки.

Для пациентов СД среднетяжёлого и тяжёлого течения критерии компенсации считают концентрацию глюкозы в крови в течение суток 7,15-9,9 ммоль/л или 6,05-8,8 ммоль/л (ортолуидиновый метод) и снижение суточной глюкозурии (не больше 5% сахарной ценности пищи). Оценка эффективности проводят в течение 1-3 месяцев.

При СД 1 типа глюкозу в крови измеряют не реже 3 раз в неделю в стационаре и не реже 1 раза в 2 недели амбулаторно. При СД 2 типа соответственно 1 раз в неделю в стационаре и не реже 1 раза в месяц в амбулаторных условиях.

Определение гемоглобина A_{1c} – самый надёжный критерий компенсации СД (обратно пропорционально степени компенсации).

Глава 20

Клиническая фармакология противовоспалительных и анальгезирующих лекарственных средств. Фармакотерапия основных воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Противовоспалительные средства (ПВС) применяются для лечения воспалительных заболеваний. Различают быстродействующие (стероидные ПВС, нестероидные ПВС или НПВС) и базисные медленнодействующие ЛС.

Первые две группы относятся к быстродействующим средствам, эффект от которых наступает в течение одной недели, а третья – к медленнодействующим, начальный эффект которых появляется через 3 месяца, а полный – через 6 месяцев (штитостатики действуют быстрее – через 4-6 недель). Лекарственные средства биологической группы действуют значительно быстрее.

НПВС в большинстве своём – производные слабых органических кислот, поэтому они вызывают сходные фармакологические эффекты.

Механизм действия НПВС, а также побочные реакции НПВС объясняются их вмешательством в обмен простагландинов. На Рисунке 8 показаны пути обмена арахидоновой кислоты и точки приложения НПВС. Различают два пути обмена арахидоновой кислоты: циклооксигеназный (ЦОГ) и липоксигеназный (ЛОГ; Рисунок 8).

ЦОГ зависимые эффекты НПВС:

- жаропонижающий;
- анальгезирующий;
- противовоспалительный;
- антиагрегантный;
- восстановление месячных при первичной аменорее;
- способствует переносимости беременности и затяжным родам;
- гастротоксичность;
- анальгетическая нефропатия за счёт нарушения внутривисцерального кровообращения

- у гипертоников НПВС способны повышать АД, вследствие подавления депрессорной функции почек (максимальный эффект у индометацина). Могут провоцировать гипертонические кризы.

Арахидоновая кислота, образующаяся из мембранных фосфолипидов при участии фосфолипазы A_2 , - источник как медиаторов воспаления, так и ряда БАВ, участвующих в физиологических процессах организма (простаглин, тромбоксан A_2 , PGE_2 и др.). PG считают основными медиаторами воспаления, т.к. они сенсибилизируют рецепторы к медиаторам воспаления (гистамину, брадикинину), понижают порог чувствительности сосудистой стенки к медиаторам воспаления, что приводит к локальному расширению сосудов (покраснение кожи) и увеличению сосудистой проницаемости (отёку); повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию вторичных пирогенных веществ (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α и др.), синтезированных под влиянием микроорганизмов и их токсинов.

Механизм противовоспалительного действия НПВС раскрыт группой ученых Великобритании во главе с Джоном Вейном в 1971 г. Это отмечено Нобелевской премией. Данное открытие включает три положения:

1. ПВД обусловлено подавлением синтеза простагландинов
2. Побочные реакции также связаны с блокадой синтеза простагландинов
3. Чем выше желательный эффект ЛС, тем чаще проявляется его токсичность.

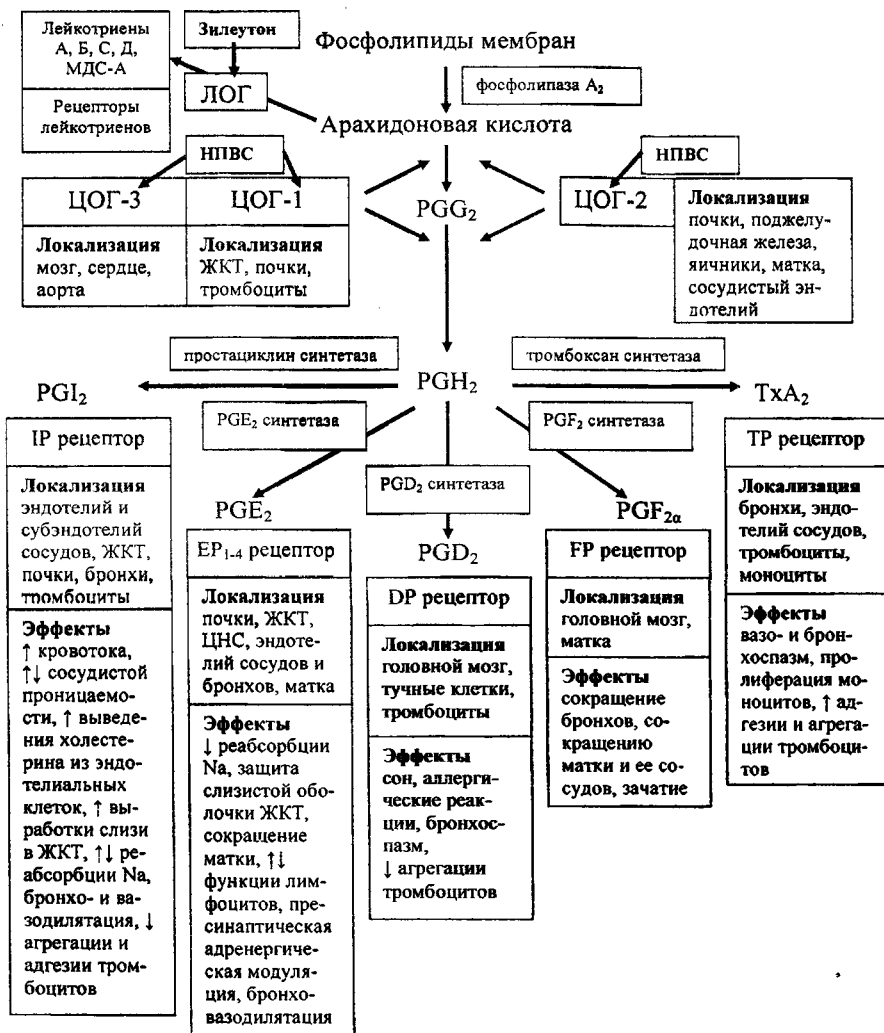


Рисунок 8 - Пути обмена арахидоновой кислоты и точки приложения НПВС

Последнее положение хорошо иллюстрируется дозировкой ибупрофена. Так, в дозе 200 мг 3 раза в сутки ЛС хорошо переносится, но по ПВД он занимает место в конце десятки. Если суточную дозу ибупрофена (600-1200 мг) превратить в разовую дозу, то ПВД резко возрастает и одновременно возрастает ПР (гастротоксичность). Ибупрофен является рацемической смесью, причем R-изомер обеспечивает анальгетический эффект.

К настоящему времени уже выявлено три изофермента ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3. ЦОГ-1 есть везде, кроме эритроцитов, конститутивный фермент, катализирует образование защитной слизи в желудке, обеспечивает почечный кровоток, функцию тромбоцитов, матки, сперматогенез и др.). ЦОГ-2 в большей степени индуктивная форма ЦОГ, участвующая в синтезе провоспалительных PG. Экспрессию гена ЦОГ-2 стимулируют в мигрирующих и других клетках, медиаторы воспаления – цитокины. ЦОГ-2 находится в мозге (при избытке PG развивается болезнь Альцгеймера), в матке (при избытке PG возникает первичная аминорея).

Аналгетический, жаропонижающий и противовоспалительные эффекты обусловлены ингибированием ЦОГ-2, тогда как ПР – ЦОГ-1.

По селективности действия на ЦОГ различают (Таблица 77):

- неселективные НПВС ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (большинство ЛС);
- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (аспирин);
- селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целкоксиб, этодолак, мелоксикам, нимесулид);
- суперселективные ингибиторы ЦОГ-2 (лумиракоксиб, рофекоксиб и др. коксибы)

Таблица 77 – Современная классификация нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, основанная на принципе соотношения селективности ингибирования изоферментов ЦОГ-2/ЦОГ-1 in vitro

Ингибирование изоферментов ЦОГ (соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1: разы)	НПВС (в порядке убывания селективности к ЦОГ-2)
суперселективные ингибиторы ЦОГ-2 (селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 более чем в 50 раз)	лумиракоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб
селективные ингибиторы ЦОГ-2 (селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 в 5–50 раз)	целкоксиб, этодолак, мелоксикам, нимесулид, диклофенак
неселективные ингибиторы ЦОГ (селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 менее чем в 5 раз)	ацеклофенак, сулиндак, пироксикам, фенпрофен, ибупрофен, толметин, напроксен, ацетаминофен, аспирин (> 75-80 мг/сутки), индометацин, кетопрофен, флурбипрофен, кеторолак

ЦОГ-2 содержит гидрофильный и гидрофобный каналы, а ЦОГ-1 лишь гидрофобный. ЛС с высокой селективностью в отношении ЦОГ-2 гидрофильным отделом молекулы связывается с гидрофильным каналом фермента, а гидрофобный с гидрофобным. Большинство других НПВС взаимодействуют лишь с гидрофобным каналом, ингибируют как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1.

По убыванию противовоспалительной активности НПВС располагаются в следующем порядке: индометацин > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > фенилбутазон > ибупрофен > метамизол > аспирин;

по жаропонижающему действию: диклофенак > пироксикам > метамизол > индометацин > напроксен > ибупрофен > фенилбутазон > аспирин;

по аналгетическому эффекту: лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > пироксикам > метамизол > ибупрофен > фенилбутазон > аспирин > кетопрофен.

Аналгезирующий эффект более выражен, чем противовоспалительный, у ЛС, растворы которых имеют нейтральный pH, поэтому они меньше накапливаются в очаге воспаления, быстрее проникают через ГЭБ и подавляют в ЦНС ЦОГ-1 и 2 (возможно и 3), влияя на таламические центры болевой чувствительности. На периферии аналгези-

рующее действие обусловлено также уменьшением экссудации и ослаблением механического давления на болевые рецепторы в тканях.

Умеренное десенсибилизирующее действие НПВС связано:

- с ингибированием синтеза PG в очаге воспаления и лейкоцитах, что снижает хемотоксическую активность моноцитов;
- со снижением образования гидрогептанотриеновой кислоты, что уменьшает хемотаксическую активность Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных нейтрофилов в очаге воспаления;
- с торможением бласттрансформации лимфоцитов вследствие блокады образования PG.

Эти эффекты наиболее выражены у индометацина, диклофенака и аспирина. Из неселективных ингибиторов ЦОГ лучшим является диклофенак («золотой стандарт»), а затем идёт индометацин, несмотря на высокий риск побочных реакций.

Парацетамол (ацетоминофен) не является селективным ингибитором циклооксигеназной активности в центральной нервной системе и ряд других НПВС (рофекоксиб, напроксен, метамизол) также могут блокировать ЦОГ-3 таламуса.

Фармакокинетика НПВС.

Основные фармакокинетические показатели НПВС представлены в Таблице 78.

Таблица 78 - Фармакинетические показатели НПВС

МНН	Суточная доза, г	Абсорбция, %	Биодоступность, %	Т-50, часы	Метаболизм (неактивный)	Элиминация, %	
						Почки	ЖКТ
Индометацин	0,1-0,15	100	96-98	4-9	80	70	30
Ибупрофен	0,6-1,2	95-100	95-100	2-3	90	80	20
Напроксен	0,5-1,0	100	100	12-15	90	98	2
Диклофенак	0,1-0,15	~100	60-79	1,5-3,5	99	75	25
Пироксикам	0,02-0,03	~100	~100	~40	95	100	-

Все НПВС в значительной степени связываются с белками плазмы крови (90-99%), что необходимо помнить при их взаимодействии с другими ЛС, тоже связывающимися с белками плазмы крови более чем на 80% - возможно повышение свободных фракций ЛС в крови. НПВС метаболизируются в печени и экскретируются почками.

Терапевтический эффект НПВС при заболеваниях суставов в определенной степени связывают со скоростью и степенью их накопления в синовиальной жидкости. Содержание НПВС в синовиальной жидкости возрастает постепенно и после отмены сохраняется значительно дольше времени, чем в крови.

Индометацин, ибупрофен, напроксен элиминируются из организма на 10-20% в неизменном виде, что важно помнить при нарушении выделительной функции почек.

На 2006 г. в медицинской практике чаще всего использовались (в убывающем порядке):

- диклофенак (50-150 мг/сутки);
- нимесулид (от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки);
- цефекоксиб (200-400 мг/сутки);
- мелоксикам (8-12 мг/сутки);
- ибупрофен (800-2400 мг/сутки);
- лорноксикам (8-12 мг/сутки).

Показания к применению НПВС:

- Воспалительные заболевания суставов,
- Дегенеративные заболевания суставов,
- Воспалительные заболевания внесуставных тканей,
- Невралгия, миалгия, мигрень,

- Посттравматические болевые синдромы,
- Почечная и печеночная колики,
- Инфекции ЛОР-органов.

Как патогенетические ЛС НПВС показаны при воспалении мягких тканей, опорно-двигательного аппарата, после операций и травм, при поражениях миокарда, паренхиматозных органов, аднексите, проктите и т.д. Как симптоматическое средство НПВС используется для лечения болевого синдрома, повышенной температуры тела. Аспирин в настоящее время применяется в качестве антиагреганта тромбоцитов (Тр) и реже в качестве противовоспалительного и жаропонижающего средства. Как антиагрегант принимается в дозах 75-325 мг/сутки. В такой дозировке блокируется тромбоксансинтаза Тр, как более чувствительная, чем простаглицлиносинтаза эндотелия сосудов и при этом создается преобладание простаглицлина над тромбоксаном.

Противовоспалительный эффект НПВС проявляется к концу недели, а полное действие наступает через 2-3 недели. При ночных и утренних болях в суставах, скованности показаны НПВС с более длительным Т-50 (напроксен, пироксикам (из-за ПЭ осторожно), пролекарства (сулиндак), ретардированные формы диклофенака). Есть сообщения о применении ибупрофена при кистозной гипоплазии легких, индометацина при болезни Альцгеймера.

Все НПВП действуют на конечное звено воспалительного процесса и:

- по эффективности разница незначительная;
- по переносимости разница существенная.

Побочные реакции НПВС дозозависимые.

НПВС довольно часто дают побочные реакции: неселективные в 17% случаев, а селективные - в 10%. При применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 не развивается анафилактический шок, язвенные кровотечения. Хотя полностью это отвергать не следует.

Чаще всего НПВС дают осложнения со стороны ЖКТ, причем нередко без симптоматики, а первым проявлением будет кровотечение или перфорация (1-2%). Диспепсия (тошнота, рвота, боль или тяжесть в эпигастрии, анорексия, изжога) возникает в 15-30% случаев. Установлены факторы риска развития гастропатии (Таблица 79).

Таблица 79 – Факторы риска развития НПВС-индуцированных эрозий и язв

Факторы риска	Относительный риск
Возраст старше 65 лет	2,3-5,52; при язвенном анамнезе -18,52
Поражения верхних отделов ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечения, перфорации, нарушение проходимости)	3,8-5,0
Сопутствующие заболевания (недостаточность кровообращения, почечная и печеночная недостаточность)	1,5-2,0; 10,5 (возраст > 65 лет)
Прием высоких доз НПВС	7,0-8,6;
Прием низких доз НПВС (включая низкие дозы аспирина)	2,5-2,8
Сочетанный прием НПВС (включая низкие дозы аспирина):	
Прием 2 ЛС (включая низкие дозы аспирина)	1,67
Прием 2-3 ЛС	1,9
Прием более 3 ЛС	2,7
Прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов	1,83 12,7
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	1,7-3,53; 2,25-4,7 (прием аспирина <300 мг/сутки) 2,4 (возраст > 65 лет)

Действие НПВС на ЖКТ связано с ингибированием ЦОГ-1 в слизистой оболочке, уменьшается синтез слизи, повышается кислотность желудочного содержимого и способствует увеличению проницаемости клеточных мембран. Ульцерогенный эффект может достигать 20% при применении внутрь и парентерально, а местное применение дает не более 1-3%. Максимально опасны пироксикам и толметин, минимально - ибупрофен.

Гастротоксичность присуща всем НПВС особенно пироксикаму и по некоторым данным нимесулиду. Ирландия требовала от ЕС запрета на производство и применение нимесулида. Однако экспертная группа, изучив эту проблему, рекомендовала прием в сутки не более 200 мг и не длительно. В такой ситуации нимесулид по переносимости не отличается от других популярных НПВС.

Перспективным считается использование селективных блокаторов ЦОГ-2 (этодолак, мелоксикам, нимесулид, целекоксиб). Использование целекоксиба позволяет приблизительно в 8 раз снизить частоту поражения ЖКТ. Особенно он показан пожилым пациентам. Схема профилактики НПВС-индуцированных эрозий и язв, сосудистых осложнений представлена в Таблице 80.

Таблица 80 – Схема профилактики НПВС-индуцированных эрозий и язв, сосудистых осложнений

Риск развития сосудистых осложнений	Риск развития гастропатии	
	нет	есть
нет	С-НПВС Н-НПВС	С-НПВС Н-НПВС + ИПП
есть	С-НПВС + аспирин+ ИПП Н-НПВС + аспирин+ ИПП	

Эрадикация Нр: до начала приема НПВС, при длительном приеме НПВС (включая прием аспирина у пациентов, имеющих в анамнезе кровотечения).

Примечания: Н-НПВС - неселективное нестероидное противовоспалительное средство, С-НПВП - селективный ингибитор ЦОГ-2. Факторы риска развития сосудистых осложнений: инфаркт миокарда, инсульт, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Факторы риска развития НПВС-индуцированных эрозий и язв см. Таблицу 79.

Появились сообщения об увеличении частоты тромботических осложнений при использовании суперселективных ингибиторов ЦОГ-2 (лумиракоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб). Развитие таких побочных реакций объясняет приводимая ниже схема (Рисунок 9).

В связи с суперселективным подавлением выработки ЦОГ-2 эндотелиальными клетками, происходит снижение синтеза простаглицлина (PGI₂), с сохранением синтеза тромбоксана A₂ (TxA₂) тромбоцитами, и возникновение тромбозов. По этой причине в последние годы отмечается так называемый «кризис коксибов» (Таблица 81).

При приеме аспирина ПР со стороны ЖКТ дозозависимые, на 30% увеличивает внутричерепные кровотечения, однако при дозе 75 мг/сутки такое осложнение наблюдается у одного на 1000 пациентов. Суперселективные ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают риск коронарных осложнений у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рекомендуется избегать подавления ЦОГ-2 без одновременного подавления ЦОГ-1 тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а именно сочетать с низкими дозами аспирина. Назначать ибупрофен, напроксен не рекомендуется, т.к. они блокируют действие аспирина на ЦОГ-1 тромбоцитов.

Диклофенак относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, но также влияет и на ЦОГ-1. Он не ухудшает эффекты аспирина и может с ним комбинироваться. ЖКТ кровотечения при приеме аспирина корректируются ИПП, а не переводом на клопидогрель (см. Таблицу 80).

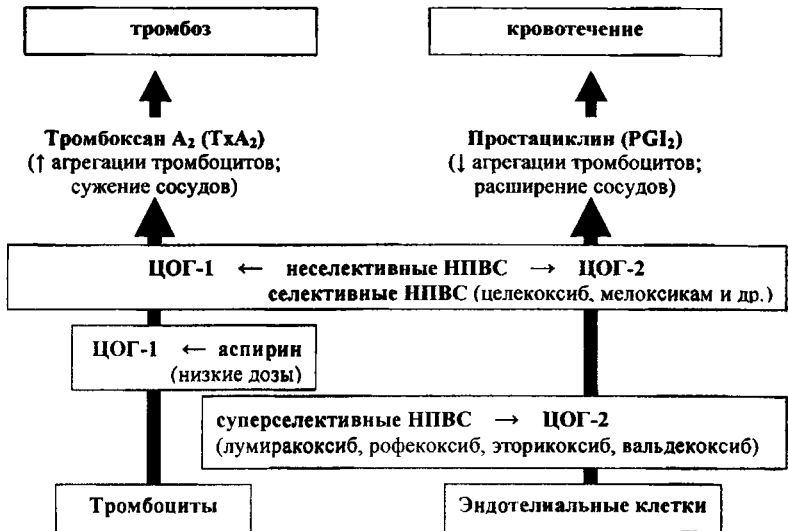


Рисунок 9 – Механизм действия НПВС на агрегацию тромбоцитов

Таблица 81 – «Кризис коксибов»

Коксибы	Примечание (по данным FDA)
Эторикоксиб	применяют при необходимости и не используют высокие дозы у пациентов при отсутствии кардиоваскулярного риска (после повторного КИ)
Лумиракоксиб	отменена регистрация
Парекоксиб	изъят из продажи
Рофекоксиб	изъят из продажи в сентябре 2004 года
Валдекоксиб	изъят из продажи в апреле 2005 года

НПВС вследствие своего антиагрегантного действия и подавления синтеза простагландинов способствуют кровотечениям из ЖКТ. Особенно опасны гематологические осложнения производных пиразолона, метамизола. Это актуально для РФ, где метамизол часто назначается, в то время как более чем в 30 странах мира применение его резко ограничено или запрещено. Кроме этого, метамизол увеличивает риск развития агранулоцитоза в 16 раз. Этот лекарственный агранулоцитоз приводит к 30-40% летальному исходу от вторичных инфекций.

Гематотоксический синдром (агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения) встречается от 1 случая на 17-69 тысяч потребителей фепразона, беноксапрофена (в РФ не используются) до 1 случая на 107-187 тысяч потребителей сулиндака, диклофенака. Апластическая анемия встречается с частотой 1 случай на 10-20 тысяч пациентов при применении фенилбутазона и родственных ему ЛС.

Бронхоспазм при применении НПВС наиболее часто наблюдается у пациентов с аспириновой бронхиальной астмой и обусловлен блокадой ЦОГ-1 в бронхах со смещением обмена арахидоновой кислоты на липоксигеназный путь с образованием

лейкотриенов, обладающих бронхоконстрикторным эффектом. В такой ситуации наиболее безопасен нимесулид. Редкое, но прогностически неблагоприятное (летальность может достигать 50%) осложнение при применении аспирина - синдром Рея: токсическая энцефалопатия с жировой дистрофией печени, а иногда и почек. Наблюдается этот синдром при применении аспирина на фоне вирусной инфекции (грипп, ветряная оспа и др.) у детей чаще в возрасте 6 лет на 3-7 день приема ЛС.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут вызвать ОПН, торможение заживления язвы желудка, обратимое бесплодие.

Нарушение функций почек возможно обусловлено как ингибированием синтеза PG расширяющих сосуды, так и нефротоксическим действием (прямым или иммунным). При этом в качестве факторов риска выступают:

- сердечная недостаточность;
- АГ (особенно почечного генеза);
- ХПН;
- избыточная масса тела.

В первые недели приема НПВС может усугубляться ХПН вследствие замедления КФ. Диапазон нарушений функций почек варьирует от незначительного повышения креатинина в крови до анурии. Фенилбутазон, метамизол, индометацин, ибупрофен и напроксен экскретируясь путем канальцевой секреции, повреждают эпителий и могут вызвать интерстициальную нефропатию с нефротическим синдромом или без него. При длительном приеме НПВС (3-6 месяцев) развивается органическое поражение почек, однако после отмены ЛС симптоматика регрессирует с благоприятным исходом.

Задержку жидкости и ионов натрия в организме могут вызвать все НПВС, но чаще всего фенилбутазон, индометацин, аспирин.

Поражение печени при приеме НПВС может быть обусловлено как иммунными процессами, так и токсическим действием НПВС. Иммуноаллергический гепатит наиболее часто развивается в начале курса лечения НПВС. Между дозой и тяжестью процесса связь отсутствует. Токсический гепатит возникает при длительном приеме ЛС и, как правило, сопровождается желтухой. Поражение печени чаще всего наблюдают при приеме диклофенака и нимесулида. Однако полностью вопрос о применении нимесулида не разрешен. Он балансирует от запрещения нимесулида до почти полной реабилитации в связи с достаточной противовоспалительной эффективностью и относительной безопасностью. По данным 18 Европейских медицинских центров осложнения нимесулида сопоставимы с таковыми для селективных ЦОГ-2 и они значительно ниже, чем у неселективных. Озабоченность заключается в том, что обсуждаемые средства чаще поражают печень. На это было обращено внимание еще в 2002 году, что послужило поводом Финляндии и Испании запрету к применению нимесулида. В 2003 году на 400 тысяч пациентов (Traverso et al.) показано, что поражение печени нимесулидом наблюдается исключительно редко и значительно реже, чем такое осложнение дают диклофенак, ибупрофен и кеторолак. В настоящее время доказан токсический эффект действия на печень следующих веществ: парацетамол, сулиндак, нимесулид и алкоголь (при использовании в токсических дозах). Относительный риск развития печеночной недостаточности при применении нимесулида по усредненным данным составляет 2,2; сулиндака - 5. Окончательная точка в этом вопросе ещё не поставлена, поэтому не следует превышать дозу нимесулида больше 200 мг/сутки. Принимать нимесулид рекомендует не длительно (до 2 недель) и осуществлять медицинский контроль.

Поражение кожи и слизистой оболочки составляет 12-15% всех ПЭ при приеме НПВС. Кожные явления обычно возникают на 1-3-й неделе лечения, чаще имеют доброкачественное течение и проявляется сыпями (скарлатиноподобными или кореподобными), фотосенсибилизацией (сыпь появляется только на открытых участках тела), либо крапивницей (обычно одновременно с отеком). Могут возникать и более тяжелые кожные поражения, например полиморфная эритема (при приеме любого НПВС) или

пигментная фиксированная эритема (специфична для производных пиразолона), токсикодермия, пемфигус и усугубление псориаза (при приеме метамизола, фенилбутазона, мелоксикама, пироксикама и других оксикамов). Ибупрофен может вызвать алопецию.

Анафилактический шок и отек Квинке наблюдаются очень редко (0,01-0,5% всех побочных реакций НПВС).

Факторы риска аллергических осложнений:

- atopический фенотип;
- аллергические реакции на ЛС данной группы в анамнезе.

Нарушение функций ЦНС отмечают у 1-6% пациентов, принимающих НПВС, и у 10% при приеме индометацина. В основном они проявляются головокружением, головными болями, повышенной утомляемостью и нарушением сна.

Нарушение психики при приеме НПВС могут проявляться галлюцинациями, спутанностью сознания. Чаше они возникают при приеме индометацина (у 1,5-4% пациентов), что обусловлено высокой степенью проникновения ЛС в ЦНС. Имеются сообщения, что в отдельных случаях индометацин дает в печени метаболит сходный по химическому строению с серотином и вызывает головокружение, нарушение сна и даже галлюцинации.

Индометацин может откладываться в сетчатке и роговице, вызывая ретино- и кератопатию.

Длительный прием ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва. При приеме аспирина, индометацина, ибупрофена и производных пиразолона возможно транзиторное снижение остроты слуха.

НПВС обладают тератогенным действием. Прием аспирина в I триместре беременности может привести к расщеплению верхнего неба у плода (8-14 случаев на 1000 наблюдений). В последние недели беременности НПВС, угнетая синтез $PGF_{2\alpha}$, может вызвать родовую слабость, а также преждевременное закрытие артериального протока у плода и гиперплазию сосудов малого круга кровообращения.

У лиц, принимающих НПВС, на 40-50% уменьшается частота рака толстой кишки. Для аспирина это почти доказано и в настоящее время проводятся проверочные многоцентровые исследования. Непонятно почему такая привилегия свойственна только толстому кишечнику. Таким образом, предполагается, что НПВС обладают противоопухолевой активностью.

При применении НПВС следует учитывать их взаимодействие с другими лекарственными средствами, особенно антикоагулянтами, мочегонными, противогипертензивными средствами (ПГС), а также между собой. У больных АГ НПВС снижают эффективность почти всех ПГС, при ХСН могут увеличить частоту декомпенсации из-за ослабления действия иАПФ и диуретиков.

Тактика выбора НПВС.

Противовоспалительную эффективность оценивают в течение 1-2 недель. Если лечение привело к ожидаемым результатам, его продолжают до исчезновения воспалительных явлений. Чувствительность к НПВС варьирует в широких пределах. Например: при неэффективности ибупрофена при воспалении и болях в суставах, другое производное фенилпропионовой кислоты – напроксен – может дать улучшение. Производные пиразолона, в частности фенилбутизон, особенно эффективны при болезни Бехтерева, РА, узловой эритеме. В более тяжелых случаях применяют индометацин, который относится к наиболее эффективным НПВС. Правда, у 35-50% пациентов возникают ПЭ, причем 20% требует отмены ЛС. ПЭ можно уменьшить, принимая на ночь одни, а днем другие НПВС.

Проблема выбора НПВС при аутоиммунных заболеваниях обусловлено также и тем, что эти ЛС оказывают симптоматическое действие, не влияют на течение РА и не предупреждают деформацию суставов.

Метамизол (анальгин) используется для анальгезии и для снижения температуры тела. Может вызвать анафилактический шок, агранулоцитоз и т.д. В большинстве стран мира метамизол запрещен к применению или его использование имеет жесткие ограничения, что нельзя сказать о странах СНГ. Существующие еще недавно рекомендации об использовании анальгина (метамизола) при остром инфаркте миокарда можно еще как то объяснить профилактикой болевого шока, то применения его при проведении клизмы таким пациентам не поддается никакой логике. ПЭ на это ЛС развиваются в 2 раза чаще, чем на другие НПВС.

У детей для снижения температуры тела, при болях предпочтение отдается активному метаболиту фенацетина – парацетамолу (ацетаминофену). В обычной дозировке (не более 4 г/сутки для взрослых) ЛС не токсично, однако при превышении дозы парацетамола в 2-2,5 раза (более 10-15 мг/сутки) может наблюдаться повреждение почек, и он становится гепатотоксичным. Последнее объясняется тем, что один из метаболитов парацетамола обезвреживается путем конъюгации с SH-группами глутатиона, запасы которого истощаются при передозировке и тогда этот метаболит связывается с гепатоцитами с последующим их некрозом (антидотом, в первые 10-12 часов, является ацетилцистеин).

Оба лекарственного средства (парацетамол и метамизол) оказывают эффект через ингибирование ЦОГ-3 (находится в таламусе). Предложено комбинированное анальгезирующее ЛС залдиар (содержит в 1 таблетке 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола). Трамадол обладает опиоидным и неопиоидным механизмом. Как опиоид он является слабым агонистом μ (мю)-рецепторов и блокирует обратный захват норадреналина и серотонина. Слабая связь с опиоидными рецепторами создает низкий наркотический потенциал трамадола и минимальную зависимость от лекарства. Трамадол относят к сильнодействующим ЛС, а не к наркотикам (в России его можно выписывать на обычном рецепте, в РБ на спецрецепте). Парацетамол – неопиоидный анальгетик центрального действия, проявляющегося ингибированием высвобождения болевого нейротрансмиттера PGS_2 в структуре спинного мозга. Парацетамол показан при заболеваниях с умеренным болевым синдромом. ПЭ не описаны.

Последние работы показали, что частота зависимости к трамадолу не отличается от аналогичного показателя НПВС (2,7% и 2,5% соответственно). В связи с этим, эксперты ВОЗ на заседании Комитета по лекарственной зависимости в марте 2006 года приняли решение не включать данное средство в ограничительные списки ЛС, вызывающих лекарственную зависимость, оборот которых должен контролироваться регулирующими органами.

В свете этих данных значительно облегчается работа врачей в области контроля боли, прежде всего, связанной с патологией суставов. Длительная терапия боли НПВС сопровождается риском сердечно-сосудистых осложнений, причем как селективными, так и неселективными. Диклофенак вызывает сердечно-сосудистые осложнения у 40%, а мелоксикам – у 25% пациентов. Поэтому, в такой ситуации при недостаточном эффекте парацетамола добавляется трамадол.

Перфалган - раствор для инфузии парацетамола. Вводится по 1,0 за 15 мин в/в каждые 4 часа. Показан при умеренной боли, после операций любой сложности для контроля послеоперационной боли. Перфалган назначаемый при острой послеоперационной боли не вызывает ПЭ, свойственных опиоидным анальгетикам.

Вводимая доза перфалгана эквивалентна:

- 10 мг морфина;
- 2,5 г метамизола;
- 30 мг кеторолака;
- 75 мг диклофенака.

В отношении кеторолака есть ограничения. В США разрешено применение его 2 дня, если вводится средство парентерально и до 7 дней – энтерально. В некоторых странах кеторолак запрещен к применению.

Флупертин (Katadolon®) ненаркотический анальгетик с эффектом локальной миорелаксации. Является прототипом нового класса веществ SNEPCO (селективный активатор нейрональных калиевых каналов). В целом флупертин оказывает анальгетическое, миорелаксирующее и нейропротективное действие вследствие антагонизма по отношению NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторам. Флупертин в терапевтических дозах активирует потенциалнезависимые каналы ионов калия, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки. При этом происходит торможение активности NMDA-рецепторов и вследствие этого блокируются нейрональные ионные каналы кальция внутриклеточного тока ионов кальция, торможение возбуждения нейрона в ответ на ноцицептивные стимулы (аналгезия). В результате сдерживается формирование ноцицептивной сенситизации (болевого чувствительности) и феномена «wind up» («взвинчивания») - нарастания нейронального ответа на повторные болевые стимулы, что предотвращает усиление боли и переход её в хроническую форму, а при имеющемся хроническом болевом синдроме ведёт к снижению её интенсивности. Миорелаксирующее действие связано с блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящее к снятию мышечного напряжения.

Флупертин быстро всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет до 90%. Около 75% метаболизируется в печени. T-50 – 7 часов (10 ч для основного вещества и метаболита M1). С почками выводится около 69%, в неизменном виде выводится 27%. Назначается при остеохондрозах позвоночника, люмбаго, ишиасе, при посттравматических онкологических болях. По сравнению с трамадолом катадолон по анальгетической активности мало отличается.

В целом Katadolon®:

- эффективно устраняет боль (SNEPCO-анальгетик);
- не раздражает желудок;
- расслабляет спазмированные мышцы;
- улучшает сон (легкий седативный эффект в начале приема);
- увеличивает длительность ремиссии (стирает «болевою память»);
- защищает нервные клетки (эффект нейропротекции).

Общие противопоказания для группы НПВС:

- гиперчувствительность;
- нарушение кроветворения;
- язвы желудка и ДПК;
- деструктивно-воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения;
- «аспириновая» БА - блокада синтеза PGE₂ (PGE₂ является бронходилататором);
- детский возраст;
- последний триместр беременности.

Взаимодействия.

Усиливают эффект:

- Непрямые антикоагулянты;
- Противовоспалительные лекарственные средства из других групп;
- Прокинетики (при лечении мигрени).

Снижается эффективность:

- Мочегонные (опасно: индометацин + триамтерен);
- Гипотензивные.

Наиболее часто встречающиеся ПР, связанные с приемом НПВС:

Неопасные (15-30%):

- Диспепсия (тошнота, рвота, боль или тяжесть в эпигастрии, анорексия, изжога);
 - Эрозии и язвы желудка и/или ДПК (без осложнений);
 - Отски - блокада PGE₂ (PGE₂ расширяет сосуды и усиливает почечный кровоток);
 - Артериальная гипертензия.
- Потенциально смертельные (1-2%):
- Желудочно-кишечные кровотечения и перфорация язвы (неселективные НПВС);
 - Тромбоз (суперселективные НПВС - коксибы);
 - Сердечная недостаточность (все НПВС).

Предложено селеносодержащее противовоспалительное ЛС – зилеутон (или зилейтон). Он дополнительно обладает иммуномодулирующим (активизирует ЕКК) и радипротекторным действием. Противовоспалительное действие обусловлено блокадой второго ключевого фермента обмена арахидоновой кислоты – липоксигеназы (ЛОГ; см. Рисунок 8). Зилеутон способен восстанавливать обоняние. Увеличение ЛОГ отмечено при бронхиальной астме, ревматоидном артрите (РА) и неспецифическом язвенном колите. При БА назначают ингибиторы рецепторов лейкотриенов (зафирлукаст, монтелукаст и др.).

БАЗИСНЫЕ (МОДИФИЦИРУЮЩИЕ болезнь) ПВС – гетерогенные по химической структуре и механизму действия ЛС, применяемые для длительной терапии ревматоидного артрита (РА) и других воспалительных заболеваний, связанных с поражением соединительной ткани.

Общие особенности базисных средств:

- способны индуцировать ремиссию и сохранять ее признаки в течение нескольких месяцев после их отмены
- медленное проявление клинического эффекта
- снижают СОЭ и острофазные протеины
- при ревматоидном артрите снижают уровень ревматоидного фактора
- предупреждают деструкцию хряща, тормозят развитие костных эрозий
- абсолютное большинство из них вызывают ПЭ токсического характера, обычно в первые 3 месяца применения.

ПРЕПАРАТЫ ЗОЛОТА.

Представители: кризанол, ауранофин, аурутиомалат натрия.

В настоящее время используются редко из-за высокой токсичности.

Механизм действия сводится к тому, что макрофаги (моноциты) захватывают коллоидное золото, что нарушает их морфологию и функцию. Нарушается захват ими антигенов, высвобождение ИЛ-1, что угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов, снижает активность Т-хелперов, подавляет продукцию иммуноглобулинов В-лимфоцитами, в т.ч. ревматоидного фактора и иммунных комплексов.

Препараты золота избирательно накапливаются в синовиальных тканях, печени, почках, селезенке, лимфатических узлах. Эти препараты имеют длительный период полувыведения (30 дней). При систематическом назначении терапевтический эффект проявляется через 4-6 месяцев. Выделяются они, главным образом, с мочой, меньшая часть (30%) – с калом.

Если положительный эффект эти ЛС дают в 20%, то ПЭ в 30% случаев: зудящая кожная сыпь, стоматиты, металлический привкус во рту, нарушения со стороны крови (вплоть до очень редкой, но смертельной апластической анемии и панцитопении), при назначении парентеральных препаратов - поражения почек с протеинурией и нитрито-

подобные реакции (головная боль, покраснение кожи, слабость, потливость), редко – энтероколиты, желтуха, периферическая нейропатия, а в поздний период (после 3 месяцев) – фиброзирующий альвеолит.

В процессе лечения необходим тщательный контроль периферической крови и анализов мочи.

Лечение препаратами золота называют хризо- или ауротерапией.

Показания:

- ревматоидный и псориатический артрит
- дискоидная красная волчанка (ауранофин)
- ЮРА
- Синдром Шегрена.

Натрия ауротиаомалат, кризанол вводят внутримышечно, ауранофин – внутрь. Ауранофин менее токсичен, но зато и значительно менее эффективен.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность
- нарушение гемопоэза
- заболевания почек
- тяжелые поражения печени
- активная форма туберкулеза легких
- коллагенозы (системная красная волчанка, узелковый периартериит, склеродермия, дерматомиозит)
- язвенный колит
- осложненные формы сахарного диабета
- период беременности и лактации
- детский возраст (ауранофин)

Взаимодействие:

Не надлежит одновременно с кризанолом использовать иммунодепрессивные (подавляющие защитные силы организма) продукты. Ауранофин не назначается вместе с пенициллинами и левамизолом.

Д-ПЕНИЦИЛЛАМИН (Купренна)

Формы выпуска: таблетки 125 мг, 250 мг.

Получен путем гидролиза пенициллина. Относится к комплексонам: связывается с медью крови (при болезни Вильсона-Коновалова), тканей (при ревматических процессах), с иммуноглобулинами крови (при иммунокомплексной патологии).

Механизм действия: подавляет активность Т-хелперов, продукцию иммуноглобулинов В-лимфоцитами, в т.ч. ревматоидного фактора и иммунных комплексов, тормозит синтез фибриллярного коллагена. Уменьшает деструкцию кости.

Пищевые белки существенно снижают всасывание Д-пеницилламина, поэтому приниматься он должен натощак (биодоступность 40-60%). В плазме крови препарат интенсивно связан с белками, в печени метаболизируется с образованием неактивных метаболитов, выводится почками. T_{1/2} при нормальной функции почек составляет 2,1ч, у больных с ревматоидным артритом увеличивается в среднем в 3,5 раза.

Нередко в процессе лечения Д-пеницилламином наблюдают обострение, иногда заканчивающееся спонтанной ремиссией. Также может развиваться «вторичная неэффективность»: полученный вначале клинический эффект сменяется стойким обострением ревматоидного процесса, несмотря на продолжающуюся терапию.

В процессе лечения необходим тщательный контроль периферической крови (включая количество тромбоцитов) и печеночных проб.

Показания к назначению:

- ревматоидный артрит
- палиндромный ревматизм

- некоторые формы системных васкулитов
- системная склеродермия
- билиарный цирроз (?)
- некоторые формы ЮРА
- болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация)

При ревматоидном артрите эффективность Д-пенициллина составляет 25-30%.

ПЭ: потеря вкуса (связывание цинка), изъязвление слизистой рта, стоматит, кожные изменения (обычно через 6 месяцев), зуд, тромбоцитопения, протеинурия, редко макромастия, клитеромегалия, вирилизация.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к пенициллину
- беременность
- лейкопения (снижении уровня лейкоцитов в крови) и тромбоцитопения (уменьшении числа тромбоцитов в крови)
- тяжелая почечная недостаточность
- бронхиальная астма

Таблица 82. Эффекты взаимодействия

Хинолоновые, противопухолые, лева-мизол, фенилбутазон	Аддитивность и суммация нежелательных реакций. Комбинация является опасной.
Антациды	Снижение абсорбции D-пенициллина из ЖКТ. Комбинация является нерациональной.
Препараты алюминия, магния, меди и железа	Образование хелатных соединений с ионами металлов. Снижение эффективности D-пенициллина. Комбинация является нерациональной.
ГКС	Суммация иммунодепрессивного действия, торможение синтеза коллагена. Комбинация является опасной.

4-АМИНОХИНОЛИНОВЫЕ ЛС (производные хинолина)

Представители: хлорохин (Делагил, Хингамин), гидроксихлорохин (Плаквенил)

Формы выпуска: хлорохин – таблетки 250 мг, гидроксихлорохин – таблетка 200 мг.

Обладают разнообразными фармакологическими эффектами:

- противовоспалительным
- противовирусным
- антипаразитарным
- антиоксидантным
- антипролиферативным
- фотопротективным
- гиполипидемическим (снижает общий холестерин крови на 10)
- гипогликемическим
- анальгетическим действием

Механизм действия: Столь многообразный эффект свидетельствует, что эти ЛС действуют на ключевые биохимические процессы в клетке. В последние годы предполагают, что 4-аминохинолиновые ЛС, являясь слабыми основаниями, селективно накапливаясь в цитоплазме макрофагов (возможно и в др. клетках), увеличивают рН в клетке, что нарушает процессинг и презентацию переработанных антигенов CD⁴⁺ T-

лимфоцитам. Кроме этого, эти ЛС подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов, ингибируют синтез ИЛ-1, ФНО и др., индуцируют апоптоз иммунокомпетентных клеток и сосудистого эндотелия, способствуют элиминации поврежденных иммунных клеток. Апоптоз ассоциируется с нарушением васкуляризации соответствующих клеток (важно при ревматоидном синовите).

Показания к назначению:

- красная волчанка (системная и дискоидная)
- ревматоидный серонегативный артрит, спондилоартрит (болезнь Бехтерева)
- палиндромный ревматизм
- эозинофильный фасцит
- синдром Шегрена
- ювенильный дерматомиозит

Применяют из этой группы хлорохин и гидроксихлорохин. Гидроксихлорохин является наименее токсичным хинолином. ПЭ не частые и обычно не опасные. Например, нарушение ЖКТ (тошнота, рвота, понос), обратимое нарушение зрения из-за отложения лекарства в роговице и в сетчатке, поседение волос.

Противопоказания

- гиперчувствительность
- печеночная и/или почечная недостаточность
- угнетение костномозгового кроветворения
- выраженные поражения сердечной мышцы (с нарушением ритма)
- нейтропения
- псориатический артрит
- порфиринурия
- беременность

Таблица 83. Эффекты взаимодействия

Антациды	снижается всасывание хлорохина в ЖКТ
Атракурия безилат	может усиливать или демаскировать латентно протекающую миастению или вызвать миастенический синдром, что может приводить к развитию гиперчувствительности к атракурия безилату
Инсулин	Усиление действия хлорохина
Карбамазепин	Хлорохин снижает противосудорожный эффект карбамазепина.
Левамизол	Увеличение вероятности аплазии костного мозга и поражения кожи.
Мефлохин	Изменения на ЭКГ и увеличение риска развития судорог
Антихолинэстеразные ср-ва	Хлорохин может усиливать симптомы миастении и таким образом устранять эффект антихолинэстеразных средств
Пеницилламин	Увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи
Празиквантел	Хлорохин снижает концентрацию празиквантела в плазме крови
Преднизон	Повышенный риск миопатий, в т.ч. кардиомиопатий
Суксаметоний	Хлорохин при сочетанном применении усиливает и удлиняет миорелаксирующее действие суксаметония
Фенилбутазон	Увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи
Этанол	Взаимно увеличивается гепатотоксичность
Метотрексат	Уменьшение гепатотоксичности

СУЛЬФАСАЛАЗИН

Формы выпуска: таблетки 500 мг

Относится к сульфаниламидам.

Механизм действия: В соединительной ткани стенки кишки диссоциирует на 5-аминосалициловую кислоту, обуславливающую противовоспалительные свойства сульфасалазина (угнетение синтеза простагландинов и лейкотриенов), и сульфапиридин - конкурентный антагонист парааминобензойной кислоты, прекращающий синтез фолатов в клетках микроорганизмов и обуславливающий антибактериальную активность. Действует в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки. Также сульфасалазин тормозит продукцию антител (иммунодепрессивное действие).

Показания для назначения:

- Неспецифический язвенный колит
- болезнь Крона
- ревматоидный артрит

ПЭ: встречаются редко, и примерно 1/3 пациентов вынуждена прекращать прием сульфасалазина. Чаще других бывает тошнота, рвота, головная боль и кожные сыпи, редко - нейтропения, тромбоцитопения и бесплодие (обратимое) у мужчин.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к сульфаниламидам и производным салициловой кислоты
- выраженные нарушения функции печени и/или почек
- анемия
- порфирия
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- кормление грудью
- детский возраст - до 5 лет

Таблица 84. Эффекты взаимодействия

Антикоагулянты	ФД взаимодействие, приводящее к повышению риска кровотечений. Комбинация является опасной.
Гипогликемические средства для перорального применения	Вытеснение сульфонамидов из связи с белками плазмы крови. Повышение гипогликемического эффекта. Комбинация является опасной.
Цитостатики	ФД взаимодействие, приводящее к повышению риска развития побочных эффектов цитостатиков. Комбинация является опасной.
Фолиевая к-та, дигоксин	Уменьшение абсорбции

ЦИТОСТАТИКИ (ИММУНОСУПРЕССОРЫ)

В лечении не онкологических больных - это всегда последняя ступень, это лекарственная терапия отчаяния (кроме метотрексата). Имеется целый ряд критериев, определяющих назначение цитостатиков. Преимущественно мишенью действия последних являются клетки крови (лимфоциты, нейтрофилы), макрофаги (моноциты), фибробласты, тучные клетки.

Представители: циклофосфамид (Циклофосфан), азатиоприн (Тиопресс), метотрексат (Метотрексат Эбеве, Метожект), лефлуномид (Арава, Элафра), циклоспорин А (Экворал).

Из цитостатиков наиболее популярен метотрексат. Он является «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита.

МЕТОТРЕКСАТ (Метотрексат Эбеве, Метожект)

Формы выпуска: таб. 2,5, 5 и 10 мг, р-р д/ин (шприц) 7,5мг- 0,75 мл, 10 мг-1 мл, 25 мг-2,5 мл.

Механизм действия: Метотрексат является конкурентным ингибитором фермента дигидрофолатредуктазы, которая превращает фолиевую кислоту в активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту. Это нарушает синтез нуклеиновых кислот и белка (блокирует превращение глицерина в серин, гомоцистеина в метионин). При длительном применении снижается всасывание его в кишечнике, что требует увеличения дозы. Эффект наступает через 4-6 недель, хорошо переносится при назначении 7,5-15 мг в неделю до объективных признаков улучшения или появления тяжелых ПЭ.

Показания к назначению метотрексата:

- различные ревматические заболевания
- склерозирующий холангит
- первичный билиарный цирроз печени
- псориаз
- саркоидоз
- воспалительные заболевания кишечника
- бронхиальная астма.

Противопоказания:

- гиперчувствительность
- иммунодефицит
- анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- лейкоз с геморрагическим синдромом
- печеночная или почечная недостаточность.

Взаимодействие

На фоне аллопуринола повышается концентрация метотрексата в крови и риск проявления токсичности. При одновременном применении с метотрексатом интенсивность действия аминофиллина может увеличиваться, что может потребовать снижения его дозы. На фоне амиодарона замедляется биотрансформация и увеличивается концентрация метотрексата в плазме. Совместное применение метотрексата и амоксициллина может увеличить степень токсичности метотрексата, возможно в результате конкурентного ингибирования тубулярной почечной секреции метотрексата амоксициллином. Метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу и снижает эффект фолиевой кислоты (в составе комбинации аскорбиновая кислота + фолиевая кислота), вместо нее пациентам, применяющим метотрексат, следует назначать кальция фолинат. Метотрексат оказывает умеренный стероидсберегающий эффект. На фоне гидрокортизона возможно увеличение токсичности и снижение противоопухолевой активности; при совместном назначении необходима осторожность. Следует соблюдать осторожность при назначении диклофенака менее чем за 24 ч до или после применения метотрексата, т.к. в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие.

ЦИКЛОФОСФАМИД (Циклофосфан) биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих алкилирующее действие

Формы выпуска: порошок для инъекций 200 мг

Механизм действия: Алкилирующие метаболиты атакуют нуклеофильные центры белковых молекул, образуют поперечные сшивки между нитями ДНК и блокируют митоз опухолевых клеток. Обладает широким спектром противоопухолевой активности. Иммунодепрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации лимфоцитарных клонов (преимущественно В-лимфоцитов), участвующих в иммунном ответе.

Показания:

- Ревматоидный артрит

- Гранулема Вегенера
- Полимиозит
- СКВ
- Системные васкулиты и пр.

Противопоказания

- Гиперчувствительность
- тяжелые нарушения функции почек
- гипоплазия костного мозга
- выраженная кахексия
- терминальные стадии онкологических заболеваний
- беременность, кормление грудью.

Взаимодействия

Аллопуринол повышает (взаимно) угнетение функции костного мозга. При сочетании применения циклофосфамида с комбинацией биспролол + гидрохлоротиазид возможно усиление миелотоксичности. Циклофосфамид усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных сахароснижающих средств.

АЗАТИОПРИН (Тиопресс) – антиметаболит пуриновых оснований.

Формы выпуска: таблетки 50 мг.

Механизм действия: азатиоприн блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей. Иммунодепрессивное действие азатиоприна направлено преимущественно на реакции замедленной гиперчувствительности и клеточную цитотоксичность. Подавляет реакцию тканевой несовместимости. В меньшей степени действует на синтез антител.

Показания:

В ревматологии:

- ревматоидный артрит
- хронический активный гепатит
- СКВ
- неспецифический язвенный колит
- дерматомиозит
- миастения
- узелковый периартериит
- вульгарная пузырчатка
- аутоиммунный гломерулонефрит
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- псориаз

В трансплантологии:

- профилактика реакции отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину;
- беременность.

Взаимодействия

На фоне аллопуринола повышается концентрация азатиоприна в крови и риск проявления токсичности. Азатиоприн ингибирует антикоагулянтный эффект варфарина. Азатиоприн повышает риск развития катаракты при лечении ГКС. При одновременном применении азатиоприна с циклоспорином увеличивается риск развития инфекции и возникновения опухолей.

Азатиоприн и циклофосфамид полезны при упорном ревматоидном артрите, особенно если есть системные проявления. Полезность ограничена токсичностью.

ЛЕФЛУНОМИД (Арава)

Формы выпуска: таблетки 20 мг

Механизм действия: в кишечнике и плазме превращается в активный метаболит, который ингибирует дигидрооротат дегидрогеназу. Это приводит к блокаде синтеза пиримидиновых оснований и осановке клеточного роста стимулированных клеток в G1-фазе. В результате тормозится пролиферация Т-клеток и выработка антител В-клетками.

Лефлуномид хорошо всасывается в ЖКТ, подвергается энтерогепатической циркуляции,

T1/2-19 дней. По эффективности равен метотрексату при ревматоидном артрите.

Показания для назначения

- Ревматоидный артрит

Противопоказания

- гиперчувствительность
- беременность

Селективный цитостатик **ЦИКЛОСПОРИН А** разработан фирмой «Сандоз» в 1970-72 г.г. первоначально предназначался для подавления трансплантационного иммунитета.

Механизм действия: Обладает способностью блокировать активацию лимфоцитов в фазах G₀ или G₁ клеточного цикла, синтез и высвобождение цитокинов, рост Т-лимфоцитов синтез ИЛ-2. Оказывает избирательное действие и не обладает угнетающим эффектом на кроветворение и фагоцитарное звено иммунитета.

Имеет следующие преимущества перед другими цитостатиками:

- ✓ не подавляет способность нейтрофилов к хемотаксису и фагоцитозу
- ✓ в иммунодепрессивных дозах не угнетает функцию костного мозга
- ✓ сохраняется эффект после отмены

Показания для назначения

- ревматоидный артрит
- полимиозит, дерматомиозит
- СКВ
- некоторые варианты системной склеродермии
- реакции отторжения трансплантата
- нефротический синдром

Противопоказания

- Гиперчувствительность к циклоспоринолу или его составляющим

Взаимодействие

С особой осторожностью следует применять лефлуномид вместе с варфарином (метаболизируется с помощью CYP2C9); сообщалось об увеличении ПВ при одновременном применении этих ЛС. На фоне лефлуномида, ингибирующего CYP2C9, замедляется биотрансформация диклофенака и увеличивается (до полуторакартной) концентрация в крови. увеличивает (взаимно) риск поражения печени (сочетанное применение не рекомендуется).

Иммунодепрессанты имеют общие ПЭ, свойственные любому препарату из этой группы, в то же время для каждого из них свойственны характерные особенности.

Самые частые осложнения цитостатиков – нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, анорексия, боли в животе. Они имеют дозозависимый эффект и чаще встречаются при приеме азатиоприна. При нем возможна гиперурикемия, требующая коррекции дозы и назначения аллопуринола. Наиболее опасным осложнением циклофосфана является геморрагический цистит с исходом в фиброз, а иногда – рак мочевого пузыря. Также в основном при его применении отмечают алопецию, дистрофические изменения волос и ногтей (обратимый характер). Метотрексат обладает достаточно вы-

раженным гепатотоксическим действием. Циклофосфан и метотрексат могут давать легочной фиброз. В целом метотрексат переносится лучше других базисных препаратов, но может приводить к ослаблению памяти, стоматиту, дерматиту, недомоганию. Циклоспорин по сравнению с другими цитостатиками дает меньше непосредственных и отдаленных ПЭ. Возможно развитие АГ, переходящей азотемии, гипертрихоза, парестезий, гипербилирубинемии и ферментемии.

Сводные данные ПЭ цитостатиков представлены в Таблице 85.

Таблица 85. ПЭ иммунодепрессантов

ПЭ эффект	Циклофосфа- мид	Азатио- прин	Метотрексат	Циклоспо- рин
Нарушение menses	+	-	-	+
Азооспермия	+	-	-	?
Поражение печени	-	+	++	(+)
Угнетение костного мозга	+	+	+	+
Развитие инфекции	+	-	+	+
Хромосомные aberrации	++	++	+	?
Тератогенность	+	-	++	+
Канцерогенность	+	+	-	+

БЛОКАТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА (ФНО- α , TNF- α)

Вследствие высокой эффективности и низкой токсичности являются средствами выбора для «базис-терапии» коллагенозов.

АДАЛИМУМАБ (Хумира) Форма выпуска: р-р д/ин 40 мг – 0,8 мл

ИНФЛИКСИМАБ (Ремикейд) Форма выпуска: порошок 100 мг для инфузий.

Известно, что цитокины (в т.ч. ФНО-альфа), являются ключевыми патогенетическими агентами, участвующими в развитии воспаления при коллагенозах (ревматоидный артрит и др.). Адалимумаб является рекомбинантным человеческим анти-TNF моноклональным антителом, инфликсимаб – это смесь человеческих и мышиных моноклональных антител.

Механизм действия этих препаратов идентичен: моноклональные антитела предупреждают действие ФНО-альфа на мембранные рецепторы, в результате чего снижается функция макрофагов и Т-лимфоцитов.

Показания для назначения

Адалимумаб: ревматоидный артрит (вместе с метотрексатом), псориаз, анкилозирующий спондилит, ювенильный хронический артрит.

Инфликсимаб: ревматоидный артрит, болезнь Крона.

П.Э. сходны с таковыми при применении препаратов из группы цитостатиков.

Противопоказания к инфликсимабу

- гиперчувствительность
- тяжелый инфекционный
- сердечная недостаточность средней или тяжелой степени
- детский и подростковый возраст до 18 лет (при болезни Крона — до 6 лет)
- беременность, кормление грудью

Особые указания: т.к. адалимумаб снижает функцию макрофагов, это увеличивает риск активации латентного туберкулеза и других инфекций

Отмечается явление синергизма при совместном назначении метотрексата и ингибиторов ФНО-альфа.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ.

По противовоспалительному действию ГКС нет равных ЛС. Кроме этого, эти средства обладают иммуотропным, перmissивным (увеличивает количество адренергических рецепторов и повышает физиологическую активность катехоламинов) и метаболическим действием, влияя на все виды обмена.

Механизм действия. Глюкокортикостеронды поступают к клеткам-мишеням и проникают через их мембрану в цитоплазму, где связываются со специфическими рецепторами. В покое глюкокортикоидные рецепторы связаны с белком теплового шока (hsp90) в неактивный комплекс. Под влиянием глюкокортикоидного гормона рецептор освобождается от белка, присоединяет гормон, после чего комплексы гормон-рецептор объединяются парно и полученные пары поступают в ядро клетки, где связываются с рецепторными последовательностями нуклеотидов на поверхности ДНК. Активация рецепторов ДНК приводит к изменению процессов транскрипции ряда генов: торможения синтеза интерлейкинов и металлопротеаз, стимуляции синтеза макрокортина (липокортина), блокирующего активность фосфолипазы А клетки, в результате чего не высвобождается из оболочки клетки арахидоновая кислота. ГКС обладают достаточно выраженным антипролиферативным действием, тормозя деление фибробластов (Рисунок 10).

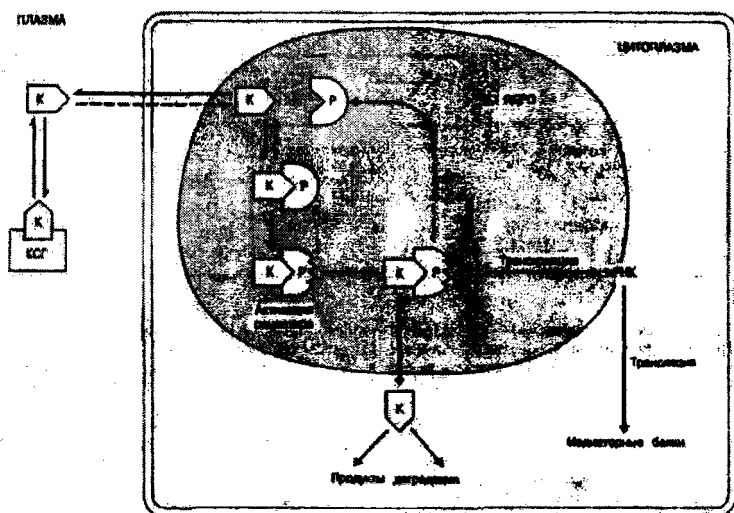


Рисунок 10 Механизм действия глюкокортикоидов на внутриклеточные рецепторы. КСГ - кортикостероидсвязывающий глобулин (в плазме); К - кортикостероид; Р - рецептор; иРНК - информационная рибонуклеиновая кислота.

По своей значимости эффекты глюкокортикоидов могут быть разделены на две категории: 1) противовоспалительные и иммунодепрессивные; 2) метаболические и опосредованные гипоталамусом и передним гипофизом эффекты обратной негативной связи, а также некоторые другие. При физиологическом выделении глюкокортикоидов в условиях целостного организма все эти эффекты обеспечивают выживание, особенно в условиях, угрожающих жизни. Те же эффекты необходимы при проведении заместительной терапии в случае недостаточной функции коры надпочечников. Однако при ис-

пользовании глюкокортикоидов в качестве противовоспалительных ЛС все эффекты, кроме противовоспалительных, считаются побочными и нежелательными.

Таблица 86. Метаболические эффекты глюкокортикоидов

Эффект	Следствие эффекта при длительном приеме больших доз
Глюкокортикоидные эффекты	
Снижение уровня АКТГ	Угнетение функции и атрофия коры надпочечников
Снижение захвата глюкозы тканями	Развитие стероидного сахарного диабета
Повышение глюконеогенеза	
Повышение уровня глюкозы в крови	
Повышение катаболизма белка	Мышечное истощение, истончение кожи
Снижение синтеза белков (антител)	Повышение восприимчивости к инфекциям
Повышение катаболизма костной ткани	Задержка роста костей (у детей) и остеопороз
Повышение секреции HCl и пепсина	Изъязвление слизистой желудка и пищевода (стероидные язвы)
Перераспределение жира с верхних и нижних конечностей на туловище и лицо	Округление и покраснение лица (лунообразное лицо). Появление багровых полос растяжения кожи (стрии)
Возбуждение ЦНС	Стероидные психозы (от эйфории до депрессии)
Минералокортикоидные эффекты	
Повышение реабсорбции Na	Задержка в организме натрия и воды. Артериальная гипертензия. Гипоклиемия. Мышечная слабость.
Повышение экскреции K и H	

Фармакологические эффекты глюкокортикоидов. Эта группа эффектов возникает только при супрафизиологических концентрациях гормона в организме.

Противовоспалительный эффект. Глюкокортикоиды подавляют все фазы как острого, так и хронического воспалительного процесса.

- В очаге воспаления повышается активность фосфолипазы A₂ и циклооксигеназы-II (ЦОГ-II) типа, которые участвуют в синтезе медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов. Кортикостероиды тормозят гены, отвечающие за синтез ЦОГ-II. Кроме того, под влиянием глюкокортикоидов активируются гены, отвечающие за синтез особого белка – липокортина. Этот белок способен связывать фосфолипазу A₂ в неактивные комплексы. Поэтому, при введении глюкокортикостероидов снижается активность фосфолипазы A₂ и циклооксигеназы-II типа, уменьшается синтез провоспалительных цитокинов (см. рис. 2.).

- В очаге воспаления в большом количестве образуются молекулы клеточной адгезии – особые белки, которые синтезируются клетками эндотелия и необходимы для привлечения в очаг воспаления лейкоцитов и макрофагов. Глюкокортикостероиды снижают синтез молекул клеточной адгезии, миграция лейкоцитов и макрофагов в очаг воспаления прекращается.

- В очаге воспаления образуются митогенные факторы (ФНОα), которые стимулируют размножение фибробластов (основных клеток соединительной ткани) и процессы рубцевания воспаленной ткани. Данный процесс может быть весьма опасен, т.к. в процессе рубцевания в ткани могут погибнуть нормальные клетки (например, при ревматическом воспалении суставов процесс рубцевания приводит к разрушению хря-

ша и кости сустава и прекращению движений в суставе). Глюкокортикоиды тормозят гены ФНО α и уменьшают процессы фиброобразования в очаге воспаления.

Иммунодепрессивный эффект. Глюкокортикостероиды оказывают многостороннее угнетающее действие на иммунную систему, связанное с подавлением ряда цитокинов.

- перераспределение иммунцитов (лимфоцитов, моноцитов, макрофагов) из циркулирующей крови в иммунокомпетентные органы
- уменьшение содержания иммуноглобулинов (в том числе и хелперов) вначале за счет усиления их катаболизма, а при большей дозировке путем блокады синтеза этих белков
- препятствует взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, блокируя тем самым высвобождение биологически активных веществ
- инактивирует Fc фрагмент иммуноглобулинов
- тормозит экспрессию ЦОГ-2

Некоторые медиаторы воспаления, синтез или действие которых снижается глюкокортикоидами

- ✓ Интерферон
- ✓ Интерлейкин-1
- ✓ Интерлейкин-2
- ✓ Субстанции, стимулирующие естественные киллеры
- ✓ Простагландины
- ✓ Лейкотриены
- ✓ Брадикинин
- ✓ Фактор активации тромбоцитов
- ✓ Гистамин
- ✓ Нейтральные протеазы

Противошоковый. Глюкокортикоиды повышают артериальное давление и стабилизируют его на этом повышенном уровне. Эффект связывают с одной стороны с увеличением ОЦК на фоне задержки жидкости из-за минералокортикоидной активности, с другой стороны – с повышением чувствительности миокарда и сосудов к катехоламинам. ГКС повышают содержание глюкозы в крови.

Противоаллергический. Глюкокортикоиды тормозят синтез гемопоэтических факторов – IL-4 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), которые необходимы для процесса деления стволовых клеток костного мозга. Поэтому на фоне введения глюкокортикоидов в крови снижается уровень лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов. В то же время образование нейтрофилов в костном мозге и их концентрация в крови возрастает.

Влияние на органы дыхания. В последний месяц беременности у плода глюкокортикоиды активируют гены, отвечающие за синтез сурфактанта – поверхностно-активного вещества, которое покрывает альвеолы легких и необходимо как для их раскрытия в момент первого вдоха, так и для защиты в последующем ткани легких от коллапса (спадения).

Различают 3 основных вида терапии с помощью ГКС:

1. **Заместительная** (восполнение недостатка ГК в организме). При этом предпочтение отдается природным гормонам в связи с большим влиянием на минеральный обмен.
2. **Супрессивная** (подавление стероидогенеза в коре надпочечников путем торможения выработки кортиколиберина и АКТГ). Применяется при адреногенитальных гормонально-активных процессах.
3. **Фармакодинамическая (патогенетическая)** – использование внеметаболических фармакотерапевтических эффектов ГКС. Используется наиболее часто.

Последняя по длительности может быть кратковременной (около недели), средней длительности (около месяца) и длительная ГКС терапия (многие месяцы или пожизненно).

Кратковременное ГКС терапия используется при неотложных ситуациях (шок, астматический статус и др.) или в супердозах для так называемой пульс-терапии (чаще при аутоиммунных кризах). Длительная ГКС терапия проводится минимально эффективными дозами с оперативной регуляцией этих доз, переход на альтернирующий метод применения. Для улучшения переносимости ГКС используют методы местного применения (мази, ингаляции). Внутрисуставное введение ГКС уже прошло пик популярности. Указывается, что ГКС при ревматоидном артрите тормозят разрастание паннуса и при длительном применении играют роль базисного средства.

Режим дозирования глюкокортикостероидов. Как правило при лечении того или иного заболевания указывают дозы стероидов в пересчете на преднизолон. При необходимости назначения другого стероида используют шкалу равноэквивалентных доз (см. таблицу). В настоящее время используют три принципиальные схемы введения глюкокортикостероидов.

- **Непрерывное введение.** Глюкокортикоиды применяют ежедневно, при этом суточную дозу вводят в 2 приема: $\frac{2}{3}$ дозы утром в 7-8 часов и $\frac{1}{3}$ дозы в 14-15 часов дня. При таком режиме введения моделируется естественный циркадианный ритм секреции глюкокортикоидов и они реже вызывают атрофию коры надпочечников.

- **Альтернирующая терапия.** Пациент по утрам через день получает двойную суточную дозу глюкокортикоидов. Такая схема терапии используется только после того, как течение заболевания стало стабильным. Этот вид терапии крайне редко вызывает нежелательные эффекты, т.к. между приемами лекарства сохраняется достаточный период покоя для восстановления нарушенных функций.

- **Пульс-терапия.** При этом режиме пациенту 1 раз в неделю внутривенно вводят 1000 мг метилпреднизолона в течение 30-60 мин. В последующие дни пациент либо не получает стероиды вообще, либо ему назначают минимальные дозы. Данный режим введения используют при тяжелом течении заболевания, рефрактерности к традиционной терапии.

Основные ПЭ ГКС:

- Лунообразное лицо
- Горб буйвола
- Повышение массы тела
- Диабетогенный эффект
- Задержка натрия и воды, потеря калия
- Повышенная кровоточивость (петехии, экхимозы)
- Гипертензия
- Остеопороз
- Мышечная слабость
- Пониженная резистентность к инфекциям
- Истончение кожи
- Глаукома
- Тератогенное действие

Следует помнить, что *все глюкокортикоиды не отличаются между собой по эффективности*, но отличия заключаются в активности, длительности действия лекарственных средств, особенностям их фармакокинетики и частоты развития нежелательных эффектов (Таблица 87).

Глюкокортикоидные средства для системного применения.

Преднизолон (Prednisolone). Синтетический глюкокортикоид, который рассматривают как эталонное средство в этой группе. Сочетает высокую глюкокортикоидную активность и умеренную минералокортикоидную.

Таблица 87. Сравнительная характеристика активности ГКС

ЛС	Экв. доза	ПВА	Глюкокортик. активность	Минералокортик. активность	Угнетение гипофиза	Увеличение массы тела	Мышечная атрофия	АГ	ПЭ в ЭКТ	Наруш. психич. функций
Гидрокортизон	20	1	0,8	1	1	++++	0	++ ++	+++ +	++++
Преднизолон	5	4	4	0,8	4	++	0	++	+++	+++
Метилпреднизолон (медрол)	4	5	5	0,5	5	+		+	+	+
Триамцинолон	4	5	5	0,5	5	0	++++	+	+	+++
Дексаметазон	0,75	25	0	0	40-50	+++	+++	++	+++ +	++
Бетаметазон	0,6	25	0	0	40-50	+++	+++	++	++	++

ПВА – противовоспалительная активность.

ФВ: таблетки по 5, 10 и 20 мг; мазь 0,5%-10,0; раствор преднизолона фосфата 30 мг/мл (3%) ампулы по 1 мл; порошок преднизолона гемисукцината в ампулах по 10, 25, 50 и 250 мг; суспензия преднизолона ацетата в ампулах по 10, 20, 25 и 50 мг; капли во флаконах 0,5%-10 мл.

После введения преднизолон на 90% связан с белками. Хорошо проникает во все органы и ткани, подобно гидрокортизону 51% преднизолона разрушается 11β-дегидрогеназой плаценты. Поэтому он относительно безопасен для плода и может применяться по жизненным показаниям у беременных женщин.

Применение и режим дозирования. Преднизолон применяют для всех видов глюкокортикоидной терапии.

- При пероральном введении дозы составляют 15-100 мг/сут (в случае лечения гемобластозов – 40-60 мг/м² поверхности тела в сутки).
- При введении в полость суставов он назначается в дозах 5-50 мг 1 раз в неделю.
- Внутривенное введение используют при тяжелых системных аллергических реакциях или астматическом статусе, при этом доза может достигать 400-1200 мг (в настоящее время считают, что при астматическом статусе предельной дозы преднизолона нет, единственный критерий величины дозы – купирование статуса).
- Местные аппликации преднизолона при кожных и глазных заболеваниях проводят 2-3 раза в день (лекарство наносят на очаг поражения не втирая его).

Взаимодействие преднизолона с другими ЛС представлены в Таблице 88.

Гидрокортизон (Hydrocortisone). Природный глюкокортикоидный гормон. По глюкокортикоидной активности уступает преднизолону, но по минералокортикоидной превосходит его в 3 раза.

ФВ: 0,5 1 и 2,5% мазь глазная по 2,5 и 3,0 г; 0,1% крем по 15,0 г и 0,1 лосьон по 20 мл; суспензия гидрокортизона ацетата 2,5% в ампулах по 1 и 2 мл; порошок гидрокортизона сукцината по 500 мг во флаконах.

В крови гидрокортизон на 90% связан с белками крови. Биологически активными являются только 10% свободной фракции гидрокортизона. Гидрокортизон может хорошо проникать во все органы и ткани, в т.ч. и через плаценту. Однако, в плаценте имеется фермент, который превращает более 67% гидрокортизона в неактивный метаболит. Поэтому, данное лекарственное средство может применяться по жизненным показаниям у беременных женщин, т.к. его влияние на плод будет сведено к минимуму.

Применение и режим дозирования:

- при заместительной терапии острой надпочечниковой недостаточности (внутривенно в дозе 100-500 мг/сутки как правило не более 48-72 часов)
- ретробульбарно при воспалительных заболеваниях глаз по 5-20 мг 1 раз в неделю;
- наочно в виде мазей, кремов, лосьонов при кожных аллергических заболеваниях, псориазе, экземе 2-3 раза в день наносят на места поражения не втирая ее, продолжительность курса лечения не более 2-3 недель;
- ректально в виде микроклизм при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона по 5-50 мг на клизму ежедневно или через день;
- внутрисуставно при ревматоидном артрите и др. системных коллагенозах по 5-25 мг в полость «сухого» сустава (т.е. при отсутствии экссудата в полости сустава) 1 раз в 1-3 недели всего на курс до 6 инъекций.

Таблица 88. Взаимодействие преднизолона с различными ЛС

Антикоагулянты. Салицилаты.	При одновременном применении преднизолона с антикоагулянтами возможно усиление противосвертывающего действия последних; с салицилатами - увеличивается вероятность возникновения кровотечений
Противодиабетические средства.	уменьшается скорость снижения уровня глюкозы в крови;
Сердечные гликозиды.	усиливается риск развития гликозидной интоксикации;
Рифампицин.	ослабление терапевтического действия рифампицина
Диуретики.	возможно усугубление нарушений электролитного обмена, потенцирование гипокалиемии;

Метилпреднизолон (Methylprednisolone, Medrol). По сравнению с преднизолоном обладает на 20% большим глюкокортикоидным эффектом и практически лишен минералокортикоидной активности. В отличие от преднизолона и других кортикостероидов крайне редко вызывает нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и ЦНС, поэтому метилпреднизолон рекомендуется для проведения высокодозной глюкокортикоидной терапии, пульс-терапии.

ФВ: таблетки по 4 и 16 мг; порошок во флаконах по 250, 500, 1000 и 2000 мг; суспензия метилпреднизолон ацетата флаконы по 40 мг.

Применение и режим дозирования.

- Внутрь метилпреднизолон применяют в дозе 4-96 мг/сут, депо-форму можно вводить внутримышечно 40-120 мг 1 раз в неделю (на курс 1-4 инъекции).
- При проведении пульс-терапии 1000 мг метилпреднизолон растворяют в 100 мл физиологического раствора и вводят в течение 30-60 мин 1 раз в неделю.
- Иногда метилпреднизолон применяют для профилактики рвоты при лечении цитостатическими средствами у онкологических пациентов. В этом случае метилпреднизолон назначают в дозе 250 мг за 20 мин до приема химиопрепарата и повторно в такой же дозе через 6 часов после их приема.

Дексаметазон (Dexamethasone, Dexasone). Фторированный синтетический глюкокортикостероид. Одно из наиболее мощных глюкокортикоидных соединений – в 7 раз сильнее преднизолона по глюкокортикоидной активности, лишен минералокортикоидной активности.

ФВ: таблетки по 0,5 и 1,5 мг, раствор дексаметазона фосфата 0,4% в ампулах по 1 и 2 мл.

Вызывает сильное и длительное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выраженные нарушения углеводного и жирового обменов, он часто способен вызвать психотические реакции. Дексаметазон обладает ярким дегидратирующим действием на ткани, особенно на ткани мозга. В связи с этим, его рекомендуют включать в схемы терапии отека мозга.

В отличие от нефторированных глюкокортикоидов после всасывания он только на 60% связывается с белками крови. Доля биологически активной свободной фракции составляет около 40%.

Дексаметазон (как и другие фторированные стероиды) устойчив к действию 11 β -дегидрогеназы плаценты и в неактивный метаболит конвертируется только 2% поступившего в плаценту вещества, поэтому дексаметазон хорошо проникает в ткани плода и эффективно стимулирует процессы синтеза сурфактанта и созревания легких.

Применение и режим дозирования.

Внутрь назначают по 2-15 мг/сут в 1 или 2 приема, внутривенно или внутримышечно вводят по 4-20 мг/сут, в полость суставов по 2-8 мг каждые 3 дня-3 недели.

- При отеке мозга дексаметазон вводят внутривенно в дозе 10 мг, затем введение повторяют каждые 6 часов в дозе 4 мг внутримышечно до устранения симптомов. Лечение продолжают не менее 2-4 дней после стабилизации состояния, в последующем постепенно в течение 5-7 дней проводят отмену дексаметазона.

- Для профилактики рвоты у пациентов, получающих цитостатическую терапию дексаметазон вводят по 10 мг за 20 минут до приема цитостатика и через 6 часов после его введения.

- Для стимуляции синтеза сурфактанта у плода при невынашивании беременности дексаметазон назначают беременной женщине в дозе 5 мг 3 раза в день (оптимальный курс – 5 дней).

Взаимодействие дексаметазона с другими ЛС представлены в Таблице 88.

Таблица 89. Взаимодействие дексаметазона с различными ЛС

Сердечные гликозиды.	При одновременном применении дексаметазона с сердечными гликозидами возможно ухудшение переносимости последних из-за дефицита калия
Диуретики.	возможно усиление выведения калия
Гипогликемические средства.	возможно снижение их эффективности
Производные кумарина	возможно ослабление антикоагулянтного эффекта
Фенитоин, Фенобарбитол, Рифампицин.	возможно ослабление эффекта дексаметазона
Гормональные контрацептивы	возможно усиление действия дексаметазона
Празиквантель	возможно уменьшение его концентрации в крови
Нестероидные противовоспалительные средства.	возможно усиление риска возникновения эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ

Триамцинолон (Triamcinilone, Polcortolon). Является фторированным синтетическим глюкокортикоидным средством. По активности сопоставим с метилпреднизолоном.

ном. При его применении часто возникают нежелательные эффекты со стороны кожи (стрии, кровоизлияния, гирсутизм) и мышц («триамцинолоновая» миопатия).

ФВ: таблетки по 2, 4 и 8 мг, суспензия триамцинолона цетонида 10 и 40 мг/мл (1 и 4%) в ампулах по 1 мл (Kenalog), мазь 0,1%-15,0.

По фармакокинетическим параметрам напоминает дексаметазон, однако, с белком плазмы связывается крайне слабо: ≈40% лекарства связано с альбуминами плазмы, а 60% представляют собой свободную биологически активную фракцию. В процессе метаболизма триамцинолона образуется 3 метаболита, причем 2 из них обладают фармакологической активностью.

Режим дозирования:

- внутрь принимают в дозе 4-48 мг/сут в 2 приема,
- внутримышечно и в полость сустава вводят по 40-80 мг 1 раз в месяц (в виде депо-препарата кеналога),
- местно применяют в виде мази, которую апплицируют на пораженную область 2-3 раза в день.

Глюкокортикоидные средства для местного применения.

Флюметазон (Flumetasone, Lorinden), Будесонид (Budesonide, Pulmicort), Беклометазон (Beclometasone, Becotide; смотри соответствующие разделы).

Фармакотерапия основных воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Ревматические болезни включают более 120 разнообразных по происхождению нозологических форм, преимущественно системного, реже локального характера, лучшим проявлением которых является стойкое поражение опорно-двигательного аппарата: суставов, мышц, связок, сухожилий и костей. Их изучением занимается наука *ревматология*.

Ревматоидный артрит - это системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом.

Причины заболевания на сегодняшний день неизвестны. Полагают, что заболевание развивается в результате инфекции, вызывающей нарушения иммунной системы у наследственно предрасположенных лиц, при этом образуются так называемые иммунные комплексы (из антител, вирусов и проч.), которые откладываются в тканях и приводят к повреждению суставов. Заболевание характеризуется высокой инвалидностью (70%), которая наступает довольно рано.

Ревматоидный артрит может начаться с любого сустава, но чаще всего начинается с мелких суставов на пальцах, руках и запястьях. Обычно поражение суставов симметрично, то есть если болит сустав на правой руке, значит должен заболеть тот же сустав на левой. Чем больше суставов поражено, тем более продвинута стадия болезни.

Другие частые симптомы:

1. Усталость, астеновегетативный синдром
2. Утренняя скованность. Обычно, чем дольше длится скованность, тем активной будет болезнь.
3. Слабость
4. Похожие на грипп симптомы, включая невысокий жар.
5. Боли при длительном сидении
6. Вспышки активности заболевания, сопровождающиеся ремиссией.
7. Мышечные боли
8. Потеря аппетита, депрессия, потеря веса, анемия, холодные и/или потные ладони и ступни

9. Нарушение работы слонных и слезных желез, вызывающее недостаточную выработку слёз и слюны.

Системная красная волчанка (СКВ) - диффузное заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением соединительной ткани и её производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла.

Название болезнь получила из-за своего характерного признака – сыпи на переносице и щеках (поражённый участок по форме напоминает бабочку).

Критерии диагностики СКВ

1. Сыпь на скулах (волчаночная бабочка).
2. Дискоидная сыпь (толстые красные чешуйчатые пятна на коже).
3. Фотосенсибилизация.
4. Язвы в ротовой полости.
5. Артрит (неэрозивный): 2 и более периферических суставов.
6. Серозит: плеврит или перикардит.
7. Поражение почек: персистирующая протеинурия (более 0,5 г/сут) или цилиндрурия.
8. Поражение ЦНС: судороги и психоз.
9. Гемолитическая анемия (антитела к эритроцитам), тромбоцитопения, лейкопения.
10. Иммунологические показатели: анти-ДНК или анти-Sm или аФЛ.
11. АНФ повышение титра.

При наличии 4-х критериев в любое время после начала заболевания ставят диагноз системной красной волчанки.

Системная склеродермия (греч. σκληρός - «твёрдый» и δέρμα - «кожа») - прогрессирующее системное заболевание, в основе которого лежит воспалительное поражение мелких сосудов всего организма, с последующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Возможно, заболевание имеет генетическую предрасположенность. Однако, достоверно провоцирующими факторами ее появления являются такие внешние вредные факторы, как переохлаждение, вибрация на производстве, перенесенные инфекции нервной системы.

Клинические проявления склеродермии отличаются большим разнообразием, поскольку заболевание поражает практически все органы и ткани.

Характерным является поражение кожи, что встречается у большинства больных склеродермией: маскообразность лица (крайне сниженная мимика, производящая впечатление как бы натянутости кожи лица) и изменение кистей рук (худые и малоподвижные пальцы, с крупными ногтями и утолщением концевых фаланг).

Изменение сосудов кистей рук приводит к развитию синдрома Рейно - резкого сосудистого спазма с похолоданием и болью в пальцах. Из внутренних органов при склеродермии наиболее часто поражаются почки, лёгкие, сердце. Большинство изменений при склеродермии - например, мышечные и костные боли, - могут напоминать проявления ревматизма или ревматоидного артрита. Дифференциальная диагностика с этими заболеваниями проводится на основании Rtg- исследования и иммунных тестов.

Место нестероидных противовоспалительных ЛС в фармакотерапии воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Диклофенак сочетает высокую эффективность с хорошей переносимостью и поэтому является одним из наиболее часто назначаемых НПВС. Как противовоспалительное средство диклофенак назначают при ревматоидном артрите, остеоартритах, артрозах, анкилозирующем спондилите, миозитах и перикардитах. Обычные лекарственные формы назначают по 25-50 мг 2-3 раза в день, «ретардированные» в дозе 100 мг 1-2 раза в день.

АСК применяют в расчете на противовоспалительный и анальгетический эффект при лечении ревматических заболеваний (ревматизм, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псорриатический и подагрический артрит, синдром Рейтера). Ее прием позволяет быстро добиться контроля над проявлениями заболевания, но следует помнить, что эффект АСК симптоматический, т.е. она позволяет быстро устранить все беспокоящие пациента симптомы, но при этом не способна существенно повлиять на течение заболевания. После однократного применения эффект сохраняется около 4 часов. АСК назначают по 4,0-6,0 г/сут в 3-4 приема.

Ибупрофен используется как анальгетик и противовоспалительное средство при тяжелом течении ревматоидного артрита и остеоартрита внутрь по 400-600 мг 3-4 раза в день (препараты пролонгированного действия по 600-1200 мг 2 раза в день);

Напроксен применяют внутрь или ректально по 500-1000 мг/сут в 1-2 приема при лечении ревматических заболеваний (системные коллагенозы, остеоартриты и артрозы) в расчете на противовоспалительное действие.

Полагают, что у пироксикама имеют место уникальные компоненты противовоспалительного механизма действия:

- он снижает образование ревматоидного фактора – белка острой фазы воспаления, который относится к группе IgM;
- увеличивает соотношение T_H/T_C в пользу последних и, поэтому, способен подавить аутоиммунные реакции в области воспаленного органа или ткани.

По своему противовоспалительному эффекту пироксикам приближается к индометацину, а по анальгетическому – лишь незначительно уступает ему. Переносимость пироксикама несколько лучше, чем при использовании АСК и индометацина. Как противовоспалительное средство пироксикам назначают длительными курсами при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, остеоартрите и приступах подагрического артрита по 20 мг/сутки в 1 прием. Пироксикам является одним из наиболее гастротоксичных НПВС (по некоторым данным в этом отношении он превосходит даже АСК).

Набуметон обладает достаточно хорошей противовоспалительной активностью и, анальгетическим эффектом при хронических воспалительных процессах. Его применяют при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях, остеоартритах. Как правило, его назначают по 1000 мг в один прием (при неэффективности возможно повышение дозы до 2000 мг/сутки в 2 приема). Возникновение НПВС-гастропатии, гепато- и нефротоксического эффекта по сравнению с другими нестероидными средствами он провоцирует значительно реже.

В связи с тем, что *нимесулид* относительно селективен в отношении ЦОГ-2, которая играет важную роль в восприятии хронической боли, он хорошо устраняет длительно существующие болевые синдромы (например, боли при ревматических поражениях суставов), но значительно менее эффективен при острых болях, которые развиваются при участии ЦОГ-1 (например, головные боли, менструальные боли). Применяют нимесулид внутрь по 100 мг 2 раза в день.

Для *целекоксиба* характерны выраженный противовоспалительный и анальгетический эффекты. По своей эффективности целекоксиб в дозе 100-400 мг/сутки не уступает АСК, напроксену и диклофенаку. Интересно отметить, что противовоспалительный и анальгетический эффекты лекарства не носят дозозависимого характера. При использовании в дозе менее 100 мг/сутки эффект лекарства отсутствует, в диапазоне доз от 100 до 400 мг/сутки он возникает, но дальнейшее повышение дозы с 400 мг/сут до 1200 мг/сутки практически не приводит к усилению эффекта. Целекоксиб применяют для лечения хронических воспалительных поражений органов опорно-двигательного аппарата: остеоартроз – по 100-400 мг/сутки в 1 прием; ревматоидный артрит – по 200-800 мг/сутки в 1-2 приема.

Период полужизни *рофекоксиба* больше, чем у *целекоксиба* и составляет около 17 часов (поэтому *рофекоксиб* можно назначать 1 раз в сутки). *Рофекоксиб* используют для лечения остеоартроза и ревматоидного артрита в дозе 25 мг/сутки.

«Индивидуальный» ответ на НПВС у разных пациентов может различаться. Среди причин могут иметь значение индивидуальные особенности всасывания, распределения и метаболизма, а также соотношение энантиомеров, один из которых обладает более выраженной анальгетической и противовоспалительной, а другой – токсической активностью.

Для суждения об эффективности НПВС необходимо применять не менее 2 недель в оптимальной терапевтической дозе. Эмпирический подход возможен при индивидуальном подборе эффективного НПВС, но не приемлем в отношении поиска наиболее безопасного. При выборе НПВС, особенно пациентам с факторами риска развития ПЭ, необходимо учитывать: селективность НПВС в отношении изоформ ЦОГ, фармакодинамические свойства, совместимость с другими ЛС, наличие токсического влияния на хрящ (особенно у пациентов с остеоартрозом).

Относительно безопасные «стандартные» НПВС с коротким T_{1/2}, которые не кумулируют при нарушении метаболических процессов у пожилых людей, следующие: *ибупрофен*, *кетопрофен*, *диклофенак*. Однако у пациентов РА применение *диклофенака* может несколько увеличивать токсичность метотрексата и циклоспорина. У пациентов с факторами риска НПВС-гастропатий лечение сразу необходимо начинать с ингибиторов ЦОГ-2 (*мелоксикам*, *целекоксиб*, *нимесулид*). Индометацин и пироксикам (ЛС с очень большим T_{1/2} – около 32 часов) следует применять с особой осторожностью: больным без факторов риска под тщательным контролем клиники и анализов. Индометацин нельзя пациентам с заболеванием почек и ССС, т.к. он провоцирует гемодинамические нарушения. Кроме того, он отрицательно влияет на метаболизм хряща у пациентов с остеоартрозом и может вызывать психические нарушения у лиц пожилого возраста. Риск тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов особенно высок при приеме *кеторолака*, поэтому нежелательно его использовать при купировании «ревматических» болей.

Место глюкокортикоидов в фармакотерапии воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Несмотря на большие успехи в области фармакотерапии воспалительных заболеваний, ГКС остаются самыми мощными из существующих противовоспалительных средств. В ревматологии системное применение ГКС является одним из основных подходов для лечения большой группы тяжелых инвалидизирующих или потенциально смертельных заболеваний, таких как системная красная волчанка, большинство форм системных васкулитов, а также важным компонентом комплексной терапии РА.

Глюкокортикоиды используются для обеспечения лимитирующей (долговременной) терапии. Она проводится в течение нескольких месяцев, лет или даже пожизненно.

В данном случае дозы кортистероидов подбирают индивидуально, но, как правило, они не превышают 5-10 мг/кг в день по преднизолону. Данная терапия ставит перед собой целью подавить хронический воспалительный или аутоиммунный процесс.

ГКС используют как для системной (внутрь, парентерально), так и для локальной (интраартикулярно, периартикулярно, наружно) терапии. Системная терапия – один из основных методов фармакотерапии ряда ревматических заболеваний. Она позволяет значительно улучшить прогноз и продолжительность жизни пациента.

Особенности назначения ГКС:

- Только по строгим показаниям
- При наличии явных показаний – незамедлительно!

- Отдавать предпочтение ГКС средней продолжительности действия в оптимальной дозе и на протяжении оптимального времени
- Контроль клинико-лабораторных параметров на всем протяжении лечения
- Мониторинг побочных эффектов

Фазы системной терапии ГКС:

- 1) **Индукция:** преднизолон или метилпреднизолон 1 мг/кг/сутки в 3 приема
- 2) **Консолидация:** переход на однократный прием всей суточной дозы в утренние часы
- 3) **Снижение дозы** (скорость снижения зависит от дозы, возможен переход на «альтернирующую» терапию)

4) **Поддерживающее лечение:** прием минимальной эффективной дозы.

Альтернирующая терапия – введение ГКС короткого действия без выраженной минералокортикоидной активности однократно утром (около 8 часов) каждые 48 часов (т.е. через день). Цель: повышение безопасности при сохранении эффективности лечения ГКС.

Пульс-терапия – быстрое (в теч. 30-60 минут) в/в введение больших доз ГКС. Цель: скорейшее достижение эффекта при низкой частоте тяжелых побочных реакций. Чаще используется метилпреднизолона гемисукцинат.

Локальная (внутрисуставная) терапия ГКС имеет вспомогательное значение. Цель: подавление активного синовита в одном или нескольких суставах, улучшение функции сустава. Оказывает влияние только на локальное воспаление, приводит к временному улучшению.

Отмена ГКС после длительного приема должна проводиться постепенно. При быстрой отмене может развиваться *недостаточность надпочечников* (головные боли, головокружение, недомогание, миалгии, боли в суставах, одышка, ортостатическая гипотония, тошнота, рвота, анорексия, похудание, лихорадка, гипогликемия).

В настоящее время *гидрокортизон* используют достаточно редко. Внутрисуставно вводят при ревматоидном артрите и др. системных коллагенозах по 5-25 мг в полость «сухого» сустава (т.е. при отсутствии экссудата в полости сустава) 1 раз в 1-3 недели всего на курс до 6 инъекций.

Преднизолон применяют для всех видов глюкокортикоидной терапии. При пероральном введении дозы составляют 15-100 мг/сут. При введении в полость суставов он назначается в дозах 5-50 мг 1 раз в неделю.

Метилпреднизолон рекомендуется для проведения высокодозной глюкокортикоидной терапии, пульс-терапии. Внутрь метилпреднизолон применяют в дозе 4-96 мг/сут, депо-форму можно вводить внутримышечно 40-120 мг 1 раз в неделю (на курс 1-4 инъекции). При проведении пульс-терапии 1000 мг метилпреднизолона растворяют в 100 мл физиологического раствора и вводят в течение 30-60 мин 1 раз в неделю.

Дексаметазон внутрь назначают по 2-15 мг/сут в 1 или 2 приема, внутривенно или внутримышечно вводят по 4-20 мг/сут, в полость суставов по 2-8 мг каждые 3 дня-3 недели.

Триамцинолон по активности сопоставим с метилпреднизолоном. Внутрь его принимают в дозе 4-48 мг/сут в 2 приема, внутримышечно и в полость сустава вводят по 40-80 мг 1 раз в месяц (в виде депо-препарата кеналога), местно применяют в виде мази, которую апплицируют на пораженную область 2-3 раза в день.

Место базисных ЛС в фармакотерапии воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Изучение механизмов патогенеза воспалительных заболеваний соединительной ткани, послужило основанием для разработки концепции базисной противовоспалительной (или «патогенетической») терапии. «Базисные» ЛС объединяет способность в

большей или меньшей степени за счет разных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета.

Таблица 90. Показания к применению базисных ПВС

Лекарственное средство	РА	СКВ	ССД	Системные васкулиты
Метотрексат	++	+	+	+
Азатиоприн	++	+	+	+
Циклофосфамид	+	++	+	++
Хлорамбуцил	+	?	?	?
Лефлуномид	++	?	?	+
Циклоспорин	++	+	+	+
Микофенолат	+	+	?	+
Аминохинолины	++	++	-	+
Препараты золота	++	-	-	-
Сульфасалазин	++	-	-	-
Д-пеницилламин	+	-	++	-
Инфликсимаб	++	-	+	+
в/в иммуноглобулин	?	+	?	-

+ - применяется по определенным показаниям, ++ - основной или один из основных методов лечения, ?-эффективность не доказана, -- не применяется или противопоказан.

Проблема безопасности терапии базисными ПВС состоит в том, что все они обладают токсичностью и используются в течение длительного времени, поэтому те или иные ПЭ встречаются у каждого пациента. Необходимо информировать пациентов о симптомах, которые требуют немедленного обращения к врачу. Так, при приеме аминохинолинов высока вероятность поражения сетчатки глаза. Нужно объяснить пациенту необходимость самоконтроля нарушений зрения. Рекомендовать ношение защитных очков в солнечную погоду вне зависимости от сезона. Не применять одновременно с аминохинолинами другие ЛС, имеющие сродство к меланину (фенотиазины, рифампицин). Все группы, кроме аминохинолинов, лефлуномида и циклоспорина А могут вызвать миелосупрессию, поэтому необходим регулярный контроль анализов крови. Д-пеницилламин, препараты золота и циклоспорин могут вызывать нарушения почек (необходим контроль анализа мочи). Также при приеме базисных ПВС необходим постоянный мониторинг биохимического анализа крови.

Глава 21

Клиническая фармакология наркотических и ненаркотических анальгетиков. Фармакотерапия болевого синдрома.

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани. Боль включает в себя целый комплекс ощущений от простого дискомфорта до страдания, беспокойства, депрессии и отчаяния с мучительным желанием наступления облегчения или смерти.

Ноцицептивная система – совокупность нейронов ЦНС, которая служит для восприятия, проведения и оценки боли. Восприятие болевых ощущений проводят особые нервные окончания – ноцицепторы.

Антиноцицептивная система – совокупность нейронов ЦНС, которая нарушает восприятие боли, проведение болевых импульсов и формирование ответной реакции на боль.

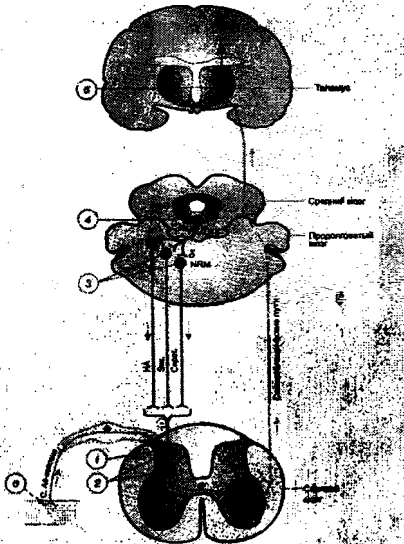


Рисунок 11. Ноцицептивная и антиноцицептивная система. Нейроны неоспиталамического пути ноцицептивной системы показаны синим цветом. PAG – околоводопроводное серое вещество; NRM – большое ядро шва; LC – синее пятно. HA – норадреналин, Серот. – серотонин, Энк. – энкефалины, Энд. – эндорфины, Дин – динарфины. Цифрами на схеме показаны участки приложения действия опиоидных анальгетиков на соответствующие рецепторы: 1, 2 – угнетение нейронов задних рогов спинного мозга, 3, 4 – стимуляция антиноцицептивных нейронов ретикулярной формации ствола мозга, 5 – торможение нейронов таламических ядер, 6 – снижение чувствительности ноцицепторов.

Меднаторами антиноцицептивной системы являются 3 семейства пептидов:

- Эндорфины
- Энкефалины
- Динарфины

Таблица 91. Характеристика опиоидных рецепторов

Тип	Лиганд	Локализация	Эффект
μ	β-эндорфин	Кора головного мозга Таламус РФ ствола мозга Задние рога спинного мозга	<ul style="list-style-type: none"> • Супраспинальная анальгезия • Спинальная анальгезия • Седативный эффект • Эйфория • Зависимость (физич>психич) • Угнетение дыхания • Снижение моторики ЖКТ • Миоз • Брадикардия
δ	Энкефалины	Кора головного мозга Таламус и гипоталамус Задние рога спинного мозга	<ul style="list-style-type: none"> • Супраспинальная анальгезия • Спинальная анальгезия • Угнетение дыхания • Снижение моторики ЖКТ
κ	Динарфины	Кора головного мозга Задние рога спинного мозга	<ul style="list-style-type: none"> • Спинальная анальгезия • Седативный эффект • Дисфория • Зависимость (психич>физич) • Миоз
σ			<ul style="list-style-type: none"> • Дисфория • Галлюцинации • Стимуляция дыхания и сосудодвигательного центра • Мидриаз

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ

- 1) Ноцигенная
- 2) Нейрогенная
- 3) Психогенная

(Д.м.н. А.Л. Кривошапкин. Королевский медицинский центр. Великобритания)

Ноцигенная боль

- Воспринимается ноцицепторами, отображается сознанием
- Боль от внутренних органов возникает вследствие быстрого сокращения, спазма или растяжения гладких мышц, поскольку сами гладкие мышцы нечувствительны к жару, холоду или рассечению. Боль от внутренних органов, может ощущаться в определённых зонах на поверхности тела. Такая боль называется отражённой (правое плечо и правая сторона шеи – при патологии желчного пузыря)

Ноцигенный тип боли терапевтически чувствителен к морфину и другим наркотическим анальгетикам, НПВС.

Нейрогенная боль

- Некоторые поражения ПНС, как постгерпетическая невралгия, диабетическая невропатия, неполное повреждение периферического нерва, особенно срединного и локтевого (рефлекторная симпатическая дистрофия), отрыв ветвей плечевого сплетения
- Нейрогенная боль вследствие поражения центральной нервной системы обычно бывает обусловлена цереброваскулярной катастрофой.

- Нейрогенная боль имеет характер дизестезии. Хотя дескрипторы: тупая, пульсирующая или давящая, наиболее частыми считаются определения: обжигающая и стреляющая.

- Часто отмечается частичная потеря чувствительности.

- Вегетативные расстройства, напр: снижение кровотока, гипер- и гипогидроз в болевой области.

- Отмечается аллодиния (*allodynia*; греч. *allos* - ином, *dyon* + *odune* - боль) - извращенное восприятие (вид дизестезии), когда любое неболевое раздражение воспринимается как болевое

- Боль часто усиливает или сама вызывает эмоционально-стрессовые нарушения

- Не мешает засыпанию пациента. Однако если больной засыпает, он внезапно просыпается от сильной боли

Невосприимчива к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах.

Многие боли клинически проявляются смешанными признаками:

- ✓ опухоли вызывают повреждение тканей и компрессию нервов

- ✓ при диабете ноцигенная боль возникает вследствие поражения периферических сосудов, нейрогенная - вследствие нейропатии

Психогенная боль

- Личность пациента формирует болевое ощущение. Оно усилено у истерических личностей, и более точно отражает реальность у пациентов нестероидного типа.

- Любое хроническое заболевание или недомогание, сопровождающееся болью, влияет на эмоции и поведение личности. Боль часто ведёт к появлению тревожности и напряжённости, которые сами увеличивают восприятие боли.

- Важность психотерапии в контроле над болью

- ✓ В контроле над болью важна психотерапия

- ✓ БОС, гипноз, НЛП, релаксационные техники

- ✓ Назначение седативных, антидепрессантов (ко-анальгетиков) и пр.

Хроническая боль — это боль, которая часто приобретает статус самостоятельной болезни, продолжается длительный период времени, и причина, вызвавшая ее, в ряде случаев может не определяться.

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет ее как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления» и длится более 3 мес. Однако главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, биохимические, психологические и клинические соотношения. С учетом разных параметров выделяют следующие ее виды: фантомную; посттравматическую; сопровождающуюся поражением нервной системы; связанную с заболеванием сердца; обусловленную хроническим процессом в костной, мышечной, пищеварительной системах; гинекологическую; онкологическую и др. Каждый вид хронической боли имеет свои клинические особенности, обусловленные происхождением и механизмом ее возникновения, локализацией, индивидуальными свойствами личности больного, влиянием когнитивных, социальных факторов, прошлым «болевым опытом» (Таблица 92). Главными клиническими характеристиками такой боли являются ее длительность, монотонность, диффузный характер. Понятие «синдром хронической боли» применяют по отношению к продолжительной боли, когда вызвавшее ее заболевание уже купировано, например, после острого пояснично-крестцового радикулита, хирургического или терапевтического излечения патологического очага и др. Такая боль не устраняется широко применяемыми анальгетиками.

Таблица 92. Причины хронической боли у разных возрастных групп

Дети (от 3 до 16 лет)	Взрослые (17–65 лет)	Пожилые (старше 65 лет)
Мигрень	Головная боль напряжения	Цервикогенная головная боль
Психогенная боль	Мигрень	Краниальный артериит
Боль напряжения	Посттравматическая	Персистирующая головная боль напряжения
Посттравматическая	Кластерная головная боль	Персистирующая мигрень
Опухоли (редко, в основном ствола мозга и задней черепной ямки)	Опухоли	Редко кластерная головная боль
	Хроническая субдуральная гематома	Опухоли
	Цервикогенная	Хроническая субдуральная гематома
	Глаукома	Глаукома
		Болезнь Педжета (деформирующий остит)

Фармакотерапия болевого синдрома.

На болевые ощущения можно влиять или изменять их следующим образом:

- устранение причины боли
- снижение чувствительности ноцицепторов (жаропонижающие анальгетики, анестетики)
 - прерывание ноцицептивной проводимости в области сенсорных нервов (местные анестетики)
 - подавление передачи ноцицептивных импульсов в ЦНС (опиоиды, производные ГАМК)
 - ингибирование восприятия боли (опиоиды, общие анестетики)
 - изменения эмоциональных ответов на боли, т.е. болевое поведение (антидепрессанты, как ко-анальгетики)

АНАЛЬГЕТИКИ - это лекарственные средства, которые избирательно ослабляют болевую чувствительность.

Средства с анальгетической активностью:

- Наркотические анальгетики (опиоиды)
- Анальгетики смешанного действия (трамадол)
- Ненаркотические анальгетики (нефопам)
- НПВС с центральным механизмом действия (анальгетики-антипиретики)
- Общие анестетики (оксид азота, кетамин)
- Производные ГАМК
- α -адреномиметики (клонидин)
- Миорелаксанты центрального действия
- Антikonвульсанты
- Анксиолитики
- Антидепрессанты
- Агонисты серотониновых рецепторов 5-HT₃ сосудов ГМ (суматриптан, производные спорыньи)

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.

Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum, MST continus). Хлористоводородная соль природного алкалоида, содержащегося в опиум (до 10%), которая представляет собой застывший на воздухе млечный сок, вытекающий из надрезов головки сонного мака (*Papaver somniferum*).

ФВ: раствор 1% амп. 1 мл; таблетки (МСТ континус) пролонгированного действия по 10, 30, 100 и 200 мг.

Механизм действия: Морфин связывается с μ - и κ -рецепторами опиоидных пептидов и стимулирует их. В итоге повышается активность антиноцицептивной системы и усиливаются ее тормозящие влияния на функции ноцицептивной системы.

Таблица 93. Классификация опиоидных анальгетиков

	Полные агонисты	Агонисты-антагонисты	Антагонисты
Фенантроны	Морфин	Бупренорфин Налорфин	Налоксон Налтрексон
Фенилгептиламины	Метадон		
Фенилпиперидины	Тримеперидин Пиритрамид Фентанил		
Морфинаны		Буторфанол	
Бензоморфаны		Пентазоцин	

Таблица 94. Эквивалентные дозы

Наркотический анальгетик	Эквивалентная доза
Морфин	10 мг
Омнопон	10 мг
Пентазоцин	40 мг
Бупренорфин	0,3 мг

Различают центральные и периферические эффекты морфина. Центральные эффекты:

1. Анальгетический эффект (сохраняется 4-5 часов).
2. Седативный эффект.
3. Эйфория. Характеризуется иллюзорным восприятием окружающей действительности – звуки, образы, цвета становятся яркими, подвижными, усталость, грусть, тоска, печаль, скорбь и страх исчезают, сменяясь безоблачным настроением, чувством уверенности в своих силах.
4. Противокашлевой эффект – связан с угнетением кашлевого центра под влиянием морфина.
5. Миоз (сужение зрачка).
6. В высоких дозах морфин тормозит термоустановочный центр гипоталамуса и несколько снижает температуру тела.
7. Угнетает рвотный центр.
8. Морфин повышает тонус мышц и усиливает рефлексы.

Периферические эффекты морфина: брадикардия, повышение внутричерепного давления (поэтому его не рекомендуется применять для обезболивания у лиц с ЧМТ), бронхоспазм, запор, повышает тонус моче- и желчевыводящих путей, что может спровоцировать колику у чувствительных лиц.

Вследствие пресистемной элиминации в медицинской практике чаще используют парентеральное введение морфина.

Показания к применению.

1. Острые боли при травмах, ожогах и в послеоперационном периоде
2. Боль при неопластических процессах (длительные курсы)
3. Купирование боли при инфаркте миокарда.
4. Лечение кардиального отека легких.

Категорически **противопоказано** применение морфина в следующих ситуациях:

- Обезболивание у лиц с ЧМТ (повышение ВЧД)
- Обезболивание у пациентов с почечной и печеночной (желчной) коликой (повышает тонус желче- и мочевыводящих путей)
- Обезболивания родов (снижение тонуса матки, угнетению дыхания у новорожденного).

НЭ: Угнетение дыхательного центра, толерантность и лекарственная зависимость.

Фентанил (Phentanyl citrate, Sentonyl). По механизму действия аналогичен морфину, но по анальгетической активности превосходит его в 80-100 раз.

ФВ: раствор 0,005% амп по 2 и 5 мл; трансдермальная система Дюрогезик 25; 50; 75 и 100 мкг/час.

Анальгетический эффект фентанила наступает буквально «на конце иглы» (в первую минуту), но является непродолжительным и заканчивается через 30-40 мин.

В отличие от морфина фентанил значительно усиливает спинальные рефлексы и тонус мышц, что на фоне угнетения дыхательного центра приводит к развитию острой дыхательной недостаточности. В связи с таким действием фентанил не рекомендуют применять при кардиальном отеке легких и у пациентов с бронхиальной астмой.

Показания к применению.

1. Для проведения нейролептанальгезии – вида общего обезболивания. (0,05 мг фентанила совместно с 2,5 мг дроперидола).

2. Для проведения атаранальгезии – вид общего обезболивания при котором добиваются создания анальгезии, миорелаксации при сохранении сознания (фентанил+диазепамом или флунитразепамом).

3. Для обезболивания у пациентов с неопластическими процессами.

Метадон (Metadone, Dolofine).

По активности и действию на опиоидные рецепторы практически идентичен морфину.

ФВ: таблетки по 5 и 10 мг; таблетки растворимые по 40 мг; 1, 2 и 10% раствор во флак. по 60 мл для приема внутрь.

Метадон практически не подвергается пресистемному метаболизму (его биодоступность около 90%). Период полужизни метадона достаточно большой (14 ч), а при регулярном применении возрастает до 22 часов за счет депонирования лекарства в жировой ткани.

Показания к применению.

1. Поскольку период полужизни метадона достаточно продолжителен, толерантность и физическая зависимость к нему формируются достаточно медленно, абстинентный синдром менее интенсивный, но более продолжительный, чем при приеме морфина или героина. Это свойство метадона лежит в основе его применения при лечении героиновой наркотической зависимости.

2. Иногда метадон применяют для лечения хронического болевого синдрома у лиц с неопластическими процессами.

Тримепиридин (Trimeperidin, Promedolum). По активности уступает морфину.

Механизм действия: Является агонистом μ - и в меньшей степени κ - и δ -рецепторов.

ФВ: таблетки по 0,025; раствор 1 и 2% амп. по 1 мл.

Анальгетический эффект тримепиридина продолжается 2-3 часа.

Показания к применению.

1. Используется в основном по тем же показаниям, что и морфин, плюс
2. Обезболивание при желчной и почечной колике (обладает слабым спазмолитическим действием).

3. Обезболивания родов (повышает тонус матки и способствует раскрытию ее шейки).

Тримепиридин практически не изменяет диаметр зрачков, не вызывает выделения гистамина из тучных клеток.

Пентазоцин (Pentazocine, Fortral).

ФВ: таблетки по 50 мг; 3% раствор в амп. по 1 мл.

Механизм действия: является полным агонистом σ и κ -рецепторов и частичным агонистом μ -рецепторов. Большинство фармакологических эффектов пентазоцина обусловлено активацией κ -рецепторов. Влияние пентазоцина на μ -рецепторы зависит от их исходного состояния. В том случае, если μ -рецепторы свободны пентазоцин связывается с ними и активность рецепторов повышается. Если рецепторы уже оккупированы полным агонистом (эндорфин или опиоидный анальгетик) пентазоцин вытесняет агонист из связи с рецептором и воспроизводит «эффект блокады», поскольку способность его активировать рецепторы меньшая, чем у полных агонистов.

Вследствие пресистемной элиминации предпочитают его парентеральное введение. Следует помнить, что при длительном подкожном или внутримышечном введении, вследствие раздражающего действия пентазоцина на ткани, может развиваться их фиброз.

Эффекты пентазоцина:

1. Анальгетический эффект (2-3 часа).
2. Влияние на психику (дисфория)
3. Стимулирование α - и β -адренорецепторы миокарда и сосудов, что приводит к развитию тахикардии, повышению АД, увеличению давления в полостях сердца и сосудах малого круга кровообращения, увеличивает работу сердца и его потребность в кислороде. В связи с вышесказанным, применять пентазоцин при обезболивании у лиц с инфарктом миокарда или клапанными пороками сердца нерационально, но он с успехом может применяться при анальгезии у лиц с кровопотерей или гиповолемией.

4. При введении пентазоцина пациенту с наркотической зависимостью вытеснение агониста из связи с μ -рецепторами может вызывать абстинентный синдром.

5. По сравнению с морфином пентазоцин в меньшей степени угнетает дыхательный центр и оказывает меньшее стимулирующее влияние на мышцы ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей, поэтому он может применяться для купирования почечной и желчной колики.

Буторфанол (Butorphanol, Moradol).

ФВ: 0,2% раствор в амп. по 1 мл; 1% назальный спрей флак. по 5 и 10 мл.

Механизм действия: является сильным агонистом κ - и σ -рецепторов, слабым агонистом δ -рецепторов и частичным агонистом μ -рецепторов. По активности в 5 раз превосходит морфин.

В целом по своим эффектам буторфанол напоминает пентазоцин, но в отличие от последнего значительно реже вызывает дисфорию. Особенностью буторфанола является седативное действие разной степени выраженности

Показания к применению.

1. Обезболивание почечной и желчной колики.
2. Обезболивания родов.

Бупренорфина гидрохлорид (Buprenorphine hydrochloride, Buprenex, Temgesic).

ФВ: таблетки сублингвальные 0,0002; 0,03% раствор в амп. по 1 и 2 мл.

Механизм действия: является слабым агонистом δ -рецепторов, частичным агонистом μ -рецепторов и антагонистом κ -рецепторов.

Диссоциация бупренорфина из связи с рецептором протекает крайне медленно и его эффект поэтому чрезвычайно трудно устранить введением антагонистов опиоидных рецепторов (наллоксона).

Показания к применению.

1. Обезболивание почечной и желчной колики.

Налорфин (Nalorphine hydrochloride, Анагсон, Norfin). Явился прообразом средств из группы полных антагонистов, т.к. его антагонистический эффект преобладает над агонистическим.

ФВ: раствор 0,5% в ампулах по 1 мл и 0,05% в ампулах по 0,5 мл.

Механизм действия: Налорфин является крайне слабым агонистом σ - и κ -рецепторов и антагонистом μ -рецепторов.

Эффекты налорфина:

- Анальгетический эффект, который составляет 60-70% эффекта морфина.
- Миоз
- Седативный эффект
- Гипотермия
- Угнетение дыхания (доза больше 20 мг)
- Дисфория
- Толерантность и лекарственная зависимость

Антагонистический эффект налорфина проявляется только в том случае, если опиоидные рецепторы предварительно связаны полным агонистом (например, морфином). В данной ситуации налорфин устраняет угнетение дыхания, анальгезию и некоторые другие эффекты морфина, но практически не влияет на его седативное действие. У лиц с наркотической зависимостью опиоидного типа введение налорфина приводит к вытеснению агониста из связи с рецепторами и развитию абстинентного синдрома.

Показания к применению.

Неотложная помощь при острой передозировке опиоидных анальгетиков (для устранения угнетения дыхания).

Налоксон (Naloxone, Narcanti)

ФВ: раствор 0,04% в ампулах по 1 мл и 0,004% в ампулах по 2 мл.

Механизм действия: является антагонистом μ -, δ - и κ -рецепторов, но в отношении μ -рецепторов его блокирующее действие выражено в 10 раз сильнее, чем в отношении других популяций рецепторов.

Показания к применению.

Налоксон устраняет практически все эффекты опиоидных анальгетиков – анальгезию, угнетение дыхания, миоз и ряд других. Применяется как антидот при остром отравлении опиоидными анальгетиками. Дисфорический и психозомиметический эффекты этих анальгетиков (которые обусловлены σ -рецепторами) налоксон не устраняет.

В детской практике (для восстановления дыхания у новорожденных детей, матери которых получали опиоидные анальгетики) налоксон вводят по 10 мкг/кг веса ребенка в вену пуповины.

Налтрексон (Naltrexone)

Механизм действия: Является длительно действующим антагонистом опиоидных рецепторов (за исключением σ -рецепторов). По силе блокирующего действия примерно в 2 раза превосходит налоксон.

ФВ: таблетки по 50 мг.

Показания к применению.

Проведения «поддерживающей терапии» у лиц, страдающих наркотической зависимостью опиоидного типа. Введение налтрексона таким пациентам блокирует все эффекты опиоидных анальгетиков, в том числе и их способность вызывать эйфорию, поэтому инъекция морфина или героина у таких пациентов не вызывает никаких изменений со стороны психики и мотив для повторных инъекций наркотических средств исчезает.

Таблица 95. Сравнительная характеристика свойств бупренорфина, буторфаноло, налбуфина, трамадола и морфина.

Таблица 1. Сравнительная характеристика свойств бупренорфина, буторфаноло, налбуфина, трамадола и морфина¹.

Аналгетик	Начало действия, мин	Максимальный эффект, мин	Продолжительность действия, час
Морфин:			
внутривенно	5-10	30-40	4-5
внутримышечно	10-20	45-80	5-6
Бупренорфин:			
внутривенно	10-15	30-60	6-8
внутримышечно	15-30	60-90	6-8
сублингвально	25-35	90-120	6-12
Буторфанол:			
внутривенно	5-10	20-30	3
внутримышечно	15-30	45-60	3-4
Налбуфин:			
внутривенно	5-10	30-40	4-5
внутримышечно	15-20	45-80	5-6
Трамадол:			
внутривенно	10-15	30-45	4-5
внутримышечно	30-45	45-60	5-6

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Нефопам - аналгетическое средство центрального действия.

Ф.в.: р-р инъекц 20мг/1мл, таб. 30 мг.

Механизм действия, по-видимому, связан с действием на допаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы в ЦНС. Обладает некоторой холинолитической и симпатомиметической активностью

Показания:

- острый и хронический болевой синдром, в т.ч. головные боли, ревматические боли, боли в суставах и костях, боли внутренних органов; - при подготовке к операции и в послеоперационном периоде, боли при травмах; - зубная боль, обезболивание во время проведения стоматологических процедур и операций;

- для обезболивания родов и послеродовом периоде

Режим назначения: 3-4 раза в сутки

ПЭ: вызывает сонливость/бессонницу, повышенную возбудимость, сердцебиение, нечеткость зрения

Нестероидные противовоспалительные средства

▪ **Выраженная аналгетическая активность:** ацклофенак, кеторолак, диклофенак, кетопрофен, индометацин, мелоксикам, пироксикам, лорноксикам, целекоксиб, ибупрофен, аналгин

▪ **Умеренная:** нимесулид, аспирин, парацетамол, бутадйон

Ацклофенак (АЭРТАЛ) таб. 100 мг.

▪ С преимущественной селективностью к ЦОГ-2

▪ Обладает хондропротективным эффектом

- Короткий (3–6 часов) период $T_{1/2}$, что исключает кумулятивный эффект
- Применяется 2 раза в день

В лечении вертеброгенных болевых синдромов с мышечным спазмом используется комбинация:

Ацеклофенак + мидокалм

Миорелаксанты центрального действия

Толперизон (Мидокалм)

Формы выпуска: драже, таб. 50, 150 мг, р-р д/ин 100 мг-1мл.

Механизм действия: блокирует полисинаптические спинномозговые рефлексы, оказывает центральное Н-холиноблокирующее действие, угнетающее действие на каудальную часть. Оказывает периферическое слабое спазмолитическое и сосудорасширяющее действие.

Показан при заболеваниях, сопровождающихся дистонией, ригидностью, спазмом мышц.

Внутри начальная доза 50 мг 2-3 раза в сутки; постепенно увеличивая до 150 мг 2-3 р/сут;

В/м - по 100 мг 2 р/сут, в/в - 100 мг/однократно.

Тизанидин (Сирдалуд)

Формы выпуска: таб. 2 и 4 мг.

Механизм действия: Стимулирует пресинаптические альфа₂-адренорецепторы, подавляет выделение возбуждающих аминокислот из промежуточных нейронов спинного мозга, что приводит к угнетению полисинаптической передачи возбуждения в спинном мозге, осуществляющей регуляцию тонуса скелетной мускулатуры.

Показания: Спастическое состояние скелетных мышц, вызванное неврологическими заболеваниями (рассеянный склероз, хроническая миелопатия, инсульт, дегенеративные заболевания спинного мозга). Болезненный спазм скелетных мышц, обусловленный поражением позвоночника (шейный и поясничный синдромы) или возникающий после операций (по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеоартрита бедра).

Применяется по 2-4 мг /3 раза в сутки – при болезненном мышечном спазме.

При спастических состояниях – 12 -24 мг в 3 приема.

Баклофен

Формы выпуска: таб. 10 и 25 мг. Режим: с 5 мг 2-3 раза в сутки, повышая на 5 мг в сутки до СДтах 60-70 мг.

Механизм действия: производное ГАМК, снижая возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон и подавляя промежуточные нейроны, угнетает моно- и полисинаптическую передачу нервных импульсов; уменьшает предварительное напряжение мышечных веретен. Мягкий анксиолитический эффект.

Показания: Спастичность скелетных мышц при рассеянном склерозе. Спастические состояния при заболеваниях спинного мозга инфекционного, дегенеративного, травматического генеза, а также при детском церебральном параличе.

Производные ГАМК и модуляторы ее передачи в ЦНС

Прегабалин (Лирика) - аналогом гамма-аминобутировой (гамма-аминомасляной) кислоты (ГАМК).

Формы выпуска: капсулы 25, 50, 75, 100, 150, 200 и 300 мг. Режим назначения – в 2 приема, начальная доза – 150 мг, макс – 600 мг. Прекращение постепенное.

Механизм действия: Было установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, необратимо замещая [3Н]-габапентин. Предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению его анальгезирующего и противосудорожного эффектов.

Показания:

- Лечение нейропатической боли у взрослых.

- Лечение фибромиалгии у взрослых.
- Эпилепсия: в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией.

- Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Эффективность прегабалина отмечена у пациентов с диабетической нейропатией и постгерпетической невралгией, фибромиалгии у взрослых.

Габапентин

Формы выпуска: капсулы 300 мг, применяется по схеме от 1 до 3 раз в сутки.

Механизм действия: Габапентин по строению сходен с нейротрансмиттером гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), однако он не обладает ГАМК-ергическими свойствами и не влияет на захват и метаболизм ГАМК. Предварительные исследования показали, что габапентин связывается с $\alpha 2$ - δ -субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов и снижает поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли. Другими механизмами действия Габапентина при нейропатической боли являются уменьшение глутамат-зависимой гибели нейронов, увеличение синтеза ГАМК, подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы.

Показание: монотерапия или в качестве дополнительного средства для лечения парциальных судорог со вторичной генерализацией или без неё у взрослых и детей с 12 лет; нейропатическая боль у взрослых (18 лет и старше).

Также средствами, чей механизм действия связан с ГАМК-комплексом, являются бензодиазепины. Используются для премедикации и в сочетании с анальгетиками: атаралгезия. *Нейролептаналгезия* — комбинированный метод внутривенной общей анестезии, при котором пациент находится в сознании, но не испытывает эмоций (нейролелсия) и боли (анальгезия). Достигается при одновременном применении анальгетиков (фентанил) и нейролептиков (дроперидол). *Атаралгезия* - разновидность нейролептаналгезии, в основе которой лежит достижение состояния атараксии и выраженной анальгезии с помощью *транквилизаторов и анальгетиков*. Для этого могут использоваться бензодиазепины диазепам, мидазолам, анальгетики: пентазоцин, декстроморамид, трамал, нубанн и другие.

Противоэпилептические средства

Лекарственные средства, блокирующие потенциал-зависимые натриевые каналы, что является основным механизмом передачи импульса в нервных клетках: карбамазепин, фенитоин (дифенин). Карбамазепин используется при болевом синдроме преимущественно нейрогенного генеза (невралгия тройничного нерва). Фенитоин используется при невралгии тройничного нерва в качестве средства второго ряда или в комбинации с карбамазепином.

Карбамазепин таб. 200 мг, применяют по 100-200 мг* 2 раза в сутки.

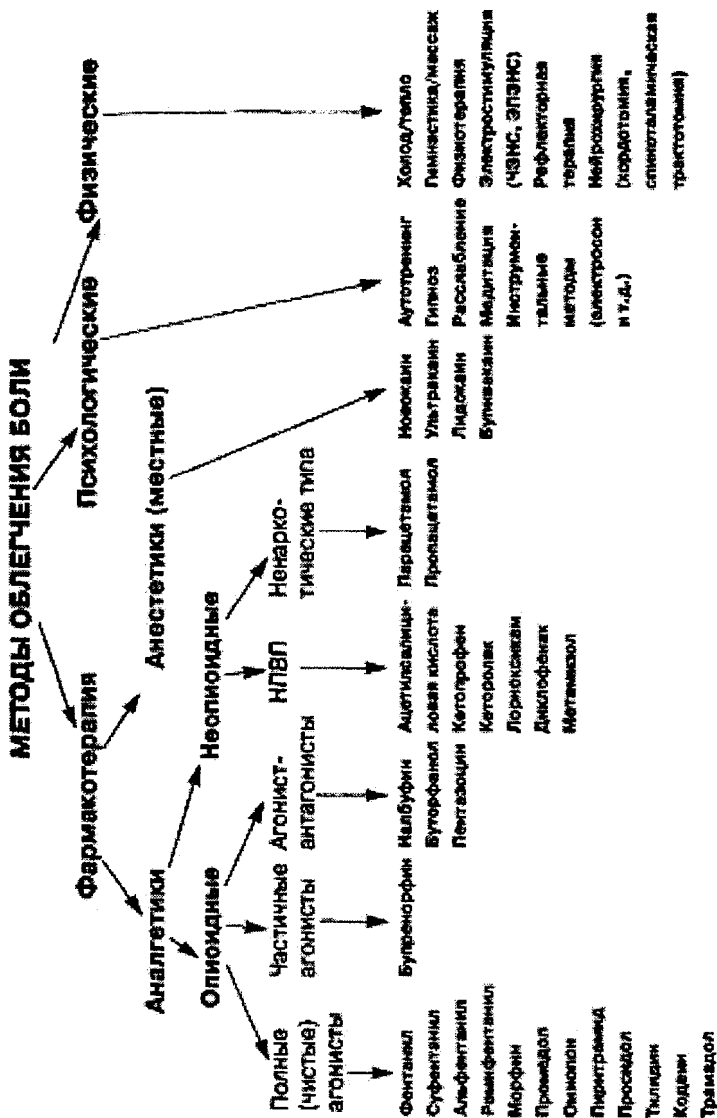


Схема 3. Методы облегчения боли

Таблица 96. Формы выпуска некоторых ЛС, обладающих анальгетическим действием.

МНН	Торговое	Формы выпуска	Производитель
Габапентин	ГАБАГАММА	капс. 100, 300, 400 мг № 20, 50,	Верваг Фарма / Германия
	ТЕБАНТИН	капс. 300мг №50, 100	Гедеон Рихтер / Венгрия
Прегабалин	ЛИРИКА	капс. 75 и 150 мг	Гедеке / США
Карбамазепин	КАРБАМАЗЕПИН	таб. 200 мг №50	Фармлэнд / Беларусь
	ФИНЛЕПСИН Ф. РЕТАРД	таб. 200 мг №50	Плива / Хорватия
Финлепсин	ДИФЕНИН	таб. 117 мг №10	Луганский ХФЗ / Украина
Диазепам	ДИАЗЕПАМ	р-р инъекц. 10мг 2мл №10	Белмедпрепараты / Беларусь
	РЕЛАНИУМ	таб п/о 5мг №20	Польфа Варшава / Польша
Мидазолам	ДОРМИКУМ	р-р инъекц. 15мг 3мл №5	Ф. Хоффманн-Ля Рош / Швейцария
Нубаин	НУБАИН	р-р инъекц. 10мг/1мл 10мл №1	Мерк / Германия
Трамадол	ТРАМАДОЛ	р-р инъекц. 5% 1мл №10	Белмедпрепараты / Беларусь
Баклофен	БАКЛОФЕН	таб. 10 и 25 мг №10	Польфарма / Польша
Нефопам	ОКСАДОЛ	р-р инъекц 20мг/1мл №5	Кедрион
Толперизон	МИДОКАЛМ	р-р инъекц. 100мг 1мл №5 таб. и драже 50, 150 мг №30	Гедеон Рихтер / Венгрия
Тизанидин	СИРДАЛУД	таб. 2, 4 и 6 мг №30	Новартис Фарма / Швейцария
Сумамигран	СУМАТРИПТАН АМИГРЕНИН	таб. 50 и 100 мг. №2	Польфарма / Польша Верофарм / Россия

Глава 22

Клиническая фармакология хондропротекторов. Фармакотерапия обменных и возрастных заболеваний суставов.

ДЕФОРМИРУЮЩИЙ ОСТЕОАРТРОЗ

Деформирующий остеоартроз (ДОА) – хроническое дегенеративное заболевание суставов, в основе которого лежит дегенерация суставного хряща с последующим изменением костных суставных поверхностей, развитием краевых остеофитов, деформацией сустава, а также развитием умеренно выраженного синовита.

Среди всех нозологических форм патологии суставов остеоартроз составляет 55%. По данным эпидемиологических исследований, остеоартрозом различной локализации страдают 1–2% населения до 45 лет и 15–85% людей старшего возраста. Рентгенологические признаки ДОА наблюдаются почти у всех лиц старше 60 лет, а клинические проявления остеоартроза имеют место у 10–20% из них.

Различают первичный и вторичный ДОА. Первичный ДОА развивается в здоровом до этого хряще под влиянием чрезмерной на него нагрузки. При вторичном ДОА происходит дегенерация уже предварительно измененного суставного хряща.

Причины *первичного* остеоартроза (ОА) окончательно не известны. Большую роль в развитии патологии играет взаимодействие внешних и внутренних предрасполагающих факторов.

К *внешним факторам*, способствующим развитию первичного ОА, относят травмы, функциональные перегрузки суставов, гипермобильность суставов, несбалансированное питание, интоксикации и профессиональные вредности (нитраты, соли тяжелых металлов, гербициды и др.), злоупотребление и интоксикации алкоголем, перенесенные вирусные инфекции.

К *внутренним факторам*, предрасполагающим к развитию первичного ОА относятся дефекты строения опорно-двигательного аппарата (плоскостопие, дисплазии, сколиоз), избыточная масса тела, эндокринные нарушения, нарушения общего и местного кровообращения, сопутствующие хронические заболевания, в том числе предшествующие артриты.

Основными причинами *вторичных* ОА являются травмы сустава, эндокринные заболевания (сахарный диабет, акромегалия и др.), метаболические нарушения (гемохроматоз, подагра), другие заболевания костей и суставов (ревматоидный артрит, инфекционные артриты и другие воспалительные заболевания суставов), асептические некрозы костей.

Под влиянием этиологических факторов метаболизм хряща нарушается, происходит деполимеризация и убыль протеогликанов (в первую очередь хондроитинсульфатов) основного вещества и гибель части хондроцитов. Хрящ теряет свою эластичность, разволокняется, обнажается подлежащая кость. В дальнейшем хрящ может полностью исчезнуть. Отсутствие амортизации при давлении на суставную поверхность костей приводит к их уплотнению (субхондральный остеоосклероз) с последующим нарушением кровоснабжения и склерозированием костной ткани. Одновременно по краям суставных поверхностей эпифизов хрящ компенсаторно разрастается, а затем происходит окостенение – образуются краевые остеофиты.

Основные *клинические проявления*:

1. Механические боли в суставах – возникают при нагрузке на сустав, затихают в покое и ночью.
2. «Стартовые» боли в суставах, появляющиеся при первых шагах больного, затем исчезающие и вновь возникающие при продолжающейся нагрузке.

3. «Блокадные» боли (периодическое «заклинивание» сустава) – внезапная резкая боль в суставе при малейшем движении, обусловленная суставной «мышью» - ущемлением кусочка разрушенного хряща между суставными поверхностями.
4. Крепитация при движении в суставе.
5. Стойкая деформация суставов.
6. Сравнительно небольшое ограничение подвижности суставов.
7. Наличие в анамнезе механической перегрузки сустава или травмы, воспалительных или метаболических заболеваний суставов.
8. Наличие у больного нарушений статики, нейроэндокринных заболеваний, нарушений местного кровообращения, артроза у родителей.

Лечение.

Для лечения остеоартроза применяют две группы лекарственных средств: симптоматические (цель назначения – уменьшение клинических проявлений) и болезнь-модифицирующие (предупреждение дальнейшего прогрессирования дегенеративных процессов в суставном хряще; Таблица 97).

Таблица 97. Классификация ЛС для лечения ОА

Группы	ЛС	Комментарии
ЛС модифицирующие симптомы заболевания		
А. Аналгетики	Парацетамол Трамадол	Эффект на симптомы без влияния на структурные изменения
Б. НПВС	Неселективные и селективные	
ЛС моделирующие структурные изменения		
А. ЛС, влияющие на симптомы и структурные изменения	Хондроитин сульфат (ХС) Глюкозамин сульфат (ГС) Пиаскледин 300 Диасерин	Доказано снижение симптомов и замедление Rtg прогрессирование ОА
Б. ЛС, влияющие только на структурные изменения	Доксициклин Бисфосфонаты Ингибиторы протенина RANKL Ингибиторы катепсина	Доказано замедление процесса ОА без влияния на симптомы заболевания.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги оптимальное лечение остеоартроза коленного сустава требует комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов. Немедикаментозная терапия остеоартрита должна включать обучение пациента, физические упражнения, использование вспомогательных средств (супинаторы, фиксаторы коленного сустава и др.) и снижение массы тела. Медикаментозная терапия подразумевает применение симптоматических и болезньмодифицирующих средств. Лечение рекомендуют начинать с парацетамола (ацетаминофен) внутрь (средство первой линии) и при наличии эффекта использовать его для долговременной терапии. НПВС применяют у пациентов, не реагирующих на парацетамол. При синовите с болями начинать лечение следует с диклофенака, индометацина, кеторололака, а далее назначать ацеклофенак, который не обладает деструктивным действием на суставной хрящ, помня о том, что длительный прием неселективных НПВС может вызвать нежелательные реакции (гастропатия, нефропатия и т.д.). При риске гастропатии необходимо использовать неселективные НПВС в комбинации с гастропротекторами или селективные ингибиторы ЦОГ-2. Пациентам с заболеваниями ЖКТ показан мелоксикам по 7,5-15 мг/сутки, нимесулид по 100-200 мг/сутки (не более 2 недель) или цефекоксип по 100-200 мг/сутки. Если есть противопоказания к назначению НПВС (включая и селективные) или их применение оказалось неэффективным в качестве альтернативных средств допускается применение опиоидных анальгетиков с или без парацетамола. Од-

современно с симптоматической терапией рекомендуется применять модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, гиалуроновая кислота), которые при остеоартрите обладают не только симптоматическим эффектом, но и могут изменять структуру хрящевой ткани. При воспалительном процессе в коленном суставе, особенно при наличии выпота показаны инъекции ГКС внутрь сустава. У пациентов с выраженными рентгенологическими изменениями, резко выраженным болевым синдромом, выраженными функциональными нарушениями необходимо выполнять эндопротезирование.

Средствами, модифицирующими течение болезни, являются хондропротекторы. К хондропротекторам относятся: Алфлутоп, Артифлекс, Артра, Артрон Комплекс, Артрон Триактив, Артрофон, Дона, Мукосат NEO, Протекон, Сольвенций, Терафлекс, Хомвио-ревман, Хондровит, Хондроитин комплекс. Эта группа ЛС является обязательным компонентом терапии остеоартроза и рекомендована с этой целью Европейской антиревматической лигой. Такой принципиально новый подход к фармакотерапии остеоартроза обусловлен положительным воздействием хондропротекторных препаратов на метаболизм хрящевой ткани, стимуляцией регенерации и репаративных возможностей хондроцитов. Их назначение обосновано на любой стадии остеоартроза на срок не меньше 6 месяцев. Применение хондропротекторов замедляет дегенеративные изменения суставов и позвоночника, оказывает отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие, позволяет достичь длительного эффекта. Показана фармакоэкономическая целесообразность включения хондропротекторов в комплексное лечение больных остеоартрозом.

Применение хондропротекторов при остеоартрозе уменьшает отечность и количество выпота. Их потенциальное хондропротективное действие проявляется увеличением анаболической активности хондроцитов и одновременным угнетением дегенеративных эффектов цитокинов на хрящ. Они замедляют темпы прогрессирования остеоартроза и предупреждают его развитие в непораженном суставе. Перечисленные свойства, по существу, и составляют содержание структурно-модифицирующего (хондропротективного) действия этой группы препаратов. Хондропротекторы увеличивают резистентность матрикса хряща к негативному влиянию НПВС и глюкокортикоидов при их одновременном применении в составе комплексной фармакотерапии.

Основные преимущества применения хондропротекторов в клинической практике можно выразить следующими положениями:

- хондропротекторы уменьшают выраженность симптоматики артрозов (ослабление болей, улучшение функции суставов);
- сочетаются с анальгетиками и НПВП;
- позволяют снизить дозу НПВП;
- их эффект сохраняется после лечения;
- у них отсутствуют серьезные побочные эффекты;
- хондропротекторы замедляют прогрессирование болезни.

Из хондропротекторов наиболее изучены и клинически эффективны (эффективность доказана в многоцентровых исследованиях) хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат (гидрохлорид), которые являются структурными аналогами гликозаминогликанов хрящевой ткани. В качестве эффективных ЛС в европейских странах рекомендуются также диацереин, гиалуронат, пиааскисдин.

Лекарственные средства хондропротекторов.

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Хондроитина сульфат является основным действующим компонентом многих хондропротекторов: хонсурид, хондролон, румалон, хондроксид, структум. Выпускаются они в различных лекарственных формах для введения внутрь, внутримышечно, наружно. Однако чаще лекарственные средства хондроитина сульфата применяют внутрь (системное действие) и наружно (местное действие).

При наружном применении ЛС решающим моментом является проникновение действующего вещества непосредственно в ткани сустава (хрящевой матрикс, синовиальную оболочку, суставную жидкость). Хондроитин сульфат является крупномолекулярным соединением, которые, как известно, трудно проникают через физиологические барьеры. Пенетрацию хондроитина сульфата в сустав можно увеличить с помощью вспомогательных веществ, например диметилсульфоксида. Последний выполняет роль проводника через клеточные мембраны.

Клиническую эффективность средств, содержащих хондроитин сульфат, связывают с возможностью этого вещества замещать гликозаминогликаны и тем самым восстанавливать протеогликановые комплексы основного вещества хрящевой ткани. Такое действие экзогенного хондроитина сульфата представляется весьма сомнительным. Более правдоподобным механизмом действия хондроитин сульфата является активация функции хондроцитов и как следствие стимуляция синтеза ими протеогликанов с нормальной полимерной структурой (матрикса). Кроме того, он угнетает активность ферментов металлопротеиназ, участвующих в деструкции хряща, и уменьшает синтез медиаторов воспаления. Так, показано, что хондроитин сульфат на 28% ингибирует синтез металлопротеиназ (стромелизина) хондроцитами, а также снижает индуцированную липополисахаридами и ИЛ-1 β экспрессию металлопротеиназы. Под его влиянием снижается уровень ИЛ и других медиаторов воспаления в сыворотке. В пользу последнего свидетельствует возможность снижения дозы НПВС на фоне лечения хондроитина сульфатом. Препарат активирует синтез высокомолекулярной гиалуроновой кислоты синовиоцитами, подавляет преждевременную гибель (апоптоз) хондроцитов. Механизм действия хондроитина сульфата сводится к подавлению катаболических и стимуляции анаболических процессов, что свидетельствует о хондромодифицирующем (хондропротективном) эффекте препарата.

ГЛЮКОЗАМИН СУЛЬФАТ (ГИДРОХЛОРИД)

Глюкозамин представляет собой моносахарид, является предшественником многих гликозаминогликанов, таких как хондроитин сульфат, кератан сульфат, гиалуронан. Применяется в виде глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Фармакодинамика лекарственных средств глюкозамина близка к таковым хондроитина сульфата. Так, в эксперименте установлено, что глюкозамина сульфат стимулирует хондроциты и повышает ими синтез протеогликанов (хондропротективное действие), подавляет продукцию ИЛ-1 β , фактора некроза опухолей (ФНО- α), других маркеров воспаления, а также снижает продукцию супероксидных анионов макрофагами и подавляет развитие коллагенового артрита (противовоспалительный эффект). Применение глюкозамина гидрохлорида предпочтительнее, чем глюкозамина сульфата из-за большей биодоступности и большей химической чистоты. Кроме того, глюкозамина сульфат является неустойчивым соединением во влажной среде.

В экспериментах выявлен синергизм в действии хондроитина и глюкозамина, что проявлялось значительным увеличением продукции протеогликанов хондроцитами при совместном применении этих веществ по сравнению с монотерапией. Это явилось экспериментальным обоснованием для комбинированного использования хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата или гидрохлорида. Появились комбинированные ЛС, содержащие оба этих вещества, например, *артра*, *терафлекс*.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Среди хондропротекторов особое место занимают лекарственные средства гиалуроновой кислоты (гиалуронан), так как их вводят непосредственно в пораженные суставы (внутрисуставное введение). При остеоартрозе в синовиальной жидкости отмечается снижение концентрации и молекулярной массы гиалуронана, что сопровождается изменениями функциональных свойств синовиальной жидкости, приводящими к усилению повреждения хрящевой ткани, стимуляции активности воспалительных клеток, увеличению синовиальных повреждений. Экзогенный гиалуронан может стимули-

ровать образование собственного полноценного гиалуронана. Кроме того гиалуроновая кислота также используется хондроцитами в синтезе протеогликанов гиалинового хряща. Наряду с этим при введении лекарственных средств гиалуроновой кислоты отмечается подавление секреции медиаторов воспаления, снижение чувствительности нервных окончаний, воспринимающих боль. Реализация данных механизмов гиалуронана обеспечивает его клинические эффекты: уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение функций сустава. Выделяют две группы средств, отличающихся по своим физико-химическим и биологическим свойствам. Первая группа – это средства гиалуроновой кислоты (натрия гиалуронат). Вторая группа – это гиаланы. К средствам гиалуроновой кислоты относятся *хай-ФЛЕКС, синокром, синвиск, остенил, ферматрон*.

ПИАСКЛЕДИН

В европейских странах для лечения остеоартрозов официально рекомендовано лекарственное средство растительного происхождения *пиаскледин*. В своем составе оно содержит активные вещества из авокадо и сои, которые, как предполагается, уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов и оказывают анаболическое действие (стимулируют регенерацию хрящевой ткани). Принимают внутрь в течение не менее 6 месяцев. Фармакокинетика не изучена. Противопоказан при беременности, лактации, детям в возрасте до 18 лет.

АЛФЛУТОП

Алфлутоп представляет собой стандартизированный стерильный экстракт из 4 видов морских рыб, содержит сульфатированные гликозаминогликаны, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы.

Механизм хондропротективного действия алфлутопа связывают с регуляцией метаболизма функционирующих хондроцитов. Он стимулирует синтез макромолекул матрикса хрящевой ткани (протеогликанов, коллагена II типа), стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, ингибирует гиалуронидазу, угнетает биосинтез медиаторов воспаления, оказывает хондропротективное и противовоспалительное действие.

Таким образом, хондропротекторы относятся к медленнодействующим структурно-модифицирующим ЛС, включение которых в комплексную фармакотерапию остеоартроза следует считать обоснованным. Исходя из фармакодинамики (стимуляция функции хондроцитов, процессов регенерации хрящевой ткани, торможение синтеза медиаторов воспаления), их следует назначать на сравнительно ранних стадиях болезни, когда их применение является наиболее эффективным.

ПОДАГРА

Подагра – метаболическое заболевание с нарушением пуринового обмена и накоплением мочевой кислоты в организме, протекающее с повторными приступами острого артрита, кристаллиндуцированными синовитами, отложением уратов в тканях.

Различают *первичную* и *вторичную* подагру. Первичная подагра – самостоятельное заболевание, вторичная подагра – проявление других болезней (миелодисплазия, псориаз, ХПН, гемоглобинопатия, эритроцитоз) или следствие применения лекарственных средств (рибоксин, цитостатики, салуретики и др.).

При первичной подагре нередко обнаруживаются генетически обусловленные дефекты ферментов, участвующих в метаболизме пуринов. Активность ферментов контролируется генами, связанными с X-хромосомой, поэтому их врожденный дефект бывает только у мужчин. С генетическим дефектом связана и гипофункция ферментных систем почек, регулирующих экскрецию мочевой кислоты. Развитию подагры способствуют также избыточное питание, однообразная мясная пища, употребление алкогольных напитков (особенно пива, сухих виноградных вин), а также малоподвижный образ жизни. Наиболее частой причиной вторичной подагры являются болезни почек с почечной недостаточностью, болезни крови (полицитемия, лейкозы), сопровождающиеся распадом клеток и гиперурикемией.

В течение заболевания выделяют три фазы:

1. Гиперурикемия и накопление уратов в организме;
2. Отложение уратов в тканях;
3. Острое подагрическое воспаление.

К специфическим *клиническим проявлениям* относят:

1. Подагрический артрит I плюснефалангового сустава большого пальца стопы (классическое течение), моноартриты других суставов стопы, поражение голеностопного, коленного суставов. Менее типично воспаление локтевых, лучезапястных суставов и очень редко поражаются плечевые, грудинно-ключичные, тазобедренные суставы. При хроническом течении подагры острые приступы подагры чередуются с бессимптомными межприступными промежутками. Со временем у пациентов развивается хронический подагрический полиартрит.

2. Тофусы (подагрические узлы) – специфический признак подагры – узелки, содержащие ураты, окруженные соединительной тканью. Локализуются чаще всего на ушных раковинах, локтях, в bursaх локтевых суставов, стопах, на пальцах кистей, разгибательной поверхности предплечий, бедер, голеней, на лбу, в области хрящевой перегородки носа.

3. Почечнокаменная болезнь (проявляется почечной коликой обычно на фоне суставной подагрической атаки), подагрическая нефропатия с последующим развитием ХПН.

Лечение.

При медикаментозном лечении подагры следует различать:

- купирование острого приступа подагры, которое подразумевает быстрое прекращение воспалительной реакции;
- межприступное лечение, цель которого – снижение патологически повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме.

Снижение концентрации мочевой кислоты достигается двумя путями:

- торможением образования мочевой кислоты;
- повышением выведения мочевой кислоты почками.

Для лечения *острого приступа* подагры применяют КОЛХИЦИН (алкалоид безвременника осеннего). Обычная дозировка составляет 0,5 мг каждый час до стихания боли. В большинстве случаев для прекращения приступа требуется 4-5 мг колхицина. После того, как боль утихнет, дозу, как правило, снижают. Колхицин не изменяет концентрацию мочевой кислоты. Он не действует ни анальгетически, ни противовоспалительно. Быстрое и надежное его действие сводится к препятствию фагоцитоза уратов путем интерференции микротубулярным протеином в лейкоцитах. Важнейшие и самые частые побочные эффекты колхицина – диарея, тошнота и рвота. При длительном применении, вследствие угнетения митоза, могут наблюдаться выпадение волос, изменение картины крови, неврологические симптомы (в результате нарушения аксонального транспорта веществ).

При недостаточном терапевтическом эффекте колхицина можно дополнительно кратковременно дополнительно вводить *глюкокортикоиды*. При монотерапии глюкокортикоидами существует высокая опасность рецидивов после их отмены.

Острый приступ подагры может быть также прерван *нестероидными противовоспалительными средствами* (например, индометацин внутрь в дозе до 300 мг/сутки с последующим снижением дозы до 100 мг за несколько дней; диклофенак, пироксикам).

Терапевтические мероприятия в интервалах между приступами.

1. Препятствие образованию мочевой кислоты.

АЛЛОПУРИНОЛ

Аллопуринол (и его активный метаболит оксипуринол), изомер гипоксантина, частично тормозит ксантиноксидазу, что препятствует окислению гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. В итоге снижается концентрация мочевой кислоты в крови и в моче, увеличивается выделение ксантина (в 3 раза лучше растворим в воде,

чем мочевая кислота) и гипоксантина (в 30 раз лучше растворим, чем мочевая кислота). Однако возрастание выделения ксантина и гипоксантина под действием аллопуринола меньше, чем соответствующее угнетение образования мочевой кислоты. По-видимому, аллопуринол также дополнительно снижает синтез пуринов. Разовая доза лекарственно-го средства составляет 100 мг, суточная – 300–400 мг (до 800 мг). При достижении концентрации мочевой кислоты ниже 6,0 мг/100 мл суточную дозу уменьшают до 100–200 мг. При почечной недостаточности доза должна быть ниже. Аллопуринол тормозит распад противоопухолевых средств меркаптопурина и азатиоприна. Наиболее частые побочные эффекты – кожные реакции (зуд, дерматиты); лихорадка, лейкопения и диспепсические расстройства часто требуют снижения дозы или отмены лечения. В начале терапии может развиваться острый приступ подагры, вызванный, очевидно, увеличенным потоком мочевой кислоты из отложений в тканях; в случае необходимости целесообразно провести профилактику колхицином.

2. Повышение выделения мочевой кислоты.

Урикозурические средства усиливают выделение мочевой кислоты путем угнетения ее реабсорбции. Этот принцип лечения подразумевает увеличение концентрации мочевой кислоты в моче. Для того чтобы предотвратить образование в почках конкрементов, необходимо увеличить объем выделяемой мочи (дополнительно выпивать 2 л жидкости в день) и повысить ее pH (ощелочить; с повышением pH растворимость мочевой кислоты увеличивается). В качестве урикозурического средства назначают БЕНЗБРОМАРОН. Образующиеся из него активные метаболиты бензурон и бромобензарон тормозят обратную резорбцию мочевой кислоты из проксимальных канальцев и петли Генле.

Назначают Бензбромарон в суточной дозе 50–150 мг. Урикозурическое действие развивается медленно, так как требует образования в печени активных метаболитов. Терапию не следует начинать во время приступа, так как она усиливает болевой синдром, кроме того бензбромарон может вызывать приступы подагры. Другие побочные эффекты: чувство тяжести в животе, тошнота и диарея. Редко наблюдаются аллергические реакции и импотенция.

Комбинированная терапия аллопуринолом и бензбромароном проводится в тех случаях, когда снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке при монотерапии недостаточное и уровень ее превышает 6 мг/100 мл. Сочетанное действие обоих лекарственных веществ значительно снижает концентрацию мочевой кислоты, и тофусы быстро уменьшаются. Однако при такой форме терапии также быстро выделяется метаболит аллопуринола оксипуринол, в результате чего меньше угнетается ксантиноксидаза.

СУЛЬФИНИПРАЗОН

Сульфинпразон – урикозурическое средство и ингибитор агрегации тромбоцитов. По урикозурическому действию 100 мг его соответствует 60 мг бензбромарона. Суточная доза сульфинпразона составляет 100 – 200 мг и может быть увеличена до 600 мг, после чего мочевая кислота начинает выделяться в 2 раза быстрее. Несмотря на химическое сходство с фенилбутазоном, сульфинпразон не обладает противовоспалительным эффектом. При его применении только в отдельных случаях наблюдаются лейкопения и тромбопения. У 10% пациентов появляются боли в животе и тошнота, которые можно уменьшить приемом сульфинпразона во время еды.

«ОЩЕЛАЧИВАНИЕ» МОЧИ

Для профилактики образования конкрементов в почках, а также с целью увеличения растворимости мочевой кислоты при подагре pH мочи в период терапии урикозурическими средствами следует поддерживать между 6,5 и 7. Увеличение pH свыше 7–7,5 нецелесообразно, так как в этом случае возникает опасность образования в мочевых путях других конкрементов (фосфатных). Для предотвращения образования мочекислых конкрементов лучше использовать щелочно-цитратные смеси, нежели натрия гидрокарбонат.

3. Уриколитики.

Расбуриказа – генно-инженерная уратоксидаза – может применяться парентерально у пациентов с неоплазией в случае проведения химиотерапии, когда следует опасаться образования мочевой кислоты в больших количествах. Механизм действия уратоксидазы отличается от механизма аллопуринола. Уратоксидаза катализирует окисление мочевой кислоты с получением аллантаина, водорастворимого продукта, который легко выводится с помощью почек (Схема 4). В настоящее время в случаях резкого и существенно увеличенного уровня мочевой кислоты в плазме (синдром лизиса опухоли) вместо лечения с помощью аллопуринола предпочтительно использовать именно расбуриказу.

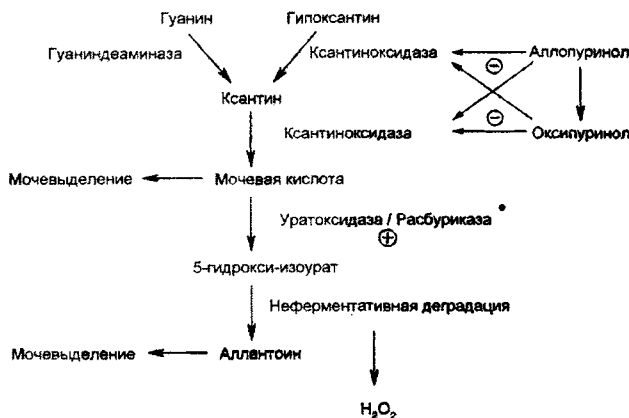


Схема 4: Эффекты действия уратоксидазы, расбуриказы, аллопуринола и оксипуринола (активный метаболит аллопуринола) на катаболизм пурина.

⊖ обозначает ингибирование ксантиноксидазы с помощью аллопуринола и оксипуринола;

⊕ обозначает метаболизм мочевой кислоты с помощью расбуриказы или уратоксидазы.

ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, ведущими к повышению хрупкости кости и появлению переломов.

Выделяют первичный (идиопатический) и вторичный остеопороз.

Факторы риска развития первичного остеопороза.

I группа – генетические и индивидуальные факторы риска:

1. Генетический фактор и семейный анамнез – количество костной ткани к моменту прекращения линейного роста обуславливается генетически.
2. Белая раса и азиатское происхождение.
3. Низкорослость и малая масса тела.
4. Пожилой и старческий возраст.
5. Женский пол.
6. Менопауза, а также преждевременное наступление менопаузы.
7. Длительность грудного вскармливания более 6-8 месяцев.
8. Большое количество беременностей.

9. Бесплодие, нерегулярные менструации, позднее появление первой менструации, удаление яичников до наступления естественной менопаузы.

II группа факторов риска, связанных с образом жизни.

1. Малоактивный образ жизни.
2. Курение.

III группа факторов риска, связанных с питанием.

1. Недостаточное поступление кальция с пищей.
2. Повышенное употребление с пищей белка.
3. Повышенное употребление с пищей жиров и пищевой клетчатки.
4. Повышенное употребление кофе (больше 5 чашек в день).
5. Злоупотребление алкоголем.

Факторы риска развития вторичного остеопороза.

1. Заболевания (токсический зоб, гипотиреоз, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, инсулинзависимый сахарный диабет, ревматоидный артрит, гиперпаратиреоз, заболевания ЖКТ (резекция желудка, хронический энтерит, хронический панкреатит), цирроз печени).

2. Длительное применение лекарственных средств (тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды в дозе более 3000 мг преднизолона на курс, гепарин, соли лития, спиронолактон, противосудорожные средства, фенацетин, тетрациклины, диуретики, циклоспорин, производные фенотиазина, антациды, содержащие алюминий).

3. Длительная иммобилизация (длительный постельный режим, паралич конечностей, миопатии, длительное пребывание в условиях невесомости).

Клиническая картина.

1. Боли в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, в области тазобедренных суставов, возможные боли в области голеностопных суставов, ребрах, костях таза.

2. Общая мышечная слабость.

3. Снижение роста.

4. Болезненность при пальпации и поколачивании позвоночника.

5. Изменение осанки (появление сутулости, «позы просителя», «вдовий горб», возможно усиление поясничного лордоза).

6. Переломы костей.

Лечение.

Классификация лекарственных средств для лечения остеопороза:

1. ЛС, замедляющие костную резорбцию: тканеселективные регуляторы эстрогенной активности, кальцитонин, бисфосфонаты;

2. ЛС, стимулирующие костеобразование: фториды, ПГТ (низкие дозы), гормон роста, анаболические стероиды, андрогены;

3. ЛС многопланового действия: стронция ранелат, активные метаболиты витамина Д, оссеин-гидроксипатитный комплекс.

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению постменопаузального остеопороза от 2008 г. выделяют препараты *первого ряда*, к которым относят бисфосфонаты второго (алендронат) и третьего поколений (ризедронат, ибадронат, золедронат), модуляторы эстрогеновых рецепторов и стронция ранелат. *Вторую позицию* занимают половые гормоны, кальцитонин, бисфосфонаты первого поколения (этидронат, клондронат), производные витамина Д.

РОЛЬ СОЛЕЙ КАЛЬЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА.

Соли кальция играют важную роль в первичной профилактике остеопороза и необходимы в комплексном лечении остеопороза при назначении антиостеопоротических ЛС. Особенно значима роль солей кальция в терапии и профилактике сенильного остеопороза.

Таблица 98. Рекомендуемый уровень суточного потребления кальция (вместе с продуктами питания).

Дети (4-8 лет)	800 мг в день
Подростки (9-18 лет)	1300 мг в день
Женщины (19-50 лет)	1000 мг в день
Женщины старше 50 лет	1500 мг в день
Беременные и лактирующие женщины	1000 мг в день
Мужчины (19-50 лет)	1000 мг в день
Мужчины старше 50 лет	1500 мг в день

Таблица 99. Рекомендуемый уровень потребления витамина Д.

Женщины (19-50 лет)	400 МЕ в день
Женщины старше 50 лет	800 МЕ в день
Беременные или лактирующие женщины	400 МЕ в день
Мужчины (19-50 лет)	400 МЕ в день
Мужчины старше 50 лет	800 МЕ в день

Показания к назначению ЛС кальция

1. Остеопороз и остеопения.
2. Беременность и лактация.
3. Период интенсивного роста в юношеском возрасте.
4. Старческий возраст, алиментарный дефицит кальция.
5. Состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в кальции, большие физические нагрузки.
6. Гипокальциемия.
7. Гипофункция паращитовидных желез
8. Гиперацидный синдром (карбонат кальция)
9. Аллергические состояния
10. Кровотечения (хлорид, глюконат)
11. Отравление солями магния, щавелевой кислоты, фтористой кислоты (хлорид, глюконат)
12. Астенический синдром, анемия (глицерофосфат кальция).

Противопоказания для назначения солей кальция:

1. Гиперкальциемия
2. Гиперпаратиреоз
3. Передозировка витамина Д
4. Декальцифицирующие опухоли (миеломная болезнь, саркоидоз, костные метастазы)
5. Гиперкальциурия
6. Мочекаменная болезнь (относительное)
7. Выраженный атеросклероз

При назначении ЛС кальция необходимо знать, что ЛС кальция рекомендуется принимать во время еды, но не сочетая одновременно с молочными продуктами, для улучшения абсорбции кальция его следует принимать в разовой дозе не более 500 мг. Не рекомендуется сочетать соли кальция с сердечными гликозидами. Кальций снижает всасываемость многих ЛС, поэтому необходимо соблюдать интервал между их приемами не менее 2-х часов. Эксперты ВОЗ по остеопорозу рекомендуют относиться к солям кальция как к лекарственным средствам, со всеми предъявляемыми к ним требованиями.

В настоящее время соли кальция в комплексе с витамином D являются базисными ЛС для лечения и профилактики остеопороза.

Для солей кальция и нативного витамина D доказана возможность предотвращения переломов у лиц старше 70 лет, в постменопаузальном периоде и длительно принимающих ГКС.

Под термином «витамин D» объединяют две природные формы витамина D – D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), а также их структурные аналоги и активные метаболиты. Витамин D₂ поступает с пищей (20% витамина D). Витамин D₃ образуется в коже под влиянием УФ-лучей из провитамина 7-дегидрохолестерина (80% витамина D). Витамин D превращается в кальцитриол (D-гормон), который связывается с витамин D-рецепторами. Витамин D-рецепторы широко представлены в организме. Органы-мишени витамин D-рецепторов: кишечник, почки, кости. Витамин D-рецепторы локализованы в клеточном ядре, на плазматической мембране клеток-мишеней. Активация витамин D-рецепторов приводит к изменению работы генов, изменению синтеза белковых молекул и реализации физиологических и биохимических реакций (клетка переключается на другой режим работы). Фармакологические эффекты витамина D: усиление всасывания кальция в кишечнике, угнетение потери кальция костной тканью, нормализация процессов ремоделирования костной ткани с участием кальция.

Согласно мета-анализу 29 рандомизированных клинических исследований (n=63897; Tang В.М. et al., 2007) заместительные дозы нативного витамина D (400-800 МЕ/день) + кальция (1000-1200 мг/день; длительность лечения 1-3 года) приводят к увеличению минеральной плотности кости у пациентов пожилого возраста, как с наличием, так и с отсутствием переломов.

Существует три поколения ЛС, содержащих соли кальция:

1. Монокомпонентные ЛС различных солей кальция (карбонат Са, глюконат Са и др.).
2. Бикомпонентные, содержащие соли кальция и витамин D (потенциатор обмена кальция) - Кальций-Д₃ МИК, Кальций-Д₃ МИК форте, Кальций-Д₃ никомед, Кальций-Д₃ никомед форте.
3. Многокомпонентные ЛС, включающие соли кальция, витамин D, микроэлементы (дополнительные потенциаторы обмена кальция) - Кальцецин, Кальцецин Адванс и Кальцецин Сильвер.

Кальций-Д₃ МИК, Кальций-Д₃ МИК форте рекомендуется использовать для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе, у мужчин старше 50 лет и при длительном приеме ГКС.

Кальций-Д₃ никомед, Кальций-Д₃ никомед форте рекомендуется использовать для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе, у мужчин старше 50 лет и при длительном приеме ГКС.

Кальцецин рекомендуется использовать для профилактики остеопороза у женщин в пременопаузе, в том числе у беременных, у мужчин до 50 лет, у детей и подростков (разрешен для применения у детей с 5 лет), а также для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата (период реабилитации после травматических переломов, остеоартроз и остеохондроз, у людей, занимающихся спортом).

Кальцецин Адванс рекомендуется использовать для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе, у мужчин старше 50 лет, при длительном приеме ГКС, а также для профилактики остеопороза в период интенсивного роста у детей и подростков (разрешен для применения у детей с 12 лет).

Кальцецин Сильвер рекомендуется использовать для комплексного лечения остеопороза различного генеза и его осложнений (переломов), а также заболеваний зубов и пародонта у пациентов старше 50 лет и для снижения риска переломов при дефиците кальция, витамина D и минералов в рационе питания у пациентов старше 50 лет.

В настоящее время соли кальция в комплексе с витамином D являются базисными ЛС для лечения и профилактики остеопороза. Вместе с кальцием и витамином D можно использовать ряд других ЛС, которые доказали свою эффективность для лечения и профилактики остеопороза.

БИСФОСФОНАТЫ

Бисфосфонаты (БФ) – это класс лекарственных средств, применяемых для лечения остеопороза, которые с 1995 г. демонстрируют свою эффективность, основанную на способности не только повышать минеральный компонент кости, но и в значительной степени снижать риск переломов.

Основные механизмы действия БФ состоят в комплексном тормозящем влиянии на синтез и активность стимуляторов резорбции кости, таких как паратиреоидный гормон, ряд цитокинов, метаболитов витамина D, ретиноидов. При систематическом приеме БФ приводят к дезорганизации цитоскелета остеокластов и ускоряют их апоптоз. Применение БФ при остеолитической резорбции у онкологических больных ведет к снижению гиперкальциемии и гиперкальциурии.

При пероральном приеме биодоступность БФ составляет от 1 до 10%. Частичное всасывание ЛС происходит в желудке, а основное – в тонком кишечнике, невсосавшаяся часть выделяется с калом. От 20 до 50% поступившего в организм ЛС депонируется в костной ткани, постоянно активизируясь в новых локусах ремоделирования и попадая путем пиноцитоза в остеокласты, ускоряет их апоптоз.

Первое поколение БФ представлено ЛС клодроновой и этидроновой кислот, второе – производными памидроновой, аледроновой и тилудроновой кислот. ЛС второго поколения менее токсичны, обладают более выраженным селективным эффектом на процессы резорбции, почти не влияя на минерализацию кости. Третье поколение представляют ибадронат и золедронат, обладающие более выраженной способностью избирательно подавлять остеокластическую резорбцию. По силе действия современные БФ располагаются в следующем убывающем порядке: золедронат > ризедронат = ибадронат > аледронат > ольпадронат > памидронат = неридронат > клодронат > этидронат. Побочные эффекты, наблюдаемые при применении БФ: боль в животе, диспепсия, язва пищевода, дисфагия, вздутие живота. В редких случаях наблюдались сыпь и эритема.

Основные показания к назначению бисфосфонатов:

1. Идиопатический и постменопаузальный остеопороз у женщин;
2. Остеопороз при гипогонадизме у мужчин;
3. Болезнь Педжета;
4. Вторичный остеопороз при высоком риске переломов и отсутствии противопоказаний;
5. Вторичный остеопороз при наследственных дисплазиях соединительной ткани;
6. Эктопические очаги кальцификации;
7. Метастазы в кость, гиперкальциемия.

КАЛЬЦИТОНИН

Полипептидный гормон, регулятор кальциево-фосфорного обмена. Применяют парентерально (в связи с гидролизом в желудке) и интраназально.

Механизм действия: избирательно угнетает функцию остеокластов, не влияя на остеобласты, замедляет распад коллагена, увеличивает поступление кальция и фосфатов в кровь, регулирует синтез противовоспалительных цитокинов, снижает синтез гистрина, HCl и панкреатическую секрецию, оказывает центральное анальгетическое действие за счет активации антиноцицептивной системы. Кальцитонин лосося в 20-40 раз активнее кальцитонина человека, медленно метаболизируется и поэтому оказывает длительный эффект. При интраназальном применении дозы кальцитонина должны быть увеличены в 2 раза, но при этом анальгетическое действие выражено в 20 раз сильнее, чем при парентеральном введении. При рините всасывание кальцитонина увеличивает-

ся. *Противопоказан при беременности.* При длительном применении (1 - 1,5 года) у 15-20% возникает толерантность, связанная с выработкой антител (феномен «ускользания»), поэтому рекомендуется применение прерывистых схем лечения.

Наиболее частыми *побочными эффектами* кальцитонина являются приливы, поллакиурия, тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции. Подтверждением эффективности является снижение частоты переломов.

ПАРАТГОРМОН

Человеческий *паратгормон*, используемый в виде пептида 1-34, стимулирует восстановление кости, замедляет скорость распада вследствие воздействия на остеокласты кальцитонина или бисфосфонатов. При длительном применении в ответ на остеолитический процесс прогрессирует компенсаторное наращивание кости.

СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ

Особое положение в перечне лекарственных средств, используемых для лечения остеопороза, занимает стронция ранелат, так как он обладает «двойным» механизмом действия – уменьшает резорбцию кости и одновременно увеличивает ее формирование, восстанавливая баланс костного метаболизма.

Стронций в организме человека активно присутствует в новых участках ремоделирования, где активно идут процессы минерализации и в зонах, где эти процессы давно завершены. В целом ионы стронция оказывают такое же влияние на клетки костной ткани, как и ионы кальция.

Из всех существующих ЛС только стронция ранелат имеет доказанную эффективность в снижении риска как переломов позвоночника, так и внепозвоночных переломов у пациенток с разной степенью тяжести остеопороза, с или без переломов в анамнезе.

В последние годы доказаны новые механизмы действия стронция ранелата на клетки костной ткани:

- регуляция репликации остеобластов, поскольку стронция ранелат – один из агонистов рецепторов чувствительности к ионам внеклеточного кальция (CaSR);
- повышение экспрессии остеопрогерина в остеобластах;
- ускорение репликации остеобластов;
- подавление активности и дифференцировки остеокластов.

Для лучшего усвоения лекарственные средства стронция лучше назначать на ночь. После приема внутрь разовой дозы 2 г максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3 – 5 часов. Диапазон абсолютной биодоступности стронция составляет от 19% до 27% (в среднем 25%). Прием лекарственного средства вместе с кальцием и пищей уменьшает биодоступность на 60 – 70%. Прием витамина Д не оказывает влияние на всасывание ЛС.

Побочные эффекты: тошнота и диарея (в основном в начале терапии), головная боль, дерматиты и экзема, редко – нарушения сознания, снижение памяти, судороги, венозная тромбоэмболия. Противопоказания: беременность, лактация, индивидуальная непереносимость.

СОЛИ ФТОРА

Лекарственные средства фтора наряду с малыми дозами паратгормона относятся к группе лекарственных средств, способных стимулировать костеобразование. Фториды, применяемые в клинической практике, представлены двумя ЛС: фторидом натрия (осин, кореберон) и двуназриевым монофлюорофосфатом (тридин, флюокальцик). Эти средства оказывают анаболическое действие на кость вследствие стимуляции ферментной системы остеобластов. Средняя терапевтическая доза составляет 15-25 мг/сутки. Фтор улучшает кристаллическую структуру минералов кости. *Действие* фтора на организм человека зависит от его концентраций: малые дозы фтора вызывают остеосклероз, а большие – остеопороз и остеомаляцию. Под влиянием высоких концентраций фтора угнетается синтез некоторых ферментов остеобластами, что ведет к формированию ир-

регулярного матрикса, одновременно локально стимулируется деятельность остеокластов и возможно развитие остеопороза. Одновременно с солями фтора пациенты должны ежедневно получать 1,0 – 1,5 г кальция, для того чтобы стимулировать костеобразование и закрепить зону восстановления кости, сформированную под действием лечения фторидами. Соли фтора не рекомендуются для лечения постменопаузального остеопороза, однако могут использоваться как терапия третьей линии при низкой концентрации остеокальцина в дозе не более 20 мг/сутки.

Противопоказаниями для фторид-терапии являются почечная недостаточность и активные язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Успешным лечение можно считать после рентгенологически установленного уплотнения тел позвонков, что в ряде случаев наступает только спустя 2 года. В связи с этим лечение необходимо продолжать свыше 2 лет, но не более 5, так как может развиться чрезмерное уплотнение кости или фтороз.

Побочные эффекты зависят от дозы. Часто отмечают диспепсические явления, тошноту и рвоту, которые менее выражены при вечернем приеме и практически отсутствуют при приеме лекарственного средства в капсулах. Реже встречаются боли в голени и голеностопном суставе. Боли прекращаются, если сделать 4-недельный перерыв в лечении и затем продолжить его в половинной дозе.

РАЛОКСИФЕН

Ралоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов – действует на кости подобно эстрогену, но противоположным образом – на матку и ткань молочной железы. Профилактика переломов с помощью ралоксифена не всегда столь же эффективна, как в случае назначения бисфосфонатов. Суточная доза составляет 60 мг, лечение длительное. Побочные эффекты: тромбоэмболия, отеки.

Глава 23

Клиническая фармакология антиаллергических и иммунотропных лекарственных средств

Аллергия и аллергические заболевания

По данным ВОЗ аллергическими заболеваниями (АЗ) страдает около 30% населения планеты. За последние 30 лет в течение каждого десятилетия показатели заболеваемости аллергией во всем мире удваиваются. Отмечается тенденция к утяжелению течения АЗ и появлению форм, резистентных к терапии.

В основе АЗ лежат иммунологически опосредованные (с участием антител или Т-клеток) патологически повышенные реакции организма на какие-либо вещества чужеродной природы - аллергены. По происхождению аллергены разделяют на: бытовые (домашняя пыль, шерсть животных), пыльцевые (пыльца деревьев, трав), инсектные (яд жалящих насекомых), инфекционные (грибковые, бактериальные, аллергены гельминтов), химические, лекарственные, пищевые. Чаще всего АЗ развиваются у лиц, имеющих к ним наследственную предрасположенность.

В своем развитии аллергическая реакция (АР) проходит следующие стадии:

- *период сенсibilизации* - время от момента первого попадания аллергена в организм до образования антител или сенсibilизированных Т-лимфоцитов (первичная иммунологическая реакция);
- *иммунологическая стадия* - соединение аллергена с антителом или сенсibilизированными лимфоцитами при повторном попадании аллергена в организм;
- *патохимическая стадия* - выделение готовых и образование новых биологически активных веществ (медиаторов аллергии);
- *патофизиологическая стадия* (стадия клинических проявлений) - медиаторы повреждают органы и ткани, что ведет к нарушению их функции и появлению ряда клинических симптомов.

По механизму развития АР разделяют на антитело-опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа) и клеточно-опосредованные (гиперчувствительность замедленного типа).

Реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГЧНТ), обусловленные взаимодействием аллергенов с антителами (иммуноглобулинами) класса Е или G, развиваются быстро - через 1 - 30 мин после повторного контакта с аллергеном. Медиаторы, высвобождаемые при немедленных АР: гистамин, гепарин, серотонин, брадикинин, лейкотриены (ЛТД₄, ЛТС₄, ЛТЕ₄), простагландины (P_g I₂, P_g D₂), фактор активации тромбоцитов и др.

В основе большинства АЗ лежит анафилактический или опосредованный иммуноглобулином (Ig) Е тип ГЧНТ. Реакция развивается при перекрестном связывании аллергеном молекул IgE, фиксированных на тучных клетках и базофилах, в результате чего происходит дегрануляция клеток и высвобождение медиаторов аллергии, приводящих к расширению и увеличению проницаемости сосудов, бронхоконстрикции (ранняя фаза АР), хемотаксису нейтрофилов и эозинофилов, активации тромбоцитов и развитию воспалительного процесса (поздняя фаза АР). Примеры IgE-опосредованных реакций: анафилактический шок, аллергический ринит, аллергическая БА, инсектная аллергия, крапивница.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) проявляются через 2-3 суток после повторного контакта с аллергеном и вызваны взаимодействием аллергена с сенсibilизированными Т-лимфоцитами, имеющими на своей поверхности специфические рецепторы, распознающие аллерген. Медиаторы, высвобождающиеся при ГЧЗТ: фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, интерлейкин-2, лимфотоксин и другие цитокины. Примером реакции ГЧЗТ является контактный аллергический дерматит.

Некоторые лекарственные средства, пищевые продукты могут вызывать развитие реакций неаллергической гиперчувствительности в результате неспецифической (неиммунологической) активации тучных клеток (алкалоиды опия, тубокурарина хлорид, морепродукты, томаты и др.), компонента (йодсодержащие рентгенконтрастные средства), кининовой системы (ингибиторы АПФ), воздействия на метаболизм арахидоновой кислоты (НПВС).

Клиническая фармакология антиаллергических лекарственных средств

Противоаллергические средства - лекарственные средства (ЛС) для лечения аллергических заболеваний.

Основные принципы терапии аллергических заболеваний:

- устранение контакта с аллергенами;
- подавление освобождения медиаторов аллергии и их взаимодействия с рецепторами (антимедиаторные противоаллергические ЛС);
- аллергенспецифическая иммунотерапия АЗ, опосредованных IgE;
- обучение пациентов.

Для лечения АЗ применяют следующие группы антимедиаторных ЛС:

- H₁-антигистаминные средства системные и топические;
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- антилейкотриеновые средства;
- глюкокортикостероиды топические и системные.

H₁-антигистаминные средства

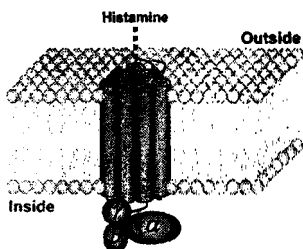
Гистамин обладает широким спектром биологической активности: играет важную роль в АР немедленного типа, воспалении, секреции желудочного сока, действует как нейромедиатор. Основным депо гистамина в тканях являются тучные клетки, в крови - базофилы. Депонированный гистамин физиологически неактивен и не разрушается гистаминазой, моноаминоксидазой и др. Различают 4 типа гистаминовых рецепторов H₁, H₂, H₃, H₄, относящихся к семейству рецепторов, связанных с G-белками. В настоящее время установлено, что через все четыре известных типа рецепторов гистамин участвует в иммунной модуляции при остром и хроническом аллергическом воспалении. Ведущую роль в развитии ранней и поздней фазы аллергического ответа играют H₁-рецепторы. Локализация H₁-рецепторов: гладкие мышцы бронхов, сосудов, пищеварительной системы, мочевого пузыря, сердце, ЦНС. Активация H₁-рецепторов сопровождается: повышением тонуса гладких мышц бронхов, ЖКТ и других гладкомышечных органов; снижением тонуса артерий и повышением тонуса вен; увеличением проницаемости капилляров; угнетением атриовентрикулярной проводимости в сердце; стимуляцией окончаний чувствительных нервов; активацией функций ЦНС. Установлена сопряженность стимуляции H₁ рецепторов с активацией внутриклеточного фактора транскрипции ряда провоспалительных цитокинов и молекул адгезии (ядерного фактора NF-κB), что указывает на участие гистамина в развитии поздней фазы аллергического ответа и аллергического воспаления.

H₁-антигистаминные средства (H₁-АГС) используются для лечения различных АЗ. H₂-антигистаминные средства применяются с целью снижения секреции соляной кислоты, и иногда при лечении хронической крапивницы в комбинации с H₁-АГС.

Механизм действия H₁-антигистаминных средств. H₁-рецептор состоит из 7 трансмембранных доменов (Рисунок 12). В настоящее время получены данные, свидетельствующие о существовании 2-х конформационных форм рецептора - активной и неактивной, существующих в равновесном состоянии. Спонтанная активность рецептора, проявляющаяся в отсутствие агониста и занятия им рецептора, получила название «конститутивная рецепторная активность». Равновесие между активным и неактивным состоянием рецептора может смещаться в ту или другую сторону в зависимости от вида

лиганда, воздействующего на рецептор. В случае действия агониста (в частности, гистамина) он связывается с трансмембранными доменами III и V и стабилизирует рецептор в активной конформации (Рисунок 12; 1В). H_1 -АГС, не имеющие структурного сходства с гистамином, не противодействуют его связыванию с рецептором, а взаимодействуют с другими участками рецептора и вызывают смещение в сторону неактивного состояния. Например, цетиризин связывается с IV и VI трансмембранными доменами, что ведет к стабилизации рецептора в неактивном состоянии (рис. 1С). Таким образом, H_1 -АГС являются обратными агонистами H_1 -рецепторов гистамина.

A Histamine H_1 -Receptor (GPCR)



B Active Receptor C Inactive Receptor

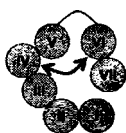
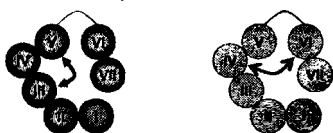


Рисунок 12. Схема H_1 -рецептора гистамина

Классификация H_1 -антигистаминных средств.

Традиционно H_1 -АГС классифицируются в зависимости от химического строения на следующие группы: алкиламины, этаноламины, этилендиамины, фенотиазины, пиперазины, пиперидины и хинуклидины. В настоящее время наиболее широко применяется функциональная классификация, согласно которой H_1 -АГС подразделяются на средства 1-го поколения, проникающие через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), так называемые «седативные» и 2-го поколения, проникающие через ГЭБ в минимальной степени, «неседативные» (Таблица 100).

Требования к современным АГС сформулированы экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААКИ), 2003 г.:

- способность к селективному воздействию на H_1 -рецепторы;
- способность оказывать быстрый антиаллергический эффект;
- действие в течение 24 часов;
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными средствами;
- отсутствие токсического эффекта (высокий уровень безопасности).

Клинико-фармакологическая характеристика H_1 -АГС первого поколения

К настоящему времени накоплен более чем 60-ти летний опыт применения АГС 1-го поколения. Большинство из них хорошо всасываются как при парентеральном, так и при энтеральном введении, максимальной концентрации в плазме достигают через 1-2

часа, продолжительность действия составляет 4-12 часов. Для ЛС этой группы характерны большой объем распределения, биотрансформация в печени. Экскреция осуществляется преимущественно с мочой. Липофильность H₁-АГС 1-го поколения способствует прохождению плацентарного и гематоэнцефалического барьеров. АГС 1-го поколения имеют невысокую селективность к H₁-рецепторам и поэтому действуют непродолжительно, для получения клинического эффекта их необходимо использовать в высоких дозах и многократно (3-4 раза в сутки), так же они способны взаимодействовать с другими видами рецепторов.

Таблица 100. Классификация H₁-антигистаминных средств

Химический класс	Функциональный класс	
	1-ое поколение	2-ое поколение
Алкиламины	Хлорфенирамин,* фенирамин,* диметинден*	Акривастин
Пиперазины	Гидроксизин**, меклозин**	Цетиризин (метаболит гидроксизина), левоцетиризин (L-энантиомер цетиризина)
Пиперидины	Ципрогептадин, кетотифен	Лоратадин, дезлоратадин (метаболит лоратадина), фексофенадин (метаболит терфенадина), эбастин, азеластин,*** левокабастин,*** олопатадин,*** рупатадин
Этаноламины	Клемастин, дифенгидрамин (димедол), дименгидрилат**, доксиламин,** карбиноксамин*	
Этилендиамины	Хлоропирамин, антазолин*	
Фенотиазины	Прометазин	
Хинуклидины	Хифенадин, сехифенадин	

*Хлорфенирамин, фенирамин входят в состав комбинированных средств для лечения симптомов ОРЗ; диметинден, карбиноксамин (в составе назальных капель), антазолин (в составе назальных и глазных капель) применяются в комбинации с α-адренормиметиками; **классифицируются также: гидроксизин как анксиолитик; меклозин, дименгидрилат - противорвотные средства; доксиламин - снотворное; ***азеластин, левокабастин - глазные капли, назальный спрей; олопатадин - глазные капли.

Практически все H₁-АГС 1-го поколения обладают высокой аффинностью к мускариновым рецепторам. Побочным проявлением такого M-холинноблокирующего действия АГС, используемых в терапевтических дозах, является сухость слизистых оболочек полости рта, носа, горла. У особо чувствительных лиц могут возникать расстройства мочеиспускания, ухудшение зрения, тахикардия и др. Своим уменьшать секрецию слизи может быть полезно при рините, но усиливает обструкцию дыхательных путей при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты).

Некоторые представители имеют высокую способность блокировать серотониновые (например, пиперидины - ципрогептадин) и дофаминовые (фенотиазины - прометазин) рецепторы. Антисеротониновое действие приводит к повышению аппетита и увеличению массы тела. Фенотиазины обладают α-адренноблокирующим действием, что может вызвать ортостатическую гипотензию, головокружение, рефлекторную тахикардию. Отдельные АГС 1-го поколения (дифенгидрамин, прометазин) проявляют свойства местных анестетиков и способны блокировать ионные каналы кардиомиоцитов (I_{cr}, I_h

и др.), что может привести к удлинению интервала Q-T и развитию желудочковой аритмии.

Влияние H₁-АГС 1-го поколения на ЦНС. АГС 1-го поколения хорошо проникают через ГЭБ и блокируют от 50 до 90% H₁-рецепторов головного мозга. Угнетающее влияние на ЦНС проявляется седативным и снотворным эффектами даже при использовании обычных терапевтических доз. Выраженность снотворного действия варьирует от легкой сонливости до глубокого сна. Седативное действие проявляется чувством вялости, снижением способности концентрировать внимание, нарушением координации. Все АГС 1-го поколения имеют в той или иной степени выраженное седативное действие, но наиболее оно заметно у этаноламинов, фенотиазинов, пиперидинов, пиперазинов, в меньшей степени - у этилендиаминов и алкиламинов. У последних может проявляться стимулирующее действие на ЦНС. Седативный эффект усиливается при сочетании с психотропными средствами и алкоголем. Иногда может возникнуть психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсических - у взрослых).

В клинической практике АГС 1-го поколения часто назначаются на ночь с целью либо нивелировать седативное действие, либо получить снотворный эффект у пациентов с сопутствующей бессонницей. Однако АГС 1-го поколения угнетают фазу быстрого сна и нарушают физиологический процесс сна. При этом необходимо учитывать, что продолжительность противоаллергического эффекта составляет 1,5-6 часов, а седативного - 24 часа. Доказано, что если дети длительно получают АГС 1-го поколения, их способность к мышлению, развитию эмоциональной сферы запаздывает, снижается память, способность к обучению. Пожилые люди также особенно уязвимы к нежелательным эффектам H₁-АГС 1-го поколения на ЦНС

Противорвотное действие АГС, особенно проявляющееся у некоторых представителей (этанолламины - дифенгидрамин и дименгидринат), связано как с их H₁-антигистаминным, так и с холинолитическим и седативным действием.

Отрицательной характеристикой «седативных» H₁-АГС является развитие снижения терапевтической эффективности (**тахифилаксия**) при длительном применении, что требует замены средства каждые 10-14 дней.

Таким образом, H₁-АГС 1-го поколения обладают целым рядом побочных эффектов, которые в большинстве своем являются нежелательными и ограничивают применение этих ЛС. Вместе с тем, H₁-АГС 1-го поколения остаются в арсенале средств широкого клинического применения. Это связано, во-первых, с наличием инъекционных форм, незаменимых при оказании экстренной помощи, премедикации перед проведением некоторых диагностических обследований, хирургических вмешательствах и т.д. Кроме того, некоторые ЛС этой группы обладают противорвотным действием (при укачивании и др.), снижают состояние повышенной тревожности, оказывают значительное противозудное действие.

АГС 1-го поколения противопоказаны при беременности и кормлении грудью, при всех видах деятельности, требующих активного внимания и быстрой реакции, задержке мочеиспускания. С осторожностью назначаются при астенодепрессивном синдроме, глаукоме, спастических явлениях в пилорической или дуоденальной областях, атонии кишечника и мочевого пузыря, заболеваниях печени и нарушениях сердечного ритма.

По рекомендации FDA детям до 6-ти месяцев назначение любых H₁-АГС нежелательно. H₁-АГС 1-го поколения не рекомендованы детям до 6-ти лет.

Взаимодействие. АГС 1-го поколения потенцируют действие М-холиноблокаторов, противосудорожных средств, нейролептиков, трициклических антидепрессантов, ингибиторов MAO, противопаркинсонических средств, усиливают центральное депрессивное действие общих анестетиков, седативных, снотворных средств, алкоголя.

Клинико-фармакологическая характеристика H₁-АГС второго поколения

Наличие выраженных побочных эффектов и несовершенство H₁-АГС 1-го поколения способствовало разработке новых АГС 2-го поколения, вошедших в клиническую практику с 80-х годов XX века.

H₁-АГС 2-го поколения, в частности, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, были тщательно исследованы в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях в лечении аллергического риноконъюнктивита и хронической крапивницы. Современные H₁-АГС 2-го поколения обладают способностью к селективному воздействию на H₁-рецепторы, оказывают выраженное антиаллергическое действие, быстрый клинический эффект. Указанные ЛС практически не проникают через ГЭБ, поэтому не вызывают седативного и снотворного эффектов.

Параметры фармакокинетики H₁-АГС 2-го поколения хорошо изучены (Таблица 101). После перорального приема пик плазменной концентрации достигается течение 1-2 часов. Период полувыведения находится в диапазоне от около 6 часов для цетиризина, левоцетиризина до 24-27 часов для лоратадина и дезлоратадина. Лоратадин и дезлоратадин метаболизируются в печени, цетиризин и левоцетиризин выводятся в неизменном виде с мочой, фексофенадин – кишечником. Большинство H₁-АГС 2-го поколения имеют продолжительность действия не менее 24 часов, и применяются 1 раз в сутки. Толерантность к ним во время регулярного ежедневного приема не возникает. Период полувыведения интраназальных и офтальмологических H₁-АГС таких как азеластин, левокабастин, олопатадин колеблется от 7 до 40 часов, тем не менее, все они назначаются с 6-12-часовыми интервалами из-за вымывания из слизистой оболочки носа или конъюнктивы.

Таблица 101. Фармакокинетика антигистаминных ЛС 2-го поколения у здоровых взрослых

ЛС	T _{max} , часы	T _{1/2} , часы	Начало действия, часы	Продолжительность действия, часы
Лоратадин (метаболит: descarboethoxyloratadine)	1,2±0,3 (1,5±0,7)	7,8±4,2 (24±9,8)	2	24
Дезлоратадин	1-3	27	2-2,6	≥24
Цетиризин	1,0±0,5	6,5-10	0,7	≥24
Левоцетиризин	0,8±0,5	7±1,5	0,7	>24
Фексофенадин	1-3	11-15	1-3	24
Рупатадин	0,75-1,0	6 (4,3-14,3)	2	24

Примечание: T_{max} - время достижения максимальной концентрации в плазме после первой дозы (ч); T_{1/2} - период полувыведения (ч).

Важной характеристикой H₁-АГС 2-го поколения является их способность оказывать дополнительный противовоспалительный эффект за счет ингибирования хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, уменьшения экспрессии на эндотелиальных клетках молекул адгезии (ICAM-1), ингибирования IgE-зависимой активации тромбоцитов и выделения цитотоксических медиаторов. Следует учитывать, что для проявления противовоспалительного эффекта требуется регулярное ежедневное дозирование H₁-АГС 2-го поколения, а не прием по «требованию».

Среди H₁-АГС 2-го поколения выделяют:

▪ «метаболизуемые» средства, оказывающие терапевтический эффект только после прохождения метаболизма в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений (лоратадин, эбастин, рупатадин);

■ активные метаболиты – ЛС, поступающие в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин).

Действие «метаболизруемых» H_1 -АГС 2-го поколения может зависеть от вариабельности экспрессии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 печени. Такая вариабельность может быть обусловлена генетическими факторами, заболеваниями органов гепатобилиарной системы, одновременным приемом ряда ЛС (макролиды, некоторые антимикотические, противовирусные средства, антидепрессанты и др.), продуктов (грейпфрут), оказывающих ингибирующее воздействие на оксигеназную активность CYP3A4 системы цитохрома P450. В больших дозах или в сочетании с ингибиторами цитохрома P450 у таких АГС 2-го поколения как терфенадин и астемизол установлена способность вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и развитие полиморфных желудочковых аритмий, в связи с чем, в настоящее время данные ЛС сняты с производства. Исследования кардиобезопасности лоратадина, цетиризина, эбастина, фексофенадина, азеластина, дезлоратадина и левоцетиризина показали отсутствие кардиотоксического эффекта у данных ЛС.

Преимущества активных метаболитов: быстрота развития эффекта; предсказуемость противоаллергического эффекта; возможность совместного приема с ЛС и продуктами, подвергающимися метаболизму через систему цитохрома P450; отсутствие дополнительной нагрузки на печень.

H_1 -АГС 2-го поколения являются ЛС выбора для лечения таких АЗ как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и крапивница, что подтверждено соответствующими рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемых клиническими исследованиями (уровень доказательности А). Однако АГС могут устранять симптомы этих заболеваний не полностью, так как помимо гистамина из тучных клеток и базофилов высвобождаются и другие медиаторы (лейкотриены и др.), играющие важную роль в аллергическом воспалении.

Следует отметить, что применение H_1 -АГС при ряде заболеваний не подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях. H_1 -АГС не являются ЛС первого выбора при лечении атопического дерматита, бронхиальной астмы, анафилактики и неадергического ангионевротического отека.

Особое положение занимают H_1 -АГС, являющиеся производными хинуклидина: хифенадин (Фенкарол®), и секифенадин (Гистафен®), созданные в лаборатории академика М.Д. Машковского в начале 80-х гг. XX столетия. Они имеют свойства как АГС 1-го поколения (короткая продолжительность действия, антисеротониновое действие), так и 2-го поколения (низкая липофильность, отсутствие холинолитической и адrenoлитической активности). Помимо H_1 -антигистаминного действия, фенкарол уменьшает содержание гистамина в тканях за счет активации фермента диаминооксидазы (гистаминазы), инактивирующей гистамин. Гистафен отличается от Фенкарола тем, что в большей степени блокирует серотониновые рецепторы, что проявляется более выраженным противозудным эффектом.

H_1 -АГС во время беременности и в период лактации

H_1 -АГС 1-го поколения хлорфенирамин и дифенгидрамин (димедрол) и 2-го поколения - цетиризин, левоцетиризин и лоратадин отнесены FDA к категории «В», то есть исследования на животных не выявили риска отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было, применение возможно только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорожденного. Тем не менее, особую осторожность следует соблюдать при использовании H_1 -АГС 1-го поколения, так как при применении в больших дозах они вызывают сокращение матки из-за окситоцино-подобного эффекта. Кроме того, если большие дозы «седативных» H_1 -АГС применяются непосредственно перед родами, новорожденные могут иметь симптомы абстиненции, например, дрожь, раздражительность.

Другие H₁-АГС обозначаются как категория «С». Это означает, что исследования на животных выявили отрицательное воздействие ЛС на плод, а надлежащих исследований у беременных не проводилось.

H₁-АГС секретируются в материнское молоко. Грудные дети получают примерно 0,1% от дозы, принятой матерью внутрь.

Использование H₁-АГС у пожилых людей

Пожилые люди имеют повышенную уязвимость к неблагоприятным эффектам H₁-АГС 1-го поколения на ЦНС. Антимускариновые эффекты «седативных» H₁-АГС, такие как мидриаз, сухость глаз и сухость во рту, задержка мочи, и анти-α-адренергические эффекты, такие как головокружение и гипотензия также потенциально неблагоприятны у пожилых людей.

Отравление H₁-АГС

При передозировке H₁-АГС 1-го поколения преобладают симптомы со стороны ЦНС. У взрослых отмечается угнетение ЦНС, приводящее к выраженной сонливости, затем спутанности сознания и коме. У младенцев и детей, как правило, наблюдается парадоксальное возбуждение ЦНС, что проявляется раздражительностью, гиперактивностью, бессонницей, галлюцинациями, возможно развитие судорог. Некоторые H₁-АГС 1-го поколения (например, димедрол) обладают дозозависимым кардиотоксическим действием и могут вызывать синусовую тахикардию, суправентрикулярную и желудочковую аритмии. Зарегистрированы смертельные случаи, вызванные передозировкой H₁-АГС 1-го поколения. По данным токсикологических центров США массивная (например, 20-30-ти кратная) передозировка H₁-АГС 2-го поколения, таких как цетиризин, фексофенадин и лоратадин не имела причинно-следственной связи с серьезными побочными эффектами со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы или смертью.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

К группе стабилизаторов мембран тучных клеток относятся производные кромоны - кромоглициевая кислота. Также выделяют H₁ АГС, обладающие способностью тормозить активацию тучных клеток. К ним относятся кетотифен и азеластин.

Предполагается, что стабилизаторы мембран тучных клеток препятствуют входу кальция в тучные клетки, блокируя мембранные каналы для ионов хлора. В результате угнетается кальцийзависимая дегрануляция тучных клеток и высвобождение из них медиаторов аллергии – гистамина, фактора, активирующего тромбоциты, лейкотриенов и других БАВ.

Стабилизаторы мембран тучных клеток предупреждают (но не купируют) бронхоспазм, уменьшают проницаемость слизистых оболочек и их гиперреактивность.

Кромоглициевая кислота практически нерастворима в липидах, поэтому плохо всасывается при приеме внутрь и оказывает местный эффект на месте введения. Применяется ингаляционно (порошок или аэрозоль), в форме назального спрея, глазных капель, капсул для приема внутрь.

Показания к применению кромоглициевой кислоты: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия и аллергические заболевания ЖКТ (внутри), бронхиальная астма (БА). Для профилактики приступов удушья у больных БА легкой степени тяжести менее эффективны, чем низкие дозы ингаляционных ГКС (уровень доказательности В). Профилактический эффект развивается постепенно, в течение 2–12 нед. Кратность применения - 4 раза в день. Побочные эффекты незначительны. В редких случаях кромоны вызывают раздражение слизистой оболочки глотки и трахеи, сухость во рту, охриплость голоса, кашель, кратковременный бронхоспазм.

Кетотифен и азеластин, являющиеся представителями разных химических групп, обладают помимо антигистаминного действия способностью тормозить активацию кле-

ток-мишени аллергии. На разнообразных моделях *in vitro* получены эффекты снижения секреторной активности тучных клеток, уменьшения хемотаксиса и активации нейтрофилов и эозинофилов. Эти свойства использовали для обоснования более широких показаний клинического применения данных ЛС, по сравнению с обычными H_1 -АГС. В первую очередь это относилось к рекомендациям включения таких средств (главным образом, кетотифена) в противоастматическую терапию. Однако следует подчеркнуть, что использованные *in vitro* концентрации этих соединений существенно превышали те, которые могут применяться *in vivo*.

Кетотифен хорошо и полностью всасывается при пероральном применении, терапевтическую концентрацию в крови определяют в течение 10-12 ч после приема. Проникает через ГЭБ и оказывает седативное и снотворное действие. Метаболизируется в печени, метаболиты приблизительно в равных соотношениях выводятся с мочой и желчью. Клинический эффект развивается через 6-8 нед. Показания для применения: профилактика аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, крапивницы, атопического дерматита. Для лечения БА кетотифен в настоящее время не рекомендуется, т.к. оказывает недостаточно выраженный противовоспалительный эффект и угнетает ЦНС. Применяется внутрь по 1 мг 2 раза в день, в глазных каплях - по 1 капле 2-3 раза в день.

Антилейкотриеновые средства

Цистеиниловые лейкотриены (ЛТ) C_4 , D_4 , E_4 вырабатываются у чувствительных лиц в ответ на различные стимулы (аллергены, физическая нагрузка, НПВС) и играют важную роль в развитии аллергического воспаления. ЛТ представляют собой жирные кислоты, образующиеся из арахидоновой кислоты под воздействием фермента 5-липоксигеназы. ЛТ высвобождаются из тучных клеток, базофилов, эозинофилов и связываются с рецепторами, локализованными на мембранах клеток. В настоящее время выделено 3 основных типа рецепторов для цистеиниловых ЛТ. Рецепторы 1-го типа - это основные рецепторы, опосредующие эффекты ЛТ при БА. В результате действия ЛТ развивается стойкий бронхоспазм, гиперсекреция слизи, увеличивается сосудистая проницаемость, стимулируется хемотаксис клеток, участвующих в аллергическом воспалении.

Классификация антилейкотриеновых средств:

- антагонисты рецепторов цистеиниловых ЛТ 1-го типа (CysLT1): монтелукаст* (Сингуляр[®], Синглон[®]), зафирлукаст (Аколат[®]);
- ингибиторы 5-липоксигеназы: zileuton (Зифло[®]).

* зарегистрирован в Республике Беларусь

Антагонисты ЛТ рецепторов конкурентно и селективно блокируют CysLT1-рецепторы и оказывают бронходилатирующий и противовоспалительный эффекты. Принимаются внутрь, хорошо всасываются из ЖКТ, метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно с желчью.

Показания к назначению антагонистов ЛТ рецепторов: длительное лечение (базисная терапия) БА и аллергического ринита у взрослых и детей с 2 лет. В лечении легкой персистирующей формы БА антагонисты ЛТ рецепторов могут использоваться в качестве монотерапии как альтернатива низким дозам ингаляционных ГКС (ИГКС). Также возможно применение ингибиторов ЛТ рецепторов в комбинации с ИГКС, особенно у пациентов с гиперчувствительностью к НПВС, постнагрузочным бронхоспазмом.

Антагонисты ЛТ рецепторов имеют высокий профиль безопасности, однако возможно развитие тромбоцитопении, нарушений функции печени, желтухи и гепатита, со стороны нервной системы - тревожных состояний, депрессии, тремора.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко применяются для лечения АЗ. Действие ГКС при аллергическом воспалении обусловлено многими факторами. ГКС опосредованно, увеличивая экспрессию определенных генов, стимулируют продукцию белков, обладающих противовоспалительным эффектом, ведущим из которых является липокортин-1, подавляющий активность фосфолипазы А₂, что приводит к угнетению либерации арахидоновой кислоты и торможению образования медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана А₂, фактора активации тромбоцитов и др.). Кроме того, ГКС тормозят транскрипцию «воспалительных» генов, что приводит к уменьшению образования в клетках ряда цитокинов (IL-1,-2,-3,-4,-5-6,-8, ФНО-α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), ЦОГ-2, других провоспалительных белков и пептидов. Описанный механизм молекулярного действия ГКС лежит в основе их действия на клетки, участвующие в аллергическом воспалении. ГКС тормозят высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других медиаторов аллергии; уменьшают продукцию и секрецию цитокинов и арахидонатов макрофагами, Т-лимфоцитами, эпителиальными клетками; уменьшают число тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов; снижают проницаемость эндотелия и секрецию слизистых желез; повышают экспрессию β-адренергических рецепторов гладкомышечными клетками.

В зависимости от пути введения ГКС разделяют на:

- ГКС системного действия
- топические ГКС (ингаляционные, интраназальные, конъюнктивальные, для наружного применения).

ГКС для системного применения можно разделить на несколько групп:

по происхождению:

- природные (гидрокортизон);
- синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон);

по продолжительности действия:

- короткого действия (гидрокортизон);
- средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон);
- длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

ГКС обладают минералокортикоидной активностью: задерживают в организме натрий и воду за счет увеличения реабсорбции в почечных канальцах, стимулируют выведение калия. Эти эффекты более характерны для природных ГКС, в меньшей степени - для синтетических. У фторированных ГКС (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) минералокортикоидная активность практически отсутствует.

При назначении ГКС необходимо учитывать их эквивалентные дозы: по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона.

Как правило, системные ГКС при АЗ применяются кратковременно (в течение 1-10 дней) в экстренных ситуациях: анафилактический шок, тяжелые аллергические реакции на ЛС, обострение БА и т.п. Кратковременное применение ГКС обычно не приводит к развитию побочных эффектов, возможна их быстрая отмена.

Противопоказания для назначения ГКС являются относительными. В неотложных ситуациях единственным противопоказанием для кратковременного системного применения ГКС является гиперчувствительность.

Топические ГКС занимают исключительно важное место в лечении АЗ. Они отличаются друг от друга по химической структуре, а также по силе местного противовоспалительного действия.

Создание галогенированных соединений (включение в молекулу галогенов - фтора или хлора) позволило увеличить противовоспалительный эффект и уменьшить системное побочное действие при местном применении вследствие меньшей абсорбции ЛС.

Ингаляционные и интраназальные ГКС. Современные ингаляционные и интраназальные ГКС (Таблица 102) обладают следующими свойствами: высокая липофильность (позволяет ГКС проникнуть внутрь клетки); селективность и высокое сродство к рецепторам; низкая биодоступность; высокая скорость метаболизма до неактивных метаболитов при первом прохождении через печень.

По противовоспалительному потенциалу ингаляционные ГКС можно расположить следующим образом: флутиказона пропионат > мометозона фуорат > будесонид > беклометазона дипропионат.

Таблица 102. Ингаляционные и интраназальные ГКС

МНН	Торговые названия	Форма выпуска
Беклометазона дипропионат	Беклазон Эко, Бекотид, Насобек* и др.	ДАИ, ПИ 50, 100, 250 мкг/доза; 50 мкг/доза*
Флутиказона пропионат	Фликсотид, Фликсоназе*	ДАИ, ПИ 50, 125, 250 мкг/доза; 50 мкг/доза*
Будесонид	Пульмикорт, Тафен назаль*	Суспензия для ингаляций дозированной 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; ПИ 100, 200 мкг/доза; 50 мкг/доза*
Мометозона фуорат	Асманекс, Назонекс*	ПИ 200, 400 мкг/доза; 50 мкг/доза*
Циклесонид	Альвеско	ДАИ 40, 80, 160 мкг/доза
Флутиказона фуорат	Авамис*	27,5 мкг/доза

Примечание: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ - порошковый ингалятор, * спрей назальный дозированный.

Показания для назначения ингаляционных ГКС: БА, ХОБЛ (в комбинации с β_2 -адреномimetиками длительного действия).

Побочные эффекты ингаляционных ГКС:

местные

1. ротоглоточный кандидоз (реже – кандидоз пищевода);
2. дисфония;
3. кашель, бронхоспазм;
4. пневмония (при ХОБЛ);

системные (при длительном использовании высоких доз):

1. снижение минеральной плотности костей у взрослых;
2. катаракта у пациентов старшего возраста;
3. краткосрочное замедление роста у детей, но выраженность этого эффекта мала и нивелируется при длительном лечении;
4. повышение риска истончения кожи и ее легкой ранимости.

Показания для назначения интраназальных ГКС: аллергический ринит, вазомоторный ринит, полипоз носа.

Побочные эффекты интраназальных ГКС: *местные*

1. зуд в носу, чихание, сухость и жжение слизистой носа и глотки;
2. носовые кровотечения;

3. изъязвление слизистой оболочки полости носа, перфорация носовой перегородки (очень редко).

При длительном назначении высоких доз нельзя исключить риск проявления системного действия, включая угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности кости, катаракту.

ГКС для наружного применения являются ЛС выбора при лечении пациентов с атопическим дерматитом и контактными аллергическим дерматитом. В последние годы специалисты отдают предпочтение топическим ГКС последнего поколения, которые характеризуются высокой эффективностью, минимальными побочными эффектами, а также пролонгированным действием.

Согласно Европейской классификации (Niedner, Schopf, 1993) по потенциальной активности местных стероидов выделяют 4 класса:

- слабые (класс I) - гидрокортизон 0,1-1%, преднизолон 0,5%, флуоцинолона ацетонид 0,0025%;

- средней силы (класс II) - алклометазон 0,05% (Афлодерм[®]), бетаметазона валерат 0,025%, триамцинолона ацетонид 0,02%, 0,05%, флуоцинолона ацетонид 0,00625% и др.;

- сильные (класс III) - бетаметазона валерат 0,1%, бетаметазона дипропионат 0,025%, 0,05%, гидрокортизона бутират 0,1% (Локоид[®]), метилпреднизолона ацепонат 0,1% (Адвантан[®]), мометазона фуروات 0,1% (Элоком[®]), триамцинолона ацетонид 0,025%, 0,1%, флутиказона пропионат 0,05% (Кутивейт крем[®]), флуоцинолона ацетонид 0,025% (Синаф[®], Флуцинар[®]) и др.;

- очень сильные (класс IV) - клобетазола пропионат 0,05% (Дермовейт[®], Кловейт[®]) и др.

Наиболее низкой всасываемостью при аппликации на кожу отличаются соединения, содержащие в своей структуре атомы фтора - флуоцинолона ацетонид, флутиказон и др. Наряду с повышением терапевтического действия при использовании фторированных ГКС увеличивается и частота развития местных побочных явлений. Самыми частыми среди местных нежелательных эффектов при применении сильных ГКС являются: атрофия кожи, телеангиэктазии, стероидные акне, стрии, инфекции кожи. Вероятность развития как местных, так и системных побочных эффектов возрастает при нанесении на обширные поверхности и длительном использовании ГКС. Из-за развития побочных эффектов применение фторсодержащих ГКС ограничено при необходимости назначения на кожу лица, а также в педиатрической практике.

В последние годы путем модификации молекулы стероида получены местные ГКС нового поколения, которые не содержат атомов фтора, но при этом характеризуются высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности (например мометазона фуروات, метилпреднизолона ацепонат).

Выпускают топические стероиды в различных лекарственных формах (лосьон, аэрозоль, гель, крем, мазь), выбор которых специалистом зависит от остроты и локализации кожных проявлений. В настоящее время особое внимание обращается на роль основы, являющейся средством доставки собственно активного вещества в ткань. Одно и то же активное вещество в составе мази оказывает более мощное терапевтическое влияние, чем в составе крема, что в первом случае обусловлено созданием большей концентрации данного активного вещества непосредственно в слоях кожи. Способность к проникновению в кожу (глубина проникновения) убывает в следующем порядке: жирная мазь>мазь>крем>лосьон (эмульсия). При хронической сухости кожи проникновение ГКС в эпидермис и дерму затруднено, поэтому при дерматозах, сопровождающихся повышенной сухостью и шелушением кожи целесообразнее применять мази. При острых процессах с выраженным мокнутием целесообразнее назначать лосьоны, эмульсии.

Моноклональные человеческие анти-IgE антитела (омализумаб)

Антитела класса IgE играют ключевую роль в формировании аллергических реакций, в том числе обуславливают аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА. Почти в половине всех случаев тяжелой БА имеет место аллергическая IgE-обусловленная астма. Омализумаб (Ксолар®) представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE. Связываясь с свободным IgE, уменьшая экспрессию высокоаффинных рецепторов на воспалительных клетках и снижая число эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, омализумаб оказывает выраженный противовоспалительный эффект. Терапия омализумабом показана пациентам с тяжелой аллергической IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с β_2 -адреномиметиками длительного действия или другими ЛС, у детей с шести лет, подростков и взрослых. Выпускается в форме лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Ответ на терапию омализумабом проявляется к 16-32-й неделе лечения. Терапия может продолжаться в течение нескольких лет.

Наиболее опасный побочный эффект, связанный с применением омализумаба, – анафилаксия.

Неотложная помощь при анафилактическом шоке

Анафилактический шок (АШ) – острая тяжелая системная угрожающая жизни реакция гиперчувствительности, сопровождающаяся выраженными нарушениями гемодинамики (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм.рт.ст или на 30% от исходного уровня), приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах.

Жалобы пациента (при сохраненном сознании) на беспокойство, чувство страха, тревогу, слабость, головокружение, зуд кожи, тошноту, схваткообразные боли в животе. Ведущими симптомами АШ являются гемодинамические нарушения (резкое падение АД, развитие нарушений ритма, сердечной недостаточности), которые часто сочетаются с возникновением крапивницы, ангионевротического отека, кожного зуда. Возможно развитие бронхоспазма, асфиксии при отеке гортани, рвоты, непроизвольной дефекации, мочеиспускания, судорог.

При лечении АШ скорость оказания помощи является критическим фактором (уровень доказательности А). ЛС выбора – раствор адреналина гидрохлорида 0,1%, все остальные ЛС и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия (А).

Неотложная помощь (World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis, 2011, Update 2012):

1. Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм (остановить введение ЛС, удалить жало и др.). В случае введения ЛС или ужаления в конечность - выше места введения необходимо наложить венозный жгут для уменьшения поступления аллергена в системный кровоток. Приложить лед к месту инъекции ЛС.
2. Оценить проходимость дыхательных путей, состояние гемодинамики, сознание пациента, внешний вид кожи, массу тела пациента.
3. Незамедлительно выполнить пункты 4,5,6.
4. Срочно вызвать реанимационную бригаду или скорую медицинскую помощь.
5. Как можно быстрее ввести в/м в середину передне-латеральной поверхности бедра 0,3-0,5 мл 0,1% раствора эпинефрина (адреналина гидрохлорида) взрослым (максимум – 0,5 мг), для детей – расчет 0,01 мг/кг веса (максимум – 0,3 мг). При необходимости введение адреналина можно повторить через 5-15 минут.
6. Необходимо уложить пациента на спину, приподнять нижние конечности, повернуть его голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами. Если у пациента есть зубные протезы, их необходимо удалить. Нельзя поднимать пациента или переводить

его в положение сидя, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу.

7. В случае нарушения проходимости дыхательных путей корнем языка в результате нарушения сознания необходимо выполнить тройной прием Сафара (в положении пациента лежа на спине переразгибают голову в шейно-затылочном сочленении, выводят вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткрывают рот).

8. Наладить внутривенный доступ. Если ЛС вводилось в/в, то необходимо сохранить доступ. Вводить 0,9% раствора хлорида натрия для взрослого 5-10 мл/кг в первые 5-10 минут; для ребенка – 10 мл/кг. В течение 1-го часа инфузии вводят взрослым 1000-2000 мл жидкости, детям – до 30 мл/кг.

9. При остановке дыхания и кровообращения на любом этапе осуществить искусственное дыхание и непрямой массаж сердца. Взрослым непрямой массаж сердца необходимо проводить с частотой 100-120 в минуту на глубину 5-6 см; детям – 100 в минуту на глубину 5 см (младенцам 4 см). Соотношение вдохов с компрессией грудной клетки – 2:30.

10. Мониторировать АД, пульс, частоту дыхательных движений каждые 2-5 минут. Транспортировать пациента в отделение реанимации.

ЛС второго ряда:

1. Системные ГКС. Внутривенно струйно вводят 60-90 мг преднизолона (метилпреднизолона 90-120 мг, 4-8 мг дексаметазона) Повторное введение ГКС - через 4-6 часов.

2. При бронхоспазме: ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол 2,5-5 мг) через небулайзер или 2 ингаляции с помощью дозированного ингалятора. При отсутствии эффекта - 2,4% раствор аминофиллина в дозе 4-6 мг/кг внутривенно в течение 15-20 минут.

3. Введение H_1 -антигистаминных средств (клемастин, хлоропирамина гидрохлорид, дифенгидрамин) возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики и при наличии показаний.

Что нельзя делать:

- Нельзя назначать ЛС, ставшее причиной развития анафилактического шока, комбинированные средства, его содержащие, перекрестнореагирующие ЛС.

- Нельзя употреблять пищевой продукт, вызвавший развитие АШ.

- Нельзя использовать ЛС, содержащие пыльцу растений у пациентов с подтвержденной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам.

- Нельзя начинать лечение АШ с введения антигистаминных средств. Их применяют на фоне стабилизации показателей гемодинамики (АД не ниже 90/60 мм.рт.ст).

Лечение аллергического ринита

Аллергический ринит (АР) - заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко снижением обоняния.

Формы аллергического ринита:

- *сезонный АР* возникает при сенсibilизации к пыльцевым (поллиноз) и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и других;

- *круглогодичный АР* развивается у пациентов с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и ЛС при постоянном их приеме, профессиональным аллергенам.

Лечение АР включает: немедикаментозное лечение, специфическую иммунотерапию и фармакотерапию.

Немедикаментозное лечение: прекращение (или максимальное сокращение) дальнейшего контакта пациента с причинными аллергенами.

Медикаментозное лечение (на основе международного согласительного документа «Аллергический ринит и его влияние на астму - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)», 2008, 2010 г.) включает фармакотерапию (купирование обострения и базисное лечение) и патогенетическое лечение – аллергенспецифическую иммунотерапию.

Фармакотерапия АР

Местная фармакотерапия АР включает следующие группы ЛС: интраназальные формы кромоглициевой кислоты, ГКС и Н₁-АГС. В случае полной блокады носового дыхания за несколько минут до интраназального введения противоаллергических ЛС применяют стимуляторы α-адренорецепторов: нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин по 2–3 инстилляций 2–4 раза в сутки. Длительность их применения составляет в среднем 3–5 сут, но не более 10 суток. При обильной назальной секреции показаны антихолинергические средства - ипратропиум бромид по 2–3 дозы в каждый носовой ход 3 раза в сутки. При передозировке и постоянном (в течение нескольких месяцев, а иногда и лет) применении стимуляторов α-адренорецепторов наступает тахифилаксия, а также развивается ряд нежелательных эффектов (гипертрофия носовых раковин, необратимые изменения слизистой оболочки носа, системные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы).

Кромоглициевая кислота применяется в виде интраназального спрея в дозе 2,8 мг в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки.

Интраназальные АГС. Левокабастин назначается по две инсуффляции в каждый носовой ход 2–4 раза в сутки, азеластин - по одной инсуффляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

Интраназальные ГКС. Назначение интраназальных ГКС способствует уменьшению интенсивности аллергического воспаления в слизистой оболочке носа, препятствует развитию гиперреактивности дыхательных путей и формированию БА. Для взрослых беклометазона дипропионат используется в дозе 400 мкг/сут 2-4 раза в день, мометазон фураат - 200 мкг 1-2 раза в день, будесонид - 100–200 мкг 2 раза в день, флутиказона пропионат - 200 мкг 1-2 раза в день, флутиказона фураат в дозе 110 мкг 1 раз в день.

Системные АГС. Целесообразно применять безопасные АГС 2-го поколения, характеризующиеся благоприятным отношением эффективность/безопасность. АГС 2-го поколения: лоратадин или цетиризин в дозе 10 мг/сут, дезлоратадин в дозе 5 мг/сут. Возможно применение эбастина в дозе 10–20 мг/сут, фексофенадина в дозе 120–180 мг/сут или левоцетиризина в дозе 5 мг/сут или рупатадина фумората в дозе 10 мг/сут. В качестве альтернативной терапии могут использоваться АГС 1-го поколения: хифенадина гидрохлорид по 25–50 мг 2–4 раза в день, клемастин в дозе 1 мг 2–3 раза в сутки или хлоропирамин в дозе 25 мг 2–3 раза в сутки в течение 10 сут. В случае выраженной симптоматики парентерально (в/м или в/в) в первые несколько суток применяют: клемастин в дозе 2 мг 1–2 раза в сутки, хлоропирамин в дозе 40 мг 1–2 раза в сутки.

Системные АГС со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток: кетотифен в дозе 1 мг 2 раза в сутки, на протяжении до 3 мес.

Блокаторы рецепторов лейкотриенов. По эффективности монтелукаст натрия по 10 мг в сутки и зафирлукаст по 40 мг в сутки, превосходят плацебо, но уступают АГС и интраназальным ГКС.

Системные глюкокортикостероиды. В редких случаях пациентам с выраженными симптомами, которые не отвечают на лечение другими ЛС, может потребоваться

системное применение ГКС (например, преднизолон в начальной дозе 5-10 мг/сут перорально) в течение короткого срока.

Базисная терапия АР

Базисная терапия основана на ступенчатом подходе, подразумеваемом применении ЛС в зависимости от степени тяжести и течения заболевания. В качестве базисной терапии при легком течении АР применяют пероральные Н₁-АГС (предпочтительно применение АГС 2-го поколения); АГС со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток, средства хромоглициевой кислоты. При среднетяжелом и тяжелом течении АР необходимо назначение интраназальных ГКС.

Подбор и комбинирование средств базисной терапии проводят индивидуально с учетом тяжести заболевания, переносимости ЛС, условий жизни пациента.

Лечение атопического дерматита

Атопический дерматит (АтД) - АЗ кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям.

Основные принципы комплексного подхода к лечению пациентов с АтД:

- элиминация раздражителей кожи и аллергенов;
- наружная терапия и рациональный уход за кожей;
- системная фармакотерапия;
- аллергенспецифическая иммунотерапия;
- обучение;
- реабилитация и профилактика.

В настоящее время принят ступенчатый подход к терапии АтД, предложенный в 2012 году Международным консенсусом Европейских научных ассоциаций. Ступенчатый подход к лечению АтД предусматривает поочередное включение в схему лечения различных терапевтических методов воздействия в зависимости от степени тяжести заболевания. В случаях присоединения вторичной инфекции необходимо включение в схему лечения антисептических и противомикробных средств на любой стадии заболевания. При подтвержденной клинически значимой сенсибилизации к конкретным аллергенам показано проведение аллергенспецифической иммунотерапии.

Наружная противовоспалительная терапия АтД.

Требования к наружной терапии:

- устранение или уменьшение кожного зуда;
- купирование воспалительных реакций и стимулирование репаративных процессов в коже;
- предупреждение и устранение вторичного инфицирования;
- увлажнение и смягчение кожи;
- восстановление защитных свойств кожи.

Средства для наружной противовоспалительной терапии АтД:

- топические ГКС (ТГКС);
- топические ингибиторы кальциневрина (ТИК).

Топические ГКС являются ЛС первой линии для лечения АтД. Применение низко- и умеренноактивных ТГКС показано уже при легком течении АтД, а при среднем и тяжелом течении АтД целесообразно применение активных и высокоактивных ТГКС в минимально эффективных дозах. ТГКС обладают выраженным противовоспалительным эффектом. *Проактивная терапия ТГКС* (использование 2 раза в неделю в течение длительного времени) может предотвращать рецидивы заболевания.

При осложненном микробной инфекцией АтД целесообразно применять комбинированные наружные ЛС, содержащие помимо ГКС антибиотик, эффективный в от-

ношении стафилококка (фузидиевую кислоту, гентамицин, неомицин и др.), и противогрибковое средство (клотримазол, натамицин и др.). Применение комбинированных ЛС показано в течение непродолжительного периода времени (не более 2-х недель) в связи с высоким риском увеличения роста антибиотико-устойчивых штаммов бактерий и грибов. Доказана эффективность применения белья с антисептическими свойствами (содержащих серебро, система AEGIS).

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). К данной группе ЛС относятся такролимус и пимекролимус, которые являются нестероидными клеточно-селективными ингибиторами кальциневрина, принадлежащими к классу аскомциновых макролактамов. ТИК обладают локальной иммунотропной активностью и не приводят к нежелательным эффектам, характерным для системных иммуносупрессоров. Показанием для назначения такролимуса является АТД среднетяжелого и тяжелого течения, тогда как пимекролимус позиционируется для лечения легкого и среднетяжелого АТД. Пимекролимус крем 1% (Элидел®) разрешен с 3-х месячного возраста. Данное ЛС назначают 2 раза в сутки на пораженные участки кожи любых частей тела, включая голову, лицо, шею, области опрелостей. Лечение продолжают до полного исчезновения симптомов. Такролимус (Протопик®) представлен двумя лекарственными формами - 0,03% мазь для детей старше 2-х лет и 0,1% мазь для взрослых старше 16 лет. Такролимус назначают при обострении 2 раза в день до достижения эффекта, затем в режиме поддерживающей терапии 2 раза в неделю длительно для профилактики обострений.

Средства для ухода за кожей (эмолиенты)

Использование увлажняющих средств - эмолиентов является обязательным элементом лечения АТД и показано на всех стадиях заболевания. Применение эмолиентов приводит к уменьшению сухости кожи, к увлажнению эпидермиса, улучшению микроциркуляции и восстановлению функции эпидермального барьера. Эмолиенты нужно назначать в достаточном количестве, необходимо их обильное и многократное использование в течение дня, например, для эмолиентов в форме крема или мази минимальное количество в неделю составляет 250 г. Также возможно применение эмолиентов в виде масел для душа и ванн. В зимнее время рекомендовано применять эмолиенты с повышенным содержанием липидов. Регулярное применение эмолиентов в сочетании с ТГКС, как при их кратковременном применении, так и при длительной поддерживающей терапии приводит к снижению потребности в ТГКС у пациентов с АТД.

Системная фармакотерапия АТД

Системную фармакотерапию АТД проводят в комплексе с элиминационными мероприятиями и наружной терапией. В нее включено применение Н₁-АГС, ГКС, антибактериальных, седативных и других психотропных средств, иммунотропных средств.

Антигистаминные средства. Роль гистамина при АТД остается неясной. Установлено, что кожный зуд при АТД, особенно при хроническом течении заболевания, в большей степени опосредован нейропептидами и цитокинами. Ввиду отсутствия убедительных доказательств эффективности Н₁-АГС как противозудных ЛС, их применение при АТД считают недостаточно обоснованным. Существуют немногочисленные рандомизированные клинические исследования, в которых показана слабая противозудная эффективность Н₁-АГС. Антигистаминные 1-го поколения, такие как гидроксизин, клемастин, диметиндена малеат, могут быть полезны для нормализации сна при обострении АТД. Описано достоверное уменьшение кожного зуда при приеме фексофенадина в дозе 60 мг 2 раза в день в единичном рандомизированном исследовании. Также описан положительный эффект при приеме цетиризина в дозе 20-40 мг, но прием ЛС в такой дозе вызывает выраженный седативный эффект. Топические Н₁-АГС неэффективны для лечения АТД, возможно незначительное уменьшение зуда при их применении за счет охлаждающих средств, которые используют в качестве дополнительных компонентов.

Системные ГКС назначают в случае длительного выраженного обострения распространенных форм АТД при неэффективности наружной терапии, а также большим с

тяжелым диффузным АтД, протекающим без клинических ремиссий. Непродолжительное применение (до 1 недели) может применяться при тяжелом течении АтД.

Иммуносупрессивная терапия. При тяжелом персистирующем течении АтД и неэффективности других видов терапии возможно назначение системных иммуносупрессоров - циклоспорина А, азатиоприна, а также антиметаболитов - метотрексата.

Лечение аллергического контактного дерматита

Аллергический контактный дерматит (АКД) характеризуется развитием аллергического воспаления кожи в ответ на воздействие веществ, способных вызывать специфическую АР. АКД относится к реакциям ГЧЗТ и возникает через 12-48 часов после повторного контакта с аллергенами, к которым относятся различные химические соединения, входящие в состав косметических и лекарственных средств, некоторые растения (дуб, первоцвет, хризантема), латекс, металлы и др.

Клинически АКД характеризуется гиперемией, отеком кожи, возможно появление пузырьков различных размеров, наполненных жидкостью в местах непосредственного контакта с аллергеном.

Лечение АКД основано на исключении контакта с причинным аллергеном, наружной терапией топическими ГКС, а также комбинированными ЛС в случае присоединения вторичной инфекции, применении Н1-АГС при наличии кожного зуда, в тяжелых случаях – использование системных ГКС.

Клиническая фармакология иммунодепрессивных лекарственных средств. Принципы фармакотерапии иммунодефицитов.

Иммунитет (от лат. *immunitas* – освобождение, избавление) – это способность организма распознавать и удалять чужеродные агенты, проникающие в него извне, а также собственные измененные клетки.

Виды иммунитета. Различают **врожденный** (т.е. присущий человеку как биологическому виду) и **приобретенный** (адаптивный) иммунитет. *Приобретенный активный иммунитет* возникает после перенесенного заболевания или после введения вакцины. *Приобретенный пассивный иммунитет* развивается при введении в организм готовых антител в виде сыворотки или передаче их новорожденному от матери.

Иммунная система - совокупность клеток, тканей и органов, основная функция которых заключается в поддержании постоянства антигенного состава организма.

Благодаря специальным механизмам поддержания толерантности к собственным тканям, клетки и молекулы самого организма не вызывают иммунного ответа.

Органы иммунной системы подразделяют на **центральные**, где происходит созревание лимфоцитов и **периферические**, где находятся зрелые лимфоциты. К центральным органам иммунной системы относятся костный мозг и вилочковая железа (тимус) к периферическим – селезенка, лимфатические узлы и лимфоидная ткань (кожи, слизистых оболочек дыхательной системы, ЖКТ, мочеполовых путей).

Клетки иммунной системы. Большинство клеток, участвующих в иммунных процессах, происходит от клеток-предшественников в костном мозге (Рисунок 13). Основными клетками иммунной системы являются: фагоциты, Т- и В-лимфоциты. Все клетки, участвующие в иммунном ответе, имеют определенные функции и работают в сложном взаимодействии, которое обеспечивается выработкой специальных биологически активных веществ - цитокинов (интерферонов, интерлейкинов и др.). **Фагоциты** (макрофаги/моноциты, гранулоциты) - клетки иммунной системы, которые защищают организм путём поглощения (**фагоцитоза**) вредных чужеродных частиц, **бактерий**, а также мёртвых клеток. При инфекции химические сигналы привлекают фагоциты к месту, где патоген проник в организм. Фагоциты имеют на своей поверхности множество различных рецепторов, благодаря которым они связывают чужеродный материал. *Макрофаги* распознают антиген и представляют его лимфоцитам в иммуногенной форме, фагоцитируют внеклеточные бактерии. *Гранулоциты* фагоцитируют бактерии, уча-

ствуют в противопаразитарном иммунитете. Т-лимфоциты дифференцируются в тимусе и имеют несколько субпопуляций: Т-хелперы, Т-супрессоры, цитотоксические Т-лимфоциты. В роли маркеров подтипов лимфоцитов выступают поверхностные антигены, так называемые «кластеры дифференцировки» - CD-маркеры (от англ. cluster of differentiation). CD-маркеры идентифицируют с помощью моноклональных антител. Два наиболее широко используемых CD маркера - CD4 и CD8, которые соответственно являются характерными для Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Функции Т-лимфоцитов: продукция цитотоксинов, обеспечение противовирусного, противоопухолевого иммунитета, участие в воспалении и реакции отторжения трансплантата. В-лимфоциты дифференцируются в костном мозге. Из костного мозга зрелые В-лимфоциты с кровью попадают в лимфоидные органы. Под влиянием стимуляции антигеном, они превращаются в плазмочиты, синтезирующие иммуноглобулины (антитела). Антитела взаимодействуют с соответствующими антигенами и связывают их. Антитела нейтрализуют активность ядов, микроорганизмов, делают их более доступными для фагоцитов и Т-лимфоцитов.

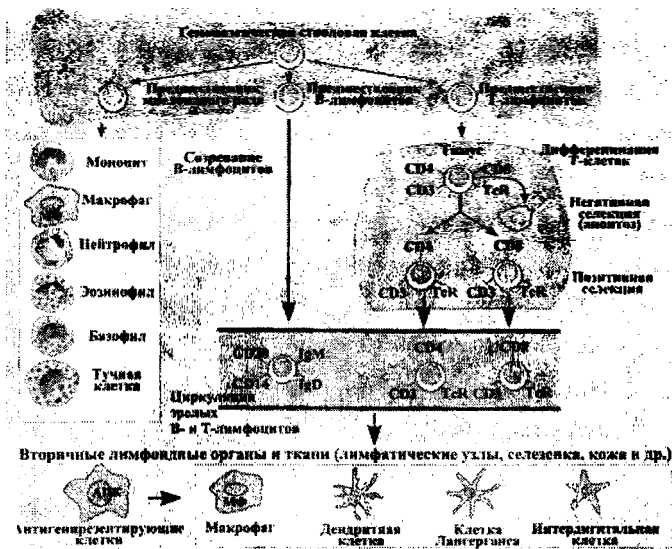


Рисунок 13. Развитие клеток иммунной системы

Виды иммунного ответа. Различают специфический и неспецифический иммунный ответ. В систему неспецифического (врожденного) иммунитета входят клеточные (фагоциты, тромбоциты) и гуморальные (интерфероны, комплемент) факторы. При взаимодействии чужеродных агентов с рецепторами клеток, входящих состав системы врожденного иммунитета, активируются некоторые противомикробные механизмы, такие, как фагоцитоз бактерий макрофагами и нейтрофилами, высвобождение противовирусных белков интерферонов, лизис бактерий и клеток протеолитическими ферментами системы комплемента. Принципиальным отличием системы специфического иммунитета является способность распознавать антиген и сохранять память о нем. Специфический иммунный ответ делится на два типа: клеточный (опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами) и гуморальный (антитело-опосредованный).

Схема трехкомпонентного иммунного ответа. В процессе развития иммунной реакции происходит взаимодействие клеток 3 видов: макрофагов, Т-лимфоцитов хелперов и эффекторных клеток клеточного или гуморального звена иммунитета. Первыми с антигенами контактируют макрофаги, которые поглощают антиген и синтезируют интерлейкин-1 (IL-1). Этот цитокин воспринимается рецепторами, которые расположены на поверхности Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов). Под влиянием IL-1 рецепторы на поверхности хелперов активируются, что приводит к синтезу цитокинов лимфоцитами-хелперами. Выделяют 2 класса Т-лимфоцитов хелперов. Т-хелперы 1 типа (Th1) в ответ на воздействие IL-1 начинают синтезировать γ -интерферон, IL-2 и IL-12, которые стимулируют размножение цитотоксических Т-лимфоцитов и запускают реакции клеточного иммунитета (Рисунок 14). Т-хелперы 2 типа (Th2) в ответ на IL-1 синтезируют IL-4,5,6,10,13, которые усиливают пролиферацию В-лимфоцитов, нейтрофилов и запускают реакции гуморального и неспецифического иммунитета (рисунок 15).

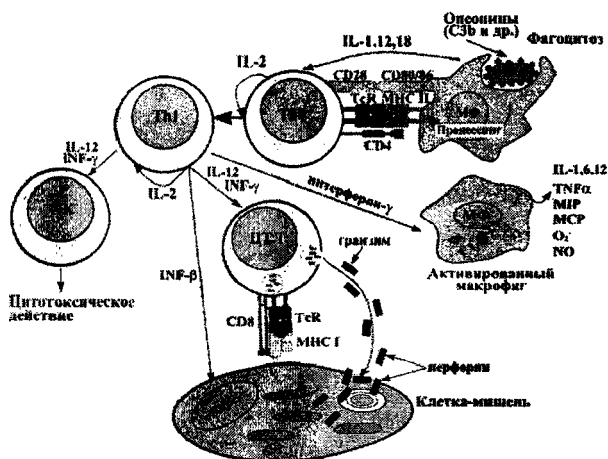


Рисунок 14. Схема клеточного иммунного ответа

Патология иммунной системы. Можно выделить четыре типа патологии, связанной с иммунной системой: недостаточный иммунный ответ (иммунодефициты); иммунный ответ чрезмерной интенсивности (аллергические реакции); иммунный ответ на собственные ткани (аутоиммунные заболевания) и опухоли лимфоидной системы (лимфопролиферативные заболевания).

Среди иммунодефицитных состояний выделяют первичные и вторичные. *Первичные иммунодефициты (ПИД)* - это врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов системы иммунитета: клеточного, гуморального, фагоцитоза, системы комплемента и др. *Вторичные иммунодефициты (ВИД)* характеризуются не связанными с генетическими дефектами расстройствами функционирования иммунной системы, развивающимися в постнатальном периоде или у взрослых. Существует разделение ВИД на приобретенные (ВИЧ-инфекция) и индуцированные. Индуцированные ВИД обусловлены негативными воздействиями на иммунную систему: нарушения питания (белковая недостаточность, дефицит витаминов и микроэлементов); перенесенные тяжелые инфекции; наличие тяжелых нейроэндокринных, обменных заболеваний; иммуносупрессивная терапия (про-

тивоопухолевые средства, глюкокортикоиды и др.); неблагоприятные физические (радиационное излучение и др.), химические факторы и др.

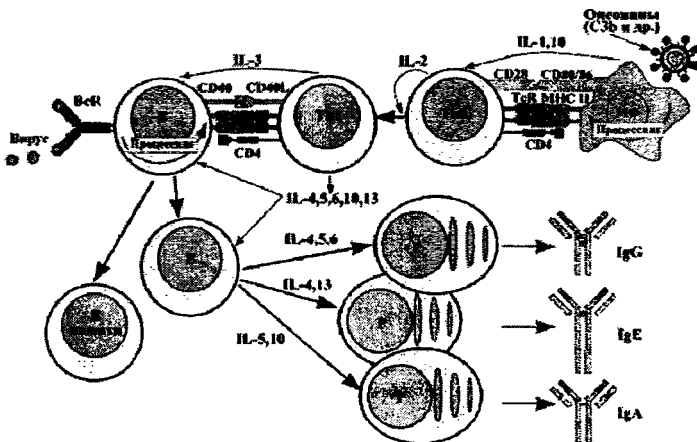


Рисунок 15. Схема гуморального иммунного ответа

Важнейший клинический признак ВИД - частые инфекционные заболевания. Это хронические вялотекущие рецидивирующие инфекционно-воспалительные процессы любой этиологии (вирусы, грибы, бактерии), любой локализации (ЛОР-органы, дыхательная система, ЖКТ, урогенитальный тракт, кожа и др.), плохо поддающиеся этиотропной терапии.

Иммунотерапия. Различают специфическую и неспецифическую иммунотерапию. *Специфическая иммунотерапия и иммунопрофилактика* направлена на регуляцию иммунного ответа в отношении определенного антигена. К методам специфической иммунотерапии относятся: вакцинация, введение специфических Ig и сывороток и др. *Неспецифическая иммунотерапия* предполагает назначение с лечебной или профилактической целью средств, оказывающих неспецифическое воздействие на различные звенья иммунной системы. Для обозначения средств неспецифической иммунотерапии часто используют термин «иммунотропные средства».

Основные задачи иммунотерапии:

1. повышение сниженной иммунологической реактивности (вторичный индуцированный иммунодефицит);
2. замещение недостающих факторов системы иммунитета (первичный иммунодефицит);
3. угнетение повышенной реактивности (аллергия, аутоаллергия).

Иммунотропные ЛС: общая характеристика. По своей направленности различают три вида воздействия иммунотропных ЛС на иммунную систему.

1. Иммуностимулирующее, повышающее активность как поврежденных (депрессивных), так и неповрежденных звеньев иммунной системы.
2. Иммуномодулирующее, при котором уровень нормально функционирующих звеньев иммунной системы не меняется или колеблется в нормальных пределах, а дефектно функционирующие звенья возвращаются к нормальному уровню.
3. Иммунодепрессивное, угнетающее активность различных звеньев иммунной системы.

Иммунодепрессанты - это ЛС, подавляющие иммунные реакции. Иммунодепрессанты (ИД) применяются прежде всего при трансплантации органов и тканей, а также при лечении аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка и др.) и заболеваний, предположительно имеющих аутоиммунную природу (псориаз, болезнь Крона и др.).

Применение ИД сопряжено с риском развития лимфом и злокачественных новообразований (чаще рака кожи).

Назначение ИД может спровоцировать развитие бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных заболеваний, возможно с участием условно патогенных микроорганизмов.

Анатомо-терапевтическо-химическая (АТХ) классификация иммунодепрессантов

- **Селективные иммунодепрессанты**
- *Имуноглобулин антитимоцитарный*
- *Микофенолата мофетил*
- *Лефлуномид*
- *Эверолимус*
- **Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа**
- *Инфликсимаб*
- *Адалimumаб*
- **Ингибиторы интерлейкина**
- *Базиликсимаб*
- *Тоцилизумаб*
- **Ингибиторы кальциневрина**
- *Циклоспорин*
- *Такролимус*
- **Прочие иммунодепрессанты**
- *Азатиоприн*
- *Метотрексат*

Селективные иммунодепрессанты

Имуноглобулин антитимоцитарный. Очищенные Ig, приготовленные из гипериммунной сыворотки лошадей (Атгам[®]), кроликов (Тимоглобулин[®]), иммунизированных человеческими Т-лимфоцитами. Связываются с поверхностными рецепторами циркулирующих лимфоцитов, вызывают лимфопению и угнетение Т-клеточного ответа. Применение: профилактика реакции отторжения трансплантата.

Микофенолата мофетил (Селлсепт[®]). Селективный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ключевой фермент синтеза пуринов). Подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Применение: профилактика реакции отторжения трансплантата (почки).

Лефлуномид (Арава[®]). Ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу - фермент, участвующего в синтезе пиримидинов. Тормозит пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Применение: ревматоидный артрит (базисная терапия), псориатический артрит.

Эверолимус (Афинитор[®]). Ингибитор пролиферативного сигнала. Иммуносупрессивный эффект связан с ингибированием антиген-активированной пролиферации Т-клеток, вызываемой IL-2, IL-15. Блокада сигнала приводит к остановке деления клеток на стадии G₁ клеточного цикла. Применение: профилактика реакции отторжения трансплантата.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)

ФНО-альфа - многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами.

Инфликсимаб (Ремикейд[®]) - химерные мышинные/человеческие IgG₁ моноклональные антитела к ФНО-α. Применение: ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит.

АдалIMUMAB (Хумира[®]) - рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО-α, пептидная последовательность которых идентична IgG₁ человека. Применение: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь Крона.

Ингибиторы интерлейкина

Интерлейкины (IL) - группа цитокинов, синтезируемая в основном лейкоцитами. IL являются медиаторами иммунитета и воспаления.

Базаликсимаб (Симулект[®]) - химерные мышинные/человеческие IgG_{1k} моноклональные антитела против α-цепочки рецептора IL-2, экспрессируемого на поверхности Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию. Применение: профилактика реакции отторжения трансплантата (почки).

Тоцилизумаб (Актемра[®]) - рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору IL-6 класса IgG₁. IL-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных, остеопороза и новообразований. Применение: лечение ревматоидного артрита.

При назначении антилимфоцитарных сывороток и ЛС моноклональных антител высок риск развития аллергических реакций.

Ингибиторы кальциневрина

Циклоспорин - циклический полипептид, выделен из культуры морских грибов. Проникает внутрь Т-лимфоцитов хелперов и образует комплекс с внутриклеточным белком циклофилином, который блокирует кальциневрин (цитоплазматическая Са-зависимая фосфатаза), что приводит к подавлению синтеза факторов, продуцируемых антиген-стимулированными Т-лимфоцитами. Гидроксилируется и деметилируется в печени системой цитохрома Р450 (поэтому у циклоспорина огромное количество лекарственных взаимодействий). В отличие от цитостатиков, мало влияет на кроветворение, но обладает нефротоксичностью и гепатоксичностью. Применение: профилактика реакции отторжения трансплантата, аутоиммунные заболевания, тяжелое течение псориаза, атопического дерматита.

Такролимус принадлежит к группе макролидных антибиотиков. Механизм действия аналогичен механизму действия циклоспорина и отличается лишь связывающимся с ЛС рецептором (если для циклоспорина это циклофилин, то для такролимуса это белок FKBP-12). По активности превосходит циклоспорин приблизительно в 100 раз. Применение: профилактика реакции отторжения трансплантата. Кроме того, такролимус способен блокировать высвобождение провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления из IgE-активированных тучных клеток и базофилов. Местно мазь такролимуса (Протопик[®]) применяется при атопическом дерматите, псориазе.

Аналогичное вещество Пимекролимус (Элидел[®]) в виде 1% крема применяется для лечения атопического дерматита, том числе у детей (старше 2 лет). Принципиальным отличием пимекролимуса является более выраженная, чем у такролимуса, липофильность, вследствие чего он преимущественно распределяется в коже и практически не проникает в системный кровоток.

Прочие иммунодепрессанты

Азатиоприн - цитостатик, антиметаболит (структурный аналог) пуриновых оснований, которые входят в состав ДНК и РНК. Фермент ксантиноксидаза превращает его в 6-тиомочевую кислоту, которая выделяется с мочой. Применение совместно с аллопуринолом (блокатором ксантиноксидазы) резко увеличивает токсичность азатиоприна. Применение: профилактика реакции отторжения трансплантата, аутоиммунные заболевания.

Метотрексат - цитостатик, антиметаболит фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, которая превращает дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофо-

лиевую, таким образом, подавляется синтез ДНК и тормозится деление клеток. Применение: ЛС выбора для базисной терапии ревматоидного артрита, тяжелое течение псориаза, противоопухолевое средство.

Побочные эффекты антиметаболитов связаны с угнетением костномозгового кроветворения и нарушениями ЖКТ (тошнота, рвота, понос).

Иммунодепрессивное действие глюкокортикостероидов (ГКС). Механизм иммунодепрессивного действия ГКС обусловлен влиянием на различные фазы иммуногенеза:

- угнетение фазы пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов);
- подавление распознавания антигена;
- снижение продукции ряда цитокинов (IL-1,2, γ -интерферона);
- уменьшение цитотоксичности Т-киллеров;
- угнетение образования фактора, ингибирующего миграцию макрофагов.

ГКС применяются для профилактики отторжения трансплантата (в стандартной комбинации с циклоспорином и азатиоприном или микофенолата мофетилом), для лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний. Наиболее часто в качестве ИД применяется преднизолон (метилпреднизолон).

Иммуномодуляторы - ЛС, стимулирующие иммунные процессы, восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы. Основная область клинического применения иммуномодуляторов - индуцированные ВИД.

Клинические признаки вторичной иммунологической недостаточности:

- частые ОРВИ (у детей более 6-10 раз в год, у взрослых - более 4-6 раз в год), со склонностью к затяжному течению, требующие включения этиотропной терапии;
- хронические рецидивирующие инфекционные заболевания различной локализации (кожа, верхние и нижние дыхательные пути, урогенитальный тракт и др.), плохо поддающиеся стандартной терапии;
- заболевания, вызванные условно-патогенной микрофлорой (кандидоз и др.).

Диагноз ВИД требует исключения других причин, способствующих развитию инфекционного процесса: генетические дефекты иммунной системы (ПИД); неадекватная терапия основного заболевания и сопутствующей патологии. Например, острый ринит, если при нем не обеспечен достаточный дренаж придаточных пазух носа, может осложниться бактериальной инфекцией в виде синусита или среднего отита. Однако затяжное течение и развитие осложнений в данном случае обусловлены не вторичной иммунной недостаточностью, а неадекватной терапией (отсутствие нормального дренажа придаточных пазух носа).

При наличии клинических признаков ВИД рекомендуется консультация иммунолога, который назначит специфические методы иммунологического исследования (например, определение количественных и функциональных показателей фагоцитоза, отдельных субпопуляций лимфоцитов и др.), определит лечение и проведет контроль эффективности терапии. Иммунокоррекция не подменяет, а дополняет обычную для каждой патологии базисную терапию. Недостатком большинства иммуномодуляторов является отсутствие крупных рандомизированных контролируемых испытаний их эффективности (уровень доказательности В либо С).

Назначение иммуномодуляторов не показано:

- при наличии только сниженных показателей иммунограммы без клинических проявлений иммунодефицита;
- при острых инфекционных заболеваниях (за исключением лиц, входящих в группу риска по иммунологической недостаточности).

Классификация иммуномодуляторов по происхождению

(по Хайтову Р.М., 2003 г., Юшкову В.В., 2012 г.)

- **Бактериальные**
- естественные (*вакцина БЦЖ, Рибомунил, Бронхо-мунал, ИРС-19, Уро-Ваксом и др.*)
 - полусинтетические аналоги (*Ликопид*);
- **Растительные**
- *Эхинацеи пурпурной травы сок*
- *Эхинацеи пурпурной трава*
- **Иммунорегуляторные пептиды**
- естественные (*Тактивин, Тималин*)
- синтетические (*Тимопентин, Тимоген, Имунофан*)
- **Цитокины**
- интерлейкины (*Интерлейкин-1 бета, Интерлейкин-2 человека рекомбинантный*)
 - интерфероны
 - природные (*Интерферон человеческий лейкоцитарный*)
 - рекомбинантные (*Интерферон альфа, Интерферон бета*)
 - индукторы интерферона (*Тилорон, Меглюмина акридонацетат, Арбидол,*
- **Кагоцел**)
 - **Нуклеиновые кислоты**
 - *Дезоксирибонуклеат натрия*
 - *Натрия нуклеинат*
 - **Антитела**
 - *Имуноглобулин человека нормальный*
 - **Синтетические иммуномодуляторы**
 - *Полиоксидоний*
 - *Инозин пранобекс*
 - *Пидотимод*

Иммуномодуляторы микробного происхождения условно можно разделить на три поколения. Первым средством, разрешенным в начале 1950-х гг. к медицинскому применению в качестве иммуностимулятора, была вакцина БЦЖ, обладающая выраженной способностью усиливать факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. БЦЖ (*Bacillus Calmette-Guerin, BCG*) - вакцина против туберкулеза, приготовленная из штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной палочки. В настоящее время вакцина БЦЖ используется для иммунотерапии рака мочевого пузыря (Имунрон-вак[®]). К микробным иммуномодуляторам первого поколения можно отнести и такие ЛС, как пирогенал и продигозан, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения, однако их применение ограничено из-за пирогенности и других побочных эффектов.

К микробным средствам второго поколения относятся лизаты (Бронхо-мунал[®], ИРС-19[®], Имудон[®]) и рибосомы (Рибомунил[®]) бактерий, относящихся к возбудителям респираторных инфекций (*Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* и др.). Уро-Ваксом[®] содержит лиофилизат 18 штаммов *Escherichia coli* и применяется для иммунотерапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Эти ЛС имеют двойное действие: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуномодулирующее). Иммуномодулирующее действие средств микробного происхождения заключается в усилении функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы, ответственных за элиминацию микробов из организма; активации цитотоксической функции макрофагов. Активированные моноциты и макрофаги синтезируют ряд цитокинов (IL-1,3, ФНО-α и др.), что приводит к стимуляции как гуморального, так и клеточного звена иммунитета.

При изучении клеточных компонентов БЦЖ было установлено, что наибольшим иммуностимулирующим эффектом обладал мурамилдипептид (МДП) - компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий. В силу высокой пирогенности МДП не нашел применения в клинике, однако были синтезированы его аналоги, сохраняющие иммуностимулирующие свойства, но не обладающие пирогенной активностью. Одним из них является Глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®]), который можно отнести к микробным иммуномодуляторам третьего поколения. Ликопид реализует свое действие через образ-распознающие NOD2 рецепторы системы врожденного иммунитета. Активация NOD2 рецепторов вызывает стимуляцию продукции провоспалительных цитокинов и антиген-неспецифическую активацию иммунитета. Ликопид способствует нормализации баланса Th1/Th2 лимфоцитов в сторону преобладания Th1 (противоаллергический эффект). Применение: комплексная терапия хронических рецидивирующих инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы.

Иммуномодуляторы микробного происхождения 2-го, 3-го поколений характеризуются высоким профилем безопасности. Возможны нежелательные эффекты в виде субфебрилитета, обострения очагов хронической инфекции, реакций гиперчувствительности.

К иммуномодуляторам растительного происхождения относятся ЛС эхинацеи пурпурной (настойка эхинацеи, экстракт эхинацеи, Иммунал[®]). В качестве референтного средства в данной группе выступает эхинацин - смесь 80 мл свежего сока *Echinacea purpurea* и 22 об% этилового спирта на каждые 100 г средства. Наиболее вероятными действующими началами эхинацеи являются циккориевая кислота, алкаламины ненасыщенных кислот и полисахариды. Иммуномодулирующий эффект эхинацеи заключается в повышении неспецифической активности противои инфекционного иммунитета. Экстракт эхинацеи способствует миграции фагоцитов в очаг поражения, стимулирует фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода, которые разрушают антиген. Применение: кратковременная профилактика и лечение (не более 10 дней) в составе комплексной терапии острых респираторных заболеваний.

Назначение ЛС эхинацеи не рекомендуется лицам с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, аутоиммунными заболеваниями, онкологическими заболеваниями и системными заболеваниями крови. При длительном применении (более 8 недель) возможно развитие лейкопении.

Родоначальником тимических средств в России стал Тактивин[®], представляющий собой комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. К средствам, содержащим комплекс тимических пептидов, относится также Тималин[®]. Однако в связи с тем, что тимические средства естественного происхождения представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов, они достаточно трудно поддаются стандартизации. Прогресс в области ЛС тимического происхождения шел по линии создания синтетических аналогов природных гормонов тимуса (альфа1-тимозина и тимопоэтина) или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью. На основе одного из фрагментов, включающего аминокислотные остатки активного центра тимопоэтина, были созданы Тимопентин[®] и синтетический гексапептид Иммуофан[®] - аналог участка 32-36 тимопоэтина. Другим направлением в создании синтетических тимических средств стал анализ активных начал комплекса пептидов и экстрактов из тимуса. Так, при изучении состава Тималина был выявлен дипептид, состоящий из триптофана и глутамина. Этот дипептид обладал выраженной иммуностимулирующей активностью и стал основой для создания синтетического ЛС Тимоген[®], представляющего собой L-глутамил-L-триптофан. Применение: комплексная терапия заболеваний с нарушениями T-клеточного иммунитета в качестве заместительной терапии (тяжелые рецидивирующие гнойно-воспалительные и вирусные заболевания и др.). Длительное применение производных тимуса может усугублять дисбаланс в иммунной системе, с профилактической целью обычно не применяются.

К рекомбинантным средствам интерлейкинов относятся: Интерлейкин-1 бета (Беталейкин[®]) и Интерлейкин-2 человека рекомбинантный (Ронколейкин[®]).

Беталейкин обладает выраженным иммуностимулирующим действием, поскольку ИЛ-1 является активатором клеток врожденного иммунитета и одновременно инициатором развития первых фаз приобретенного иммунитета. Главным фармакологическим свойством Беталейкина является усиление лейкопоза и восстановление костно-мозгового кровотока после применения цитостатиков и рентгеновского облучения.

Ронколейкин активирует и индуцирует пролиферацию клеток-мишеней: Т-, В-лимфоцитов и ЕК-клеток (естественных киллеров), содержащих рецептор CD25. На другие клетки иммунной системы Ронколейкин действует опосредованно через цитокины, синтезируемые клетками-мишенями. Применяется в комплексной терапии генерализованных инфекций и тяжелых локализованных инфекций, иммунотерапии опухолей.

Нежелательные эффекты: озноб, повышение температуры тела, покраснение и инфильтрат в месте введения (при назначении подкожно), не требующие прекращения лечения.

Основным фармакологическим свойством интерферонов и индукторов интерферонов является противовирусный эффект. Однако интерфероны (ИФН), как составная часть общей цитокиновой системы организма, оказывают действие на все клетки иммунной системы.

В организме человека вырабатываются три группы ИФН-альфа, -бета и -гамма, обладающие противовирусным действием и выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Действие ИФН-альфа и -бета направлено преимущественно на подавление синтеза вирусных белков и блокаду выхода вирионов из клетки (противовирусный эффект). Иммуномодулирующее действие проявляется в первую очередь усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов, внутриклеточных паразитов и клеток, претерпевших опухолевую трансформацию. ИФН-гамма обладает преимущественно иммуномодулирующим действием: стимулирует активность клеток иммунной системы (Т-лимфоциты, ЕК-клетки, нейтрофилы, макрофаги), усиливает распознавание антигена. ЛС интерферонов представлены в Таблице 103.

Средства ИФН в высоких дозах (до 9-12 млн МЕ в сутки) длительными курсами (до 1-1,5 лет) применяются в лечении вирусного гепатита С, рассеянного склероза, онкологических заболеваний. В низких и средних дозах ИФН (альфа и бета) используются в терапии рецидивирующих вирусных инфекций: герпетическая, цитомегаловирусная и папилломавирусная инфекции курсом до 2-2,5 месяцев. Средства альфа- и -бета ИФН в интраназальной форме применяются для лечения и профилактики ОРВИ, однако для подтверждения их эффективности в данном случае требуются дополнительные исследования.

Нежелательные эффекты ИФН, особенно выраженные при длительном системном применении: гриппоподобный синдром, артралгии, нарушения со стороны ЦНС (головные боли, депрессия и др.), ЖКТ (диарея, боли в животе), кожный зуд и др. К недостаткам ЛС ИФН относятся также возможность образования антител к ИФН, применение только парентерально (разрушаются в ЖКТ), короткий период полувыведения. Имеются данные об опасности возникновения аутоиммунных заболеваний у пациентов, длительно получающих ИФН.

Индукторы интерферонов - группа ЛС, стимулирующих продукцию эндогенных ИФН. Индукторы ИФН синтетического происхождения: Тилорон (Амиксин[®]), Меглюмина акридонацетат (Циклоферон[®]), Арбидол; природного происхождения: Кагоцел, Панавир. Индукторы ИФН обладают рядом преимуществ по сравнению с ЛС экзогенных ИФН: не индуцируют выработку анти-ИФН антител, обладают низкой токсичностью. Однако при нарушениях интерфероногенеза индукторы ИФН могут ока-

заться неэффективными. Остаются мало изученными фармакодинамика ряда ЛС этой группы, а также механизм их ИФН-индуцирующей и противовирусной активности.

Таблица 103. ЛС интерферонов

МНН	Торговое название	Лекарственная форма
Природные интерфероны		
Интерферон альфа	Интерферон человеческий лейкоцитарный	Лиофилизат для приготовления капель назальных
Рекombинантные интерфероны		
Интерферон альфа-2а	Роферон А	Раствор для инъекций
Интерферон альфа-2b	Реаферон-ЕС	Порошок для инъекций
Интерферон альфа-2b	Генферон	Суппозитории ректальные, спрей назальный
Интерферон альфа-2b	Гриппферон	Капли назальные
Интерферон альфа-2b	Виферон	Суппозитории ректальные
Интерферон альфа-2b	Лаферон Фарм-Биотек назальный	Лиофилизат для приготовления капель назальных
Интерферон альфа-2b	Руферон-Рн	Суппозитории ректальные
Пегинтерферон альфа-2b	Пегинтрон	Порошок для инъекций
Пегинтерферон альфа-2b	Пегасис	Раствор для инъекций
Интерферон бета-1b	Бетаферон	Порошок для инъекций
Интерферон гамма	Ингарон	Лиофилизат для приготовления раствора для парентерального введения, для интраназального введения

Дезоксирибонуклеат натрия (Деринат[®]) представляет собой вытяжку из молоки осетровых рыб. Иммуномодулирующий эффект обусловлен стимуляцией В-лимфоцитов, активацией Т-хелперов. Оказывает противовоспалительное, репаративное, регенерирующее действие. Применение: ОРВИ, трофические язвы, ожоги, обморожения, длительно незаживающие раны. Используется в виде раствора для наружного применения и для инъекций.

Иммуноглобулин человека нормальный для в/венного введения (Октагам[®]) и п/кожного введения (Гамманорм[®]) - раствор нормального IgG с широким спектром антител к возбудителям различных инфекций. Применяется главным образом с заместительной целью при ПИД с гипо- и агаммаглобулинемией, хроническом лимфлейкозе, миеломной болезни с вторичной тяжелой гипогаммаглобулинемией. С иммуномодулирующей целью Октагам применяется при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре с высоким риском кровотечения, болезнь Кавасаки.

Среди синтетических иммуномодуляторов наиболее известен **Инозин пранобекс** (Гроприносин[®], Иммунозин[®], Имунобекс[®]). Это иммуномодулятор с противовирусным действием. Инозин пранобекс стимулирует как клеточное так и гуморальное звено иммунитета: стимулирует дифференцировку и повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, усиливает активность ЕК-клеток и макрофагов, является индуктором синтеза

эндогенного ИФН. Прямое противовирусное действие Инозин пранобекса связано с блокированием размножения вирусов в результате связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, что препятствует использованию рибосомальной РНК клеток для воспроизводства вирусов. Показания для применения: лечение и профилактика заболеваний вирусной (ОРВИ, герпес-вирусная инфекция и др.) и смешанной (вирусно-бактериальной) природы.

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам относится Полиоксидоний - N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа. Полиоксидоний взаимодействует с внешней мембраной клеток иммунной системы, в результате чего в ответ на экзогенный полимер усиливается входящий в клетку ток ионов Ca^{++} , инициирующих цепь внутриклеточных процессов, приводящих к активации нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов. Фармакологическое действие полиоксидония: иммуномодулирующий, детоксикационный и мембранопротекторный эффекты. Применение: вторичные иммунодефицитные состояния с комбинированной иммунной недостаточностью, сопровождающиеся вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями различной локализации, в комбинированном лечении онкологических заболеваний. Полиоксидоний можно назначать внутримышечно, внутривенно, подкожно, ректально или интравагинально, сублингвально и внутрь.

Пидотимод (Имунорикс®) представляет собой синтетический иммуномодулятор пептидной природы. Усиливает экспрессию гена IL-2, что, по-видимому, приводит к повышению количества Т- и В-лимфоцитов и их функциональной активности. В эксперименте показано повышение функциональной активности гранулоцитов и нейтрофилов. Применение: иммунокоррекция бактериальных, грибковых и вирусных инфекций верхних и нижних дыхательных и мочевыводящих путей, в составе комплексной терапии. Нежелательные эффекты: развитие реакций гиперчувствительности.

Глава 24

Принципы фармакотерапии заболеваний органов мочевыделительной системы

Основные принципы терапии пациентов с инфекциями мочевых путей (ИМП).

1. Увеличение потребления жидкости с целью дезинтоксикации, а также механической санации мочевых путей (особенно эффективно при инфекции нижних мочевых путей).
2. Антимикробная терапия
3. Дезинтоксикационная терапия
4. Спазмолитики
5. Фитотерапия

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

NB! *Перед началом любой антимикробной терапии необходимо взять посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам!*

До микробиологической верификации возбудителя антибактериальная терапия носит эмпирический характер. В том случае, когда проводится эмпирическая терапия инфекции мочевыводящих путей, необходимо применять те антибактериальные ЛС, к которым чувствительны штаммы, наиболее часто вызывающие ИМП. В случае успешной терапии инфекции при получении результата посева мочи терапия не меняется. Актуальность этого исследования возрастает при отсутствии эффекта на эмпирически подобранную терапию.

Требования, предъявляемые к АБ, применяемым для лечения инфекций мочевыводящей системы:

1. Адекватный спектр антимикробной активности
2. Адекватный уровень чувствительности к ним основных возбудителей
3. Создание бактерицидных концентраций в моче и тканях почки
4. Создание высоких концентраций в сыворотке крови (с учетом высокой частоты бактериемии при пиелонефрите)

ЦИСТИТ – воспаление мочевого пузыря.

Различают первичный и вторичный, острый и хронический, инфекционный (специфический или неспецифический) и неинфекционный (химический, термический, токсический, аллергический, лекарственный, лучевой, алиментарный и др.) цистит. Вторичный цистит развивается на фоне заболеваний мочевого пузыря (камни, опухоль) или близлежащих органов (аденома и рак предстательной железы, стриктура уретры, хронические воспалительные заболевания половых органов).

Предрасполагающими факторами для развития цистита являются: травма слизистой оболочки мочевого пузыря, застой крови в венах таза, гормональные нарушения, гиповитаминозы, персохлаждение и др. Большое значение имеет нарушение уродинамики, в том числе затрудненное или неполное опорожнение мочевого пузыря, приводящее к нарушению тонуса детрузора, застою или разложению мочи. При инфекционном цистите возможны восходящий, нисходящий, лимфогенный и гематогенный пути инфицирования.

Самый распространенный возбудитель цистита - кишечные бактерии, в частности, кишечная палочка (*E.coli*). У женщин острый цистит встречается гораздо чаще, чем у мужчин, что объясняется большей шириной и меньшей длиной женского мочиспускательного канала. В нормальном состоянии мочиспускательный канал остается стерильным, так как иммунная система активно противостоит микроорганизмам, попадающим в мочиспускательный канал. Циститом в разное время жизни болеет 20-40% женского населения планеты.

К характерным симптомам цистита относятся:

- частые повелительные позывы к мочеиспусканию
- ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря
- боль (резь) в конце мочеиспускания, иногда «кинжальная» (пронзающая) боль, иррадирующая в прямую кишку
- примесь крови в моче (в ряде случаев кровь заметна только на туалетной бумаге)
- дискомфорт или ноющие боли внизу живота

ЛЕЧЕНИЕ ЦИСТИТА:

При остром и хроническом цистите антибактериальная терапия должно проводиться в среднем 7 дней.

Препараты выбора

Фторхинолоны:

Норфлоксацин 400 мг* 2 раза в сутки внутрь 7 дней.

Нитрофураны:

Фурагин 100 мг* 3 раза в сутки внутрь 7 дней

Фуразидин 50 мг* 3 раза в сутки внутрь 7 дней

Препараты разных химических групп

Фосфомидин 3 грамма однократно, при необходимости повторить через неделю.

Хинолоны:

Пипемидовая кислота 200 мг* 2 раза в сутки внутрь 7 дней

Налидиксовая кислота 1 г* 4 раза в сутки внутрь в 7 дней.

Альтернативные средства

Защищенные пенициллины:

Амоксициллин/клавулановая кислота 1000 мг*3 раза в сутки 7 дней

Пероральные цефалоспорины II-III поколений:

Цефиксим 200 мг* 2 раза в сутки внутрь 7 дней

Цефтибутен 200 мг* 2 раза в сутки внутрь 7 дней

Цефуроским аксетил 250 мг*2 раза в сутки внутрь 7 дней

Фторхинолоны:

Офлоксацин 200 мг* 2 раза в сутки внутрь 7 дней

Ципрофлоксацин 200 мг* 2 раза в сутки внутрь 7 дней

Моксифлоксацин 400 мг* 1 раз в сутки внутрь 5 дней

Левифлоксацин 250 мг* 1 раз в сутки внутрь 5 дней

ПИЕЛОНЕФРИТ (ПН) - неспецифический воспалительный процесс, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующийся поражением почечной лоханки (пиелит), чашечек и паренхимы почки (в основном её межзубчатой ткани).

Девочки и женщины молодого и среднего возраста болеют в 6 раз чаще **мальчиков и мужчин**. Пиелонефрит может быть острым и хроническим.

Наиболее частыми возбудителями, вызывающими воспалительный процесс в почке, являются **кишечная палочка** (*Escherichia coli*), **протей** (*Proteus*), **энтерококки** (*Enterococcus*), **синегнойная палочка** (*Pseudomonas aeruginosa*), **стафилококки** (*Staphylococcus*; Таблица 104). Проникновение возбудителя в почку при остром пиелонефрите чаще происходит гематогенным путём из любого очага инфекции в организме вследствие развития **бактериемии**. Реже инфекция в почку проникает уриногенным путём из нижних мочевыводящих путей (**уретра, мочевого пузыря**) по стенке мочеточника (в этом случае заболевание начинается с развития уретрита или цистита с последующим развитием т.н. восходящего пиелонефрита) или по просвету мочеточника вследствие **пузырно-мочеточникового рефлюкса**.

Таблица 104. Этиологическая структура пиелонефрита в процентах

Таблица 52. Этиологическая структура пиелонефрита (в %)

Микроорганизмы	Амбулаторные больные		Стационарные больные	
	Острая инфекция	Хроническая инфекция	Отделение общего профиля	Отделение интенсивной терапии
<i>E. coli</i>	60	75	42	24
<i>Proteus spp.</i>	5	8	8	5
<i>Klebsiella, Enterobacter</i>	<1	3	15	8
<i>Enterococcus spp.</i>	<1	3	15	23
<i>Staphylococcus spp.</i>	<1	3	7	5
<i>Streptococcus spp.</i>	2	<1	<1	<1
<i>Pseudomonas</i>	<1	<2	7	17
Другие грамотрицательные микроорганизмы	3	5	8	10

К характерным симптомам пиелонефрита относятся:

- боли в поясничной области на стороне поражения.
- дизурические явления (учащенное мочеиспускание)
- лихорадка до 38-40°C;
- ознобы;
- общая слабость;
- снижение аппетита;
- тошнота, иногда рвота.

ЛЕЧЕНИЕ ПИЕЛОНЕФРИТА

В среднем антибактериальная терапия проводится в сроки: острый пиелонефрит – 10-14 дней, хронический пиелонефрит – 14 и более дней.

Острый неосложненный пиелонефрит (амбулаторно)

Препараты выбора

- Амоксициллин-клавуланат
- Цефалоспорины 2 поколения

Препараты резерва

- Ципрофлоксацин
- Офлоксацин
- Левифлоксацин

Острый неосложненный пиелонефрит (стационар)

Препараты выбора

- Фторхинолоны 2-4 поколения
- Цефалоспорины 3 поколения
- Антисинегнойные пенициллины

Препараты резерва

- Тикарциллин/клавуланат
- Ампициллин/сульбактам
- Пиперациллин/тазобактам
- Меропенем
- Эртапенем

NB! Цефалоспорины неэффективны при энтерококковой инфекции.

Некоторые особенности фторхинолонов.

Ципрофлоксацин: наиболее популярен среди фторхинолонов. Широкий спектр действия, в том числе кокки и стафилококки PRSA и частично MRSA, внутриклеточные микроорганизмы. Постантибиотический эффект. **Офлоксацин:** несколько хуже, чем ципрофлоксацин, действует на *P. aeruginosa*. **Норфлоксацин:** преимущественно накапливается и создает высокие концентрации в ЖКТ и мочевыводящих путях. **Левифлоксацин:** ФХ 3 поколения с наиболее сбалансированным спектром действия. **Моксифлоксацин:** в несколько раз превосходит фторхинолоны II–III поколений по активности против основных возбудителей пневмонии, но уступает левифлоксацину в отношении активности против синегнойной палочки.

Хронический пиелонефрит

- АБ для лечения ПН, возникшего *вне стационара* выбираются с учетом данных фармакоэпидемиологических исследований в регионе.
- АБ-терапия ПН *в стационаре* с учетом данных локального мониторинга внутрибольничных возбудителей и их чувствительности к АБ, т.к. уровень резистентности микроорганизмов в лечебных учреждениях существенно различается.

Особенности АБ-терапии обострения хронического пиелонефрита у беременных

- Беременным противопоказаны фторхинолоны, ко-тримоксазол и хлорамфеникол.
- Схемы, содержащие аминогликозиды, следует назначать с особой осторожностью ввиду потенциального токсического действия на плод.

Таблица 105. Категории безопасности для беременных лекарственных средств (FDA)

Категория	Характеристика	Противомикробные лекарственные средства
А	Безвредны для плода	нет
В	Экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, в I триместре	пенициллины (в т.ч. защищенные), цефалоспорины, меропенем, азтреонам ^х , клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин
С	Имеется потенциальный риск для плода, но ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, ванкомицин, гентамицин, ко-тримоксазол, имипенем, сульфаниламиды
Д	Назначение ЛС сопряжено с риском для плода	Тетрациклин, аминогликозиды (кроме гентамицина)
Х	ЛС с тератогенным действием. Противопоказаны при беременности.	нет

Азтреонам^х аннулирован из государственного реестра РФ.

Распространенные ошибки лечения хронического пиелонефрита

1. Выбор заведомо неэффективного лекарственного средства
2. Недостаточная продолжительность курсов АБ-терапии (менее 10 дней)
3. Назначение аминогликозидов в амбулаторной практике

4. Противорецидивные ежемесечные курсы применения АБ (не доказана эффективность)

Таблица 106. АБ, применение которых при обострении хронического пиелонефрита нерационально.

Бензилпенициллин	Отсутствие активности в отношении <i>E. coli</i> и др. грам «-» микроорганизмов
Ампициллин, амоксициллин	Высокий уровень устойчивости <i>E. coli</i>
Сульфаниламиды (кроме ко-тримоксазола)	Высокий уровень устойчивости Грам «-» микроорганизмов
Нитроксолин (5-НОК)	Недоказанная клиническая эффективность
Цефалоспорины I поколения	Слабая активность в отношении Грам «-» микроорганизмов
Макролиды	Отсутствие активности в отношении микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> и др.)

Лекарственные взаимодействия

При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами и петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушением функции почек, повышается риск нефротоксичности. Требуется соблюдать осторожность при сочетании антисинегнойных пенициллинов с антикоагулянтами и антиагрегантами ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости. Не рекомендуется сочетать с тромболитиками. При одновременном применении имипенема/циластатина с теофиллином или циклоспорином увеличивает риск развития судорог, особенно у лиц пожилого возраста и пациентов со значительным нарушением функции почек.

Строгое соблюдение правил рациональной АТ обеспечивает необходимый терапевтический успех при минимальных побочных действиях и минимальных финансовых затратах.

ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

При наличии лихорадки, выраженной интоксикации, болевого синдрома пациент госпитализируется в стационар. С целью дезинтоксикации назначаются в/в раствор Рингера, физиологический раствор, 5% глюкоза с витамином С, а также обильное питье.

СПАЗМОЛИТИКИ.

Показания к назначению спазмолитиков:

1. Болевой синдром при уретрите, цистите, почечной колике
2. Дискинезия мочевых путей (рефлюксы, спастические сокращения)
3. Нарушения уродинамики

Наиболее часто используют дротаверин (2% р-р 2 мл* 3 раза в сутки в/м, реже – в/в, таблетки 40 мг* 3 раза в сутки внутрь) и папаверин (в том числе у беременных) в виде ректальных свечей и раствора для парентерального введения (2%-2мл*3 раза в сутки в/м, реже - в/в). Продолжительность курса терапии варьирует в зависимости от ситуации и может составлять от 3 до 14 дней.

ФИТОТЕРАПИЯ.

Следует отметить, что в отношении фитотерапии при инфекции мочевыводящих путей исследований доказательной медицины проводилось очень мало. Поэтому широко используемая фитотерапия не должна являться ведущим, а тем более единственным компонентом терапии инфекции мочевых путей. Существует несколько исследований по оценке эффективности клубники и клюквы, демонстрирующих сокращении сроков выздоровления больных, получающих антимикробную терапию.

Основным действующим компонентом клюквы являются проантоцианидины (ПАЦ), которые, не обладая собственной антимикробной активностью, угнетают адгезию уропатогенных штаммов *E. coli* за счет блокады Р-фимбрий. При приеме ЛС клюквы внутрь проантоцианидины в высоких концентрациях накапливаются в моче.

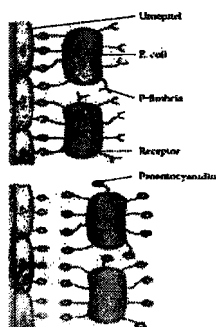


Рис. 1. Механизм антиадгезивного действия ПАЦ*

Рисунок 16. Механизм антиадгезивного действия ПАЦ

Эффективность ЛС клюквы для профилактики рецидивов инфекции мочевых путей продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях, анализ которых был проведен в систематическом обзоре Кохрановского сотрудничества. На этом основании применение стандартизированных ЛС клюквы, которые содержат не менее 36 мг проантоцианидинов, рекомендовано Европейской урологической ассоциацией (EUA). ЛС клюквы хорошо переносятся - при приеме капсул частота отказа от лечения была минимальной, в отличие от употребления сока. Однако ЛС клюквы могут способствовать прогрессированию нефролитиаза, а также повышать антикоагулянтное действие непрямых антикоагулянтов (варфарин и др.).

Лекарственные средства, содержащие 36 мг проантоцианидинов клюквы: **МОНУРЕЛЬ ПРЕВИЦИСТ, ЦИСТИВИТ**. Применяется по 1 капсуле в сутки, курс 1 месяц.

КАНЕФРОН – комбинированное ЛС, включает в себя: любисток (*Radix Levistici*); шиповник (*Fructus Spinosati*); золототысячник (*Herba Centaurii*); розмарин (*Folia Rosmarini*).

Действие ЛС:

1. Эфирные масла, в большом количестве содержащиеся в Канефроне, оказывают мочегонное действие. Они расширяют почечные сосуды, улучшают снабжение кровью эпителия почек, замедляют процесс всасывания воды и солей натрия, таким образом, способствуя выведению из организма лишней жидкости. При этом калий из организма не вымывается, а значит, не происходит нарушения водно-солевого баланса. Активное

выведение под воздействием Канефрона уратов является профилактикой мочекаменной болезни.

2. Благодаря розмариновой кислоте Канефрон оказывает выраженное противовоспалительное действие.

3. Канефрон уменьшает количество выводимого с мочой белка при заболеваниях почек (например, при гломерулонефрите).

4. Флавоноиды и розмариновое эфирное масло способствуют расслаблению гладкой мускулатуры, оказывая спазмолитический эффект.

5. Канефрон обладает антибактериальным действием, препятствуя нормальной жизнедеятельности бактерий и останавливая, таким образом, рост их количества и дальнейшее распространение в организме. Причем действие Канефрона касается даже толерантных к большинству антибиотиков микроорганизмов. Мочегонный эффект препарата способствует быстрому выведению бактерий из организма больного.

Показания к применению:

1. Инфекционно-воспалительные процессы в мочевой системе (циститы, пиелонефриты), которые не сопровождаются выраженной интоксикацией (лихорадка, озноб, острые боли). В случае, когда болезнь имеет острое течение, Канефрон нужно сочетать с другими антибактериальными и противовоспалительными препаратами - они лишь будут усиливать действие друг друга.

2. Гломерулонефрит. Терапевтическое действие Канефрона при этом заболевании заключается в уменьшении выведения белка с мочой.

3. Мочекаменная болезнь. Препарат способствует выведению уже имеющихся в мочевой системе камней после их дробления.

Применяется Канефрон: 2 драже (или 50 капель)* 3 раза в сутки курсом 2-4 недели. Лечение Канефроном обязательно должно сопровождаться потреблением большого количества жидкости.

ЦИСТОН является ЛС растительного и минерального происхождения из следующих натуральных ингредиентов: корневища сыти пленчатой; цветки двулопядника стевелькового; стебли марены сердцелистной; стебли камнеломки язычковой; семена мимозы стыдливой; вернония пепельная; плоды якорца стелющегося; оносма прицветковая; базилик душистый; семена конских бобов; лавония ароматная; хвощ полевой; семена соломоцвета шероховатого; семена тикового дерева. В виде порошков минерального сырья включаются: силикат извести; мумие очищенное.

Действие ЛС: увеличивает кровоснабжение органов мочевыделительной системы, снижает количество в моче щавелевой кислоты, кальция и гидроксипролина. Благодаря этому снижается интенсивность образования конкрементов в органах системы выделения. Известно активное влияние такого лекарственного средства на грамотрицательные бактерии, благодаря чему цистон инструкция по применению относит к антибактериальным медикаментам.

Различные компоненты, обладающие каждый своими свойствами, в комплексе производят эффекты:

- мочегонный;
- разрушающий и растворяющий камни;
- антибактериальный;
- изгоняющий;
- спазмолитический;
- противовоспалительный;
- антисептический.

Показания к применению:

1. кристаллурия
2. нефролитиаз

3. пиелонефрит
4. недержание мочи у женщин
5. камни в почках (с оксалатными и фосфатными камнями);
6. инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей (неспецифически мии уретритами, пиелитами, циститами).

Применяется Цистон при ИМП: 2 таблетки* 2-3- раза в сутки внутрь от шести до двенадцати недель.

ФИТОЛИЗИН - лекарственное средство, которое обладает обезболивающим и бактерицидным действием, а также способностью выводить мелкие конкременты и песок мочи, предотвращая их дальнейшее образование. Препарат раздражает почечные каналы, увеличивая отток мочи.

В состав Фитолизина входят сгущенные водно-спиртовые экстракты трав: корневища пырея; листьев березы; шелухи репчатого лука; семян пажитника; травы золотарника; травы полевого хвоща; корней петрушки; корня любистока; травы птичьего горца. Помимо экстрактов трав в состав препарата входят эфирные масла: сосны; мяты; апельсина; шалфея.

Действие ЛС: Фитолизин для почек - фитохимический комплексный препарат противомикробного, спазмолитического, противовоспалительного и диуретического действия. Препарат расслабляет мускулатуру мочевыводящей системы, выводит излишнюю жидкость, способствует самоочищению почек, снимает воспаление, препятствует образованию новых камней, мешая кристаллизации минеральных ингредиентов мочи за счет образования защитных коллоидов. Фитолизин для почек размягчает и разрушает камни прямо в почках и мочеточниках, что позволяет избавляться от них менее болезненно.

Показания к назначению:

1. инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, в том числе хронический калькулезный);
2. нефроуролитиаз;
3. уролитиаз.

Применение: Фитолизин выпускается в виде пасты в стограммовых тубиках. Чайная ложка препарата разводится в половине стакана теплой воды, которую можно подсластить перед употреблением. Принимать препарат 3-4 раза в сутки после еды, запивается большим количеством жидкости. Обычно курс приема препарата составляет от двух до шести недель и может быть повторен в случае необходимости.

Толокнянка, брусничник, медвежий ушки, пол-пала и др. обладают мочегонным и уросептическим действием. Готовые урологические сборы содержат различные комбинации трав. Используют настои и отвары трав курсами в течение года.

Всегда следует помнить, что фитотерапия не является синонимом безопасности, и применение фитопрепаратов может оказывать и негативное действие на течение заболевания. В связи с этим использование мочегонных трав **противопоказано** при:

1. обструкции мочевых путей на любом уровне (ДГПЖ, рак предстательной железы, конкремент мочеточника, чашечно-лоханочного сегмента, сужение мочеточника и т.п.)
2. аллергических реакциях на травы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Бронхиальная астма в таблицах и схемах / С.Н. Авдеев. – М.: Атмосфера, 2005. – 47 с.
2. Катцунг, Б.Г. Базисная и клиническая фармакология / Б.Г. Катцунг; пер. с англ. под ред. Э.Э. Звартау. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2007/2008. – 648 с.
3. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – М.: Гэотар – Медиа, 2009. – 976 с.
4. Клиническая фармакология: учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Гэотар – Медиа, 2004, 2008. – 1056 с.
5. Лоуренс, Д.Р. Клиническая фармакология: в двух томах / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт; пер. с англ. – М.: Медицина, 2002. – 478 с.
6. Льюльман, Х. Наглядная фармакология / Х. Льюльман, К. Мор, Л. Хайн. – М.: Мир. – 2008. – 383 с.
7. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
8. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2010. – 1216 с.
9. Нил, Майкл Дж. Наглядная фармакология: учеб. пособие для вузов / Майкл Дж. Нил; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 104 с.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Беларуси. – М.: Астра Фарм Сервис, 2013-2015.
12. Справочник Видаль. Лекарственные средства в России. – М.: Астра Фарм Сервис, 2001-2015. – 1536 с.
13. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств» / Гл. ред. Г.Л. Вышковский – М.: ООО «РЛС» - 2005-2015. – 1440 с.
14. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. - 12th edition. / J.G. Hardman, A.G. Gilman, L.E. Limberd. – McGraw-Hill, 2010.
15. Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology - 11th edition. / B.G. Katzung. – Appleton & Lange, 2010.

Библиотека ВГМУ



Учебное издание

**Конорев Марат Русланович
Гурин Николай Григорьевич
Кузьмина Ольга Ивановна и др.**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**
(под ред. М.Р. Конорева)

Пособие

Редактор М.Р. Конорев
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка Н.В. Ковова
Корректор М.Р. Конорев

Подписано в печать 25.11.15г. . Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага типографская №2.
Ризография. Усл. печ. л. 2058. Тираж 670. Заказ № 1166

Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.
Пр-т Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск