

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ,
МОЛОДЕЖИ И СПОРТА УКРАИНЫ
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени В. Н. КАРАЗИНА

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

под редакцией
проф. Яблучанского Н. И.
проф. Савченко В. Н.

Харьков – 2011

УДК 615(075.8)
ББК 52.81я73
К49

Рецензенты:

д.м.н., профессор, зав. кафедры терапии и клинической фармакологии Харьковской медицинской академии последипломного Образования МОЗ Украины **А. Г. Опарин**;

д.м.н., профессор, зав. кафедры внутренней медицины № 1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МОЗ Украины, Член правления ассоциации кардиологов Украины **Н. Т. Ватутин**.

Утверждено к печати решением Ученого совета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина

Рекомендовано к печати Проблемной комиссией «Клінічна фармакологія та клінічна фармація» АМН та МОЗ України

Терапевтическая фармакология : Практическое пособие для студентов и врачей / [Абдуева Ф. М., Бычкова О. Ю., Бондаренко И. А. и др.] под общей редакцией Н. И. Яблучанского и В. Н. Савченко. – Х. : ХНУ имени В. Н. Каразина, 2011. – 483 с.

Изложена общая и частная клиническая фармакология наиболее часто используемых в терапевтической клинике групп лекарственных препаратов. В разделе общей клинической фармакологии рассматриваются номенклатура и классификационная система АТС, клиническая фармакокинетика и фармакодинамика, общие подходы к фармакотерапии, лекарственная безопасность, идиосинкразия и неблагоприятные эффекты, мониторинг, испытания новых лекарственных препаратов, государственное регулирование лекарственных препаратов. В частной терапевтической фармакологии изложена клиническая фармакология средств, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм, систему крови и гемопоэз, сердечно-сосудистую систему, кортикостероидов для системного использования, антибактериальных для системного использования, влияющие на опорно-двигательный аппарат, действующие на респираторную систему, некоторые другие. Целевая аудитория – студенты медицинских факультетов, врачи-интернеты высших медицинских учебных заведений и учреждений последипломного медицинского образования, представители терапевтических специальностей.

Все права защищены. Репродуцирование любым способом, распространение или передача данного изделия запрещена без предварительного согласия издательства ХНУ имени В. Н. Каразина

© Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 2011

© Абдуева Ф. М., Бычкова О. Ю.,
Бондаренко И. А., Бурда И. Ю.,
Власенко А. А., Гарькавый П. А.,
Егорова А. Ю., Корниенко Д.,
Кулик А. Л., Кулик В. Л.,
Лысенко Н. В., Макиенко Н. В.,
Мальцева М. С., Мартимьянова Л. А.,
Савченко В. Н., Солдатенко И. В.,
Томина Е. Е., Фомич А. Н.,
Черная Ю. А., Яблучанский Н. И.

© Макет обложки, Дончик И. Н., 2011

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
РАЗДЕЛ 1. ОБЩАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	9
1.1. НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	10
1.2. КЛАССИФИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА АТС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	12
1.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА	15
1.3.1. Основные показатели фармакокинетики лекарственных препаратов	15
1.3.2. Основные пути введения и всасывание лекарственных препаратов.....	16
1.3.3. Распределение лекарственных препаратов в организме	20
1.3.4. Связывание и накопление лекарственных препаратов в организме	21
1.3.5. Метаболизм (биотрансформация) лекарственных препаратов.....	22
1.3.6. Метаболизм лекарственных препаратов при лекарственных взаимодействиях	24
1.3.7. Выведение лекарственных препаратов из организма	25
1.3.8. Биодоступность и биоэквивалентность лекарственных препаратов.....	26
1.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА	28
1.4.1. Клиническая оценка действия лекарственных препаратов.....	28
1.4.2. Механизмы действия лекарственных препаратов.....	28
1.4.3. Дозирование лекарственных препаратов	29
1.4.4. Избирательность и побочное действие лекарственных препаратов	31
1.4.5. Клиническая фармакодинамика в клинической фармакогенетике лекарственных препаратов	31
1.4.6. Фармакодинамическое взаимодействие.....	35
1.5. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ	37
1.5.1. Виды лекарственной терапии.....	38
1.5.2. Принципы лекарственной терапии	38
1.5.3. Цель и задачи терапии	39
1.5.4. Подход к пациенту	39
1.5.5. Сотрудничество с пациентом и микроокружением	40
1.5.6. Общие подходы к использованию лекарственных препаратов	41
1.5.7. Акценты на комбинированной лекарственной терапии	42
1.5.8. Фармакотерапия в зеркале генетической уникальности человека	42
1.6. ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ.....	44
1.6.1. Мониторинг лекарственных препаратов.....	57
1.7. ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	60
1.7.1. Доклинические испытания	60
1.7.2. Клинические испытания	61
1.7.3. Место плацебо в клинических испытаниях	66
1.7.4. Конечные точки в оценке эффективности фармакологических средств	66
1.8. ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	68
РАЗДЕЛ 2. ЧАСТНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	71
А: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ	72
А02. Препараты для лечения кислотозависимых заболеваний.....	72
А02А. Антациды	72

A02B. Средства для лечения пептической язвы	80
A02BA. Блокаторы H ₂ -рецепторов	80
A02BC. Ингибиторы протонного насоса	89
A02BD. Комбинации для эрадикации <i>Helicobacter pylori</i>	96
A04. Противорвотные средства и препараты, устраняющие тошноту	99
A05. Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчевыводящих путей	105
A05A. Средства, применяемые при билиарной патологии	105
A05AA. Препараты желчных кислот	105
A05B. Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные вещества	111
A05BA. Гепатотропные препараты	111
A06. Слабительные средства	119
A09. Средства заместительной терапии, применяемые при расстройствах пищеварения, включая ферментные препараты	127
A09A. Средства заместительной терапии, применяемые при нарушениях пищеварения, включая ферменты	127
A09AA. Препараты ферментов	127
A10. Антидиабетические препараты	135
A10A. Инсулин и его аналоги	135
A10B. Пероральные гипогликемические препараты	146
В: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗ	164
B01. Антитромботические средства	164
B01A. Антитромботические средства	164
B01AA. Антагонисты витамина К	164
B01AB. Группа гепарина	174
B01AC. Антиагреганты	188
B01AD. Ферменты	201
B03. Антианемические средства	215
B03A. Препараты железа	215
B03B. Препараты витамина B ₁₂ и фолиевой кислоты	222
B03X. Другие антианемические препараты (Эритропоэтин)	228
С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	233
C01. Препараты для лечения заболеваний сердца	233
C01A. Сердечные гликозиды	233
C01B. Антиаритмические препараты I и III класса	240
C01BA – C01BC. Антиаритмические препараты I класса	240
C01BD. Антиаритмические препараты III класса	250
C01D. Вазодилататоры, применяемые в кардиологии	256
C03. Мочегонные препараты	266
C07. Блокаторы бета-адренорецепторов	275
C08. Антагонисты кальция	286
C09. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему	295
C09A. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	295
C09C. Простые препараты антагонистов рецепторов ангиотензина II	307
C09CA. Антагонисты рецепторов ангиотензина II	307
C10. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	315
C10A. Препараты, снижающие концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови	315
C10AA. Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы	315

Н: ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ)	326
Н02. Кортикостероиды для системного применения	326
Н02А. Простые препараты кортикостероидов для системного применения	326
Н02АВ. Глюкокортикоиды	326
Ј: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ	345
Ј01. Антибактериальные средства для системного использования	345
Ј01А. Тетрациклины	345
Ј01С. Бета-лактамы, пенициллины	353
Ј01D. Другие бета-лактамы, антибиотики	362
Ј01DB. Цефалоспориновые антибиотики	362
Ј01DF. Монобактамы	373
Ј01DH. Карбапенемы	376
Ј01F. Макролидные антибиотики	384
Ј01G. Аминогликозиды	397
Ј01М. Антибактериальные средства группы хинолонов	407
Ј01МА. Фторхинолоны	407
М: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ	418
М01. Противовоспалительные и противоревматические средства	418
М01А. Нестероидные противовоспалительные препараты	418
М04. Средства, применяемые при подагре	434
М05. Средства, применяемые для лечения заболеваний костей	438
R: СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ	443
R03. Противоастматические средства	443
R03А. Адренергические препараты для ингаляционного применения	443
R03В. Другие противоастматические препараты для ингаляционного применения	451
R03ВВ. Антихолинергические препараты	451
R06А. Антигистаминные средства для системного применения	457
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	466
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	467
ПРИЛОЖЕНИЕ	471
БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ	476
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	481

ВВЕДЕНИЕ

Терапевтическая фармакология – один из наиболее важных и обширных разделов клинической фармакологии.

Клиническая фармакология является отраслью современной медицины и фармакологии, изучающей фармакологическое действие, безопасность и рациональное использование лекарственных препаратов у человека, разрабатывающая принципы и методы изучения их действия в клинических условиях, а также фармакологическое обеспечение лечебно-диагностического процесса. Ее составляющие – общая и частная клиническая фармакология.

Общая клиническая фармакология определяет основные принципы, а частная – ее приложения к конкретным направлениям клинической практики до уровня отдельных нозологических форм и клинических синдромов.

Основными задачами клинической фармакологии являются испытания новых и переоценка используемых фармакологических средств, разработка методов их эффективного и безопасного применения, организация информационных служб и консультативная помощь специалистам, а также обучение студентов и врачей.

Овладение клинической фармакологией предполагает глубокие знания в области медицинских, фармацевтических и смежных наук.

В основу написания практического пособия по терапевтической фармакологии нами положена классификационная система лекарственных препаратов АТС, признание которой мировым сообществом и повсеместное внедрение предполагает, чтобы она стала естественным атрибутом в повседневной работе врача.

Ориентировано практическое пособие на терапевтическую клинику в широком смысле, которая включает внутренние болезни, семейную медицину, общую врачебную практику, пульмонологию, кардиологию, гастроэнтерологию, нефрологию, ревматологию.

Практическое пособие по терапевтической фармакологии, в отличие от учебника по клинической фармакологии, включает в себя большее число групп лекарственных препаратов, используемых обычно в терапевтической клинике, а также не содержит задач и тестов для самоконтроля. Этим подчеркивается, что оно рассчитано на уже подготовленного читателя.

Овладение терапевтической фармакологией – не простое дело, но оно под силу целеустремленному, трудолюбивому, пытливому уму, посвятившему свою жизнь профессии врача.

Нашим практическим пособием мы поставили задачу помочь коллегам, настоящим и будущим, в первую очередь, в достижении этой цели.

Все замечания и предложения по улучшению нашего практического пособия по терапевтической фармакологии будут приняты с благодарностью.

Авторы

РАЗДЕЛ 1

ОБЩАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

1.1. НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Под **лекарственным препаратом** понимают фармакологическое средство, которое в установленном порядке разрешено уполномоченным органом государства для использования в целях лечения, профилактики или диагностики патологических состояний (заболеваний и клинических синдромов) в медицинской и ветеринарной практике.

Фармакологическим средством называют вещество с установленной фармакологической активностью, которое является объектом клинических испытаний и еще не разрешено для практического использования.

Лекарственный препарат (лекарственное средство препарат, лекарство, медикамент) может быть веществом или смесью веществ естественного, синтетического или биотехнологического происхождения, которые используются для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, изменения состояния или физиологических функций организма.

К лекарственным препаратам относят:

- готовые лекарственные формы, которые получены путем технологической обработки субстанций, вспомогательных веществ, растительного лекарственного сырья, прошли стадии технологического процесса, а также контроль качества в том виде и состоянии, в котором применяются человеком, упакованные и маркированные соответствующим образом;
- активные вещества (субстанции, действующие вещества, биологические агенты) естественного (человеческого, животного, микробного, растительного, минерального), искусственного или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологическим или иммунологическим действием и предназначенные для производства и изготовления готовых лекарственных средств;
- дезинфекционные или инсектицидные средства, с которыми имеется непосредственный контакт человека;
- медицинские иммунобиологические препараты, преимущественно биологического происхождения, в том числе крови и ее компонентов, а также тканей человека и животных, предназначенные для использования в медицинской практике с целью специфической профилактики, лечения и диагностики инфекционных, в том числе паразитарных, заболеваний и аллергических состояний;
- радиоактивные фармацевтические средства;
- гомеопатические средства, содержащие одну или несколько субстанций и изготовленные методом последовательного разведения или дисперсии;
- состоящие из лечебных растений лекарственные чаи;

- лечебные добавки к пищевым продуктам – естественные или синтетические биологически активные вещества, предназначенные для введения (или введенные) в состав пищевого продукта для получения профилактического и /или лечебного эффекта в терапии конкретного заболевания в количествах, превышающих физиологическую потребность;
- лечебные косметические средства, содержащие субстанцию или смесь веществ естественного или искусственного происхождения, предназначенные для лечения или профилактики заболеваний кожи, ее придатков (волос, ногтей, ресниц и т. п.), слизистой оболочки ротовой и носовой полостей, наружных половых органов и т. д.;
- диагностические препараты, в том числе используемые в выявлении возбудителей заболеваний;
- лекарственное растительное сырье.

Не являются лекарственными препаратами, в маркировании которых запрещено приводить лечебные показания:

- биологически активные добавки;
- пищевые продукты;
- косметические средства;
- материалы для лабораторной диагностики, с которыми нет контакта органов человека;
- изделия медицинского назначения, медицинская техника и комплектующие, дезинфекционные или инсектицидные средства, не относящиеся к лекарственным средствам.

Лекарственные препараты имеют два вида названий:

- международное непатентованное названия, утверждаемое официальными органами здравоохранения и используемое в национальных и международных фармакопеех (сборниках стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных препаратов);
- торговое, патентованное или фирменное, являющееся коммерческой собственностью фармацевтической фирмы.

Один лекарственный препарат имеет одно международное непатентованное и множество торговых названий по запатентованным именам производящими его фирмами.

Требуется, чтобы на упаковке лекарственного препарата приводились не только торговое, но и международное непатентованное названия.

1.2. КЛАССИФИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА АТС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Существует много классификаций лекарственных препаратов. Все они постепенно вытесняются классификационной системой АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system), которая вместе со специально разработанными единицами потребления лекарственных средств (установленные суточные дозы – Defined Daily Doses, DDD) в 1981 г. принята Европейским региональным бюро ВОЗ в качестве основы международной методологии для проведения статистических исследований в области потребления лекарственных препаратов.

В классификационной системе АТС используют международные непатентованные названия (INN) ВОЗ для фармацевтических субстанций. Если активной субстанции еще не присвоено INN, используют другие общепринятые непатентованные названия, наиболее часто «Принятые названия США» (United States Adopted Names, USAN) или Великобритании (British Approved Names, BAN).

DDD является расчетной средней поддерживающей суточной дозой лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых. Она не аналогична рекомендуемой суточной дозе, определяемой тяжестью и особенностями течения заболевания, антропометрическими характеристиками пациента и уровнем его здоровья.

Методология АТС/DDD используется государственными учреждениями и фармацевтическими компаниями большинства стран мира. Она преследует цели повышения качества лечения с сокращением расходов на него и повышение доступности лекарственных препаратов.

С 1982 г. существует Центр ВОЗдравоохранения по сотрудничеству в методологии статистических исследований (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) как координирующий орган в распространении методологии АТС/DDD. С 1996 г. методология АТС/DDD принята за международный стандарт проведения исследований по потреблению лекарственных препаратов. На центр (совместно с NDM) возложены обязанности классификации новых лекарственных средств и установления их суточных доз, периодического пересмотра классификации АТС и установленных суточных доз, а также распространения практического использования системы АТС в исследованиях в области потребления лекарств.

Классификационная система АТС относит лекарственные препараты к группам действия на определенный анатомический орган или систему, химических, фармакологических и терапевтических свойств. Каждому лекарственному препарату присваивается код принадлежности к конкретной группе АТС.

Лекарственные препараты в классификационной системе АТС разделяются по группам на *5 различных уровней*.

Первый уровень представлен 14 основными группами (анатомическими по органам и систем влияния лекарственных препаратов), обозначаемыми одной латинской буквой, стоящей в коде препарата первой.

Группы первого уровня разделены на группы второго уровня (основные терапевтические/фармакологические), которые различаются по основному терапевтическому применению или фармакологическим свойствам. Они обозначаются двумя арабскими цифрами, начиная с 01.

Группы третьего уровня (терапевтические/фармакологические подгруппы) обозначаются одной латинской буквой.

Четвертый уровень – терапевтические/фармакологические/химические группы, также обозначаемые одной латинской буквой.

Пятый уровень – химические субстанции.

Второй-четвертый уровни часто используют для идентификации фармакологической группы лекарственного препарата.

В классификационной системе АТС лекарственный препарат классифицируется в соответствии с его основным терапевтическим назначением (по основному активному ингредиенту), и всем лекарственным препаратам определенного состава со сходными ингредиентами, силой действия и лекарственной формой присваивают только один код АТС.

Классификационная система АТС не является всеобъемлющей, и новые статьи Центр ВОЗ включает в нее только по заявке пользователей (производителей, агентств по контролю за лекарственными средствами и научно-исследовательских учреждений). Коды классификационной системы АТС, как правило, не присваиваются комбинированным лекарственным препаратам, за исключением широко используемых фиксированных комбинаций активных субстанций, новым субстанциям до подачи заявки на лицензирование и вспомогательным лекарственным препаратам или средствам традиционной медицины.

Классификационная система АТС не является руководством по принятию решений на ценообразование, генерическую или терапевтическую замену лекарственных препаратов и возмещение расходов на медикаментозное лечение.

Присвоение кода АТС лекарственному средству не является рекомендацией к его применению или оценкой его эффективности, в том числе что касается сравнения с другими лекарственными средствами.

Классификационная система АТС не является строго терапевтической, и на любом из ее уровней код АТС может быть присвоен на основании фармакологических свойств лекарственного препарата. Поэтому субстанции, отнесенные к одному уровню нельзя считать фармакотерапевтически эквивалентными, так как они могут отличаться по механизму действия, терапевтическому эффекту, лекарственным взаимодействиям и побочным реакциям.

Новые лекарственные препараты, не относящиеся к известным группам сходных субстанций четвертого уровня, включают в группу «Х» («прочие») 4-го уровня. Часто это инновационные препараты.

Классификационная система АТС позволяет идентифицировать лекарственный препарат и его активную субстанцию, определить способ его введения и, в соответствующих случаях, суточную дозу.

В ряде стран разработаны национальные базы лекарственных препаратов, в которых каждому препарату присвоен код АТС, что позволяет использовать информационные системы для выбора альтернативных лекарственных препаратов, оценки лекарственных взаимодействий, предупреждения дублирования в их назначении и контроле правильного выбора дозы.

Существует также классификация с аббревиатурой АТС, разработанная EPhMRA и используемая в маркетинговых статистических исследованиях для фармацевтических компаний. С 1991 г. ВОЗ сотрудничает с EPhMRA для гармонизации обеих классификаций значительные успехи.

Мы не приводим здесь классификационную систему АТС, она положена далее в основу изложения частной клинической фармакологии.

1.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клиническая фармакокинетика изучает процессы, связанные с биотрансформацией фармакологических средств, в том числе, лекарственных препаратов в организме здорового и больного человека. Предметом ее исследования являются их всасывание, распределение, связывание с биохимическими структурами организма, биотрансформация и выведение.

На основе фармакокинетики определяются дозы, оптимальные пути и режимы введения лекарственных препаратов, а также продолжительность лечения.

Знание фармакокинетики лекарственных препаратов исключительно важно в выяснении причин неэффективности лечения, их плохой переносимости пациентом, при метаболических нарушениях, почечной и печеночной недостаточности, в случаях комбинированной терапии и решении ряда других важных клинических задач.

Клиническая фармакокинетика является одним из наиболее строгих разделов клинической фармакологии, и оперирует четкими количественными критериями.

1.3.1. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Константа скорости абсорбции (K_a), характеризующая скорость их поступления в организм.
- Константа скорости элиминации (K_{el}), характеризующая скорость их биотрансформации в организме.
- Константа скорости экскреции (K_{ex}), характеризующая скорость их выведения из организма (через легкие, кожу, пищеварительный и мочевой тракт).
- Период полуабсорбции ($T_{1/2, a}$) как время, необходимое для всасывания их половинной дозы из места введения в кровь ($T_{1/2, a} = 0,693/K_a$).
- Период полураспределения ($T_{1/2, a}$) как время, за которое их концентрация в крови достигает 50 % от равновесной между кровью и тканями.
- Период полувыведения ($T_{1/2}$) как время, за которое их концентрация в крови уменьшается наполовину ($T_{1/2} = 0,693/K_{el}$).
- Кажущаяся начальная концентрация (C_0), которая была бы достигнута в плазме крови при их внутривенном введении и мгновенном распределении в органах и тканях.
- Равновесная концентрация (C_{ss}), устанавливаемая в плазме (сыворотке) крови при их поступлении в организм с постоянной скоростью (при прерывистом введении (приеме) через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную ($C_{ss_{max}}$) и минимальную ($C_{ss_{min}}$) равновесные концентрации).

- Объем распределения (V_d) как условный объем жидкости, в котором необходимо растворить поступившую в организм их дозу (D) для получения концентрации, равная кажущейся начальной (C_0).
- Общий (Cl_t), почечный (Cl_r) и внепочечный (Cl_{er}) клиренсы, характеризующие скорость освобождения от них организма и, соответственно, выведение их с мочой и другими путями (прежде всего с желчью) ($Cl_t = Cl_r + Cl_{er}$).
- Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), связанная с их другими фармакокинетическими характеристиками (объемом распределения, общим клиренсом), при их линейной кинетике в организме величина AUC пропорциональна дозе, попавшей в системный кровоток.
- Абсолютная биодоступность (f) как часть дозы, достигшая системного кровотока после внесосудистого введения (%).

Показателем элиминации лекарственного препарата является клиренс (мл/мин). Выделяют общий, почечный и печеночный клиренс. Общий клиренс есть сумма почечного и печеночного клиренсов и определяется как объем плазмы крови, который очищается от лекарственного препарата за единицу времени. Клиренс используется для расчета дозы лекарственного препарата, необходимой для поддержания его равновесной концентрации (поддерживающей дозы) в крови. Равновесная концентрация устанавливается, когда количество абсорбирующегося и количество вводимого препарата равны друг другу.

В изучении фармакокинетики лекарственных препаратов важное место занимает математическое моделирование.

Существует много математических методов и моделей, от простейших одномерных до разного уровня сложности многомерных.

Использование математического моделирования позволяет в деталях с выведением характерных констант исследовать фармакокинетику лекарственных препаратов, как по времени, так и пространству (по органам и тканям).

1.3.2. ОСНОВНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ И ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Клиническое значение имеют скорость и полнота поступления лекарственных препаратов в организм. Скорость важна при острых состояниях. Полнота определяет соотношение между потребленной дозой лекарственного препарата и его концентрацией в крови. Скорость и полнота зависят от пути введения и всасывания лекарственного препарата.

Лекарственные препараты вводятся в организм разными путями: через кожу, пищеварительный канал (рот, прямая кишка), внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, через лимфатические сосуды, ингаляционно, другими путями, их комбинациями.

От пути введения лекарственного препарата во многом зависит возможность доставки его организмом в необходимое место (целевой орган, опухолевое образование, воспалительный очаг, др.), а значит, и эффективность лечения.

При внутрисосудистом (внутривенном и внутриаarterиальном) введении о всасывании лекарственного препарата не говорят.

Естественным для попадания лекарственных препаратов в организм является путь через слизистую оболочку пищеварительного тракта, когда в кровь он поступает через печень.

Всасывание лекарственных препаратов определяется многими физиологическими факторами и их качеством. Существенное влияние на всасывание оказывают как их свойства (растворимость в воде и жирах), так и свойства слизи (например, pH, содержание и активность ферментов, желчных кислот, местных гормонов, др.), пищи и моторно-эвакуаторная функция соответствующего сегмента пищеварительного канала. По этим обстоятельствам их кислотные формы легче всасываются в желудке и щелочные – в тонкой и толстой кишке. Для многих лекарственных препаратов основным путем всасывания является активный транспорт.

Некоторые из них в печени подвергаются существенным изменениям (пре-системный метаболизм) и для достижения достаточного фармакотерапевтического эффекта их дозы при приеме их внутрь значительно выше, чем при парентеральном введении.

Лекарственные препараты чаще всего поступают в организм человека через пищеварительный канал (через рот или прямую кишку) – так называемый энтеральный путь введения. Этот путь является естественным, удобным (не требуется помощь медицинского персонала) и относительно безопасным. Лекарственные препараты, вводимые через пищеварительный канал, могут оказывать как местное, так и системное действие.

Через рот (перорально) для достижения местных эффектов назначают плохо всасываемые, и системных эффектов – хорошо всасываемые слизистой желудка и/или кишечника лекарственные препараты.

При пероральном пути введения лекарственных препаратов системные эффекты развиваются со временем и определяются в значительной мере скоростью и полнотой их всасывания, приемом влияющих на всасывание пищи и других лекарственных препаратов, функциональным состоянием печени, системного кровообращения и комплексом других факторов.

Этот путь введения не используется для лекарственных препаратов, плохо абсорбирующихся слизистой и/или разрушающихся в желудке, кишечнике, печени, оказывающих сильное раздражающее действие на пищеварительный канал, при рвоте и бессознательном состоянии больного.

Внутрь лекарственные препараты могут вводиться в форме растворов, порошков, таблеток, капсул, пилюль. Для предотвращения раздражающего действия на сли-

зистую оболочку желудка таблетки покрываются устойчивыми к действию желудочного сока пленками, но распадающимися в щелочной среде кишечника.

Получили распространение таблетки с многослойными оболочками, обеспечивающие длительное высвобождение активного вещества с пролонгированным терапевтическим эффектом.

Для профилактики задержки лекарственных препаратов в пищеводе, особенно у постельных пациентов, их следует запивать большим количеством жидкости.

При пероральном пути введения лекарственных препаратов они неизбежно проходят через печень. Миновать печень возможно при их сублингвальном (под язык), суббуккальном (под щеку) и ректальном (в прямую кишку) введении. Сублингвально и суббуккально принимаются нитроглицерин, нифедипин, клофелин, некоторые другие препараты. При этом считается, что лекарственный препарат не подвергается воздействию пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается (в 2–3 раза быстрее, чем при приеме внутрь) и попадает в системный кровоток, минуя печень. Пресистемная элиминация при этом либо отсутствует, либо очень мала. Ректально обычно вводят свечи (суппозитории), мази, гели и жидкости. Этот путь введения позволяет избежать раздражения желудка. Его можно использовать тех случаях, когда затруднено или неосуществимо пероральное введение лекарственного препарата (тошнота, рвота, спазм, непроходимость пищевода). В прямой кишке нет пищеварительных ферментов. Кроме того, лекарственный препарат при всасывании попадает в системный кровоток, минуя печень. Этот способ отличают неудобство использования, небольшая площадь всасывающей поверхности, а также непродолжительное время контакта лекарственного препарата со слизистой и его возможное раздражающее действие на нее.

Всасывание лекарственного препарата в пищеварительном канале может изменяться под влиянием других принимаемых лекарственных препаратов, как в силу возможного химического взаимодействия друг с другом, так и из-за изменения кислотности содержимого желудка и кишечника, времени прохождения содержимого по пищеварительному каналу, др.

Наиболее сильно всасывание нарушается, когда лекарственный препарат связывается или становится нерастворимым под влиянием другого. Например, тетрациклины во взаимодействии с ионами кальция, железа, магния, др. образуют невсасываемые комплексы, а всасывание метациклина и доксициклина почти полностью подавляется сульфатом железа. Ионообменные соли, абсорбируя, также снижает всасывание многих препаратов.

Всасывание может нарушаться из-за изменений перистальтики пищеварительного канала под действием холинолитиков, антихолинэстеразных и слабительных средств.

Противомикробные препараты могут подавлять синтез витамина К кишечными микроорганизмами и тем потенцировать действие оральных антикоагулянтов.

К парентеральному пути введения лекарственных препаратов относят множество способов, при которых минует энтэральный путь. Он объединяет инъекции (внутрикожные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутриартериальные, в лимфатическую систему, в полости мозга, др.), ингаляции, электрофорез и поверхностное нанесение на кожу и слизистые оболочки.

Разные виды чрезкожного (внутрикожного, подкожного) введения лекарственных препаратов позволяют их депонировать со стабильным на протяжении определенного времени поступлением в организм пациента. Объем вводимого препарата не превышает 2 мл.

Внутримышечное введение, в отличие от этого, обеспечивается относительно быстрое поступление лекарственного препарата в организм пациента (от 10 до 30 мин. в зависимости от состояния местного кровообращения). Объем вводимого препарата не превышает 10 мл. К осложнениям относятся возможные местная болезненность, а также в редких случаях абсцессы. Не рекомендуется осуществлять инъекции вблизи нервных стволов, и кровеносных сосудов.

Одним из распространенных путей парентерального введения лекарственных препаратов является внутривенный путь. При нем обеспечивается быстрое наступление активного вещества и точное дозирование с управлением этого процесса, возможность мгновенного прекращения поступления последнего в кровяное русло при возникновении побочных реакций, возможность введения в организм веществ, которые не всасываются из пищеварительного канала или раздражают его слизистую. При реализации пути необходимо убедиться, что игла в вене, так как при попадании лекарственного препарата в околоунозное пространство в зависимости от его свойств могут возникать разные осложнения, вплоть до некроза тканей. Ряд препаратов требуют очень медленного введения. Нельзя забывать о возможности таких осложнений, как венозный тромбоз, тромбофлебит, инфицирование вирусами гепатита В и иммунодефицита человека. Во избежание венозного тромбоза при частом введении лекарственного препарата используют катетеры.

Факторы, которые необходимо учитывать при инъекционном введении лекарственных препаратов:

- большая опасность передозировки;
- повреждение сосудистой стенки, нарушение гистогематических барьеров, опасность тромбозов и гиперволемии (при внутривенном введении);
- возможность кумуляции при нарушениях локального и системного кровотока;
- возможность инфицирования.

Не рекомендуется вводить лекарственные препараты в вены головы, так как может нарушиться мозговой кровоток.

При введении лекарственных препаратов новорожденным в вену пуповины (Аранциев проток) в последующие после рождения несколько минут – двое суток они попадают в системный кровоток через печень, где подвергаются пресистемной эли-

минации. Кроме осложнений внутривенного введения здесь существует также опасность некроза печени.

Внутривенное введение лекарственных препаратов должно быть болюсным медленным, но лучше капельным (инфузионным). Для высокоактивных лекарственных препаратов, равно как и в низких дозах, необходим точный расчет дозы и учет величины «мертвого» объема шприца и инфузионной системы.

Внутриартериальное введение позволяет создавать локально высокие концентрации лекарственного препарата без значительного системного действия. Серьезным осложнением является артериальный тромбоз.

Ингаляции являются одним из удобных и часто используемых способов введения лекарственных препаратов, как в целях получения местного, так и системного действия. При ингаляции газообразных веществ ее и прекращение ведет к быстрому прекращению их действия. Не ингалируют раздражающие лекарственные препараты. Необходимо помнить о возможном действии ингалируемых лекарственных препаратов на окружающих лиц. Ввиду их быстрого поступления в сердце следует помнить о возможном кардиотоксическом действии.

Всасывание одних лекарственных препаратов может изменяться при одновременном парентеральном введении других. В анестезиологической практике комбинация местных анестетиков и сосудосуживающих препаратов позволяет продлевать время.

Для непосредственного действия на центральную нервную систему лекарственный препарат вводят в субарахноидальное пространство.

Нанесение на поверхность кожи или слизистых оболочек используется для получения локального эффекта, хотя в ряде случаев может наступать и действие. Получили распространение лекарственные формы, которые фиксируются на коже клейким веществом, что обеспечивает их медленное и длительное всасывание с обеспечением длительного действия. Для обеспечения переноса лекарственного препарата с поверхности кожи глубоко в ткани используют электрофорез.

Ингаляционно вводят лекарственные препараты в виде газообразных веществ, жидкостей и аэрозолей. В ингаляциях важен размер твердых частиц. Частицы размером более 60 мкм оседают на поверхности глотки и заглатываются в пищеварительный канал, размером около 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, размером 6 мкм – в респираторные бронхиолы, размером 2 мкм и менее – в альвеолы. Доза лекарственного препарата при ингаляционном пути в несколько раз меньше, чем при приеме внутрь. Клинический эффект также наступает значительно раньше.

1.3.3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ

После попадания в кровоток лекарственные препараты распределяются в организме, характер которого определяется его растворимостью в жирах, способностью связывания с белками плазмы крови, состоянием локального кровотока, особенно-

стями диффузии в ткани (пассивный и активный перенос), др. Максимальные концентрации формируются в местах активного кровоснабжения – мозге, сердце, щитовидной железе, печени, почках. Минимальные концентрации формируются в мышцах, оболочках, коже, жировой ткани.

Распределение лекарственного препарата в организме оценивается через объем распределения. Под последним понимают условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного препарата, обнаруживаемого в фармакотерапевтической концентрации в плазме крови. Обычно объем распределения приводится к массе тела – удельный объем распределения (л/кг). При удельном объеме распределения до 0,5 л/кг считают, что лекарственный препарат находится преимущественно в плазме крови и внеклеточной жидкости, от 0,5 л/кг до 1,0 л/кг – во всей жидкостной фазе и в маловаскуляризованных тканях, и более 1 л/кг – преимущественно в липидах, мышцах и других тканях.

Что касается возможности проникновения лекарственного препарата в мозг через гематоэнцефалический барьер, известны *следующие виды транспорта*:

- специальные носители, синтезируемые эндотелием, для глюкозы и аминокислот;
- специальные рецепторы для инсулина и трансферрина;
- через конформационное изменение белка с отщеплением связанного с ним лекарственного препарата и его переносом в спинномозговую жидкость.

Между эндотелиоцитами капилляров гипофиза, эпифиза, срединного возвышения, хориоидального сплетения и асца postrema существуют «поры», способные пропускать молекулы массой до 30 000 дальтон.

Следует помнить, что при заболеваниях мозга проницаемость гематоэнцефалического барьера может повышаться.

Сегодня существуют методы концентрирования лекарственного препарата в целевых местах благодаря векторной (направленной) доставке.

1.3.4. СВЯЗЫВАНИЕ И НАКАПЛИВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ

Большинство лекарственных препаратов обладает физико-химическим сродством к белкам плазмы крови и тканей, в результате чего их концентрации в тканях снижаются. Связанная с белком часть лекарственного препарата утрачивает специфическую активность. Образующийся комплекс может приобретать иммунные свойства с возможными побочными реакциями, особенно что касается лиц с нарушениями в системе иммунитета.

Доля связываемого лекарственного препарата с белками определяется их концентрацией в крови, а также связывающей способностью, которая может нарушаться при ряде заболеваний печени, почек и системы соединительной ткани.

Связывание лекарственного препарата происходит с альбуминами, меньше – с кислыми α 1-гликопротеидами, липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами).

Под **концентрацией лекарственного препарата** в плазме крови понимают сумму его свободной и связанной с белками фракций. Особенно важно учитывать связывание с белками плазмы крови, когда оно превышает 70–80 %.

Уменьшение связанной фракции лекарственного препарата на 10–20 % увеличивает свободную фракцию на 50–100 %, что исключительно важно в отношении препаратов с малой шириной терапевтического действия. Имеют значение не только доля фракции связывания, но и степень сродства (аффинитета) к белку.

Связывание лекарственного препарата с белками уменьшается:

- при заболеваниях печени, почек, сепсисе, ожогах, белковом голодании (падает синтез или растет потеря белка);
- при повышении в крови уровня билирубина, остаточного азота, жирных кислот или одновременном введении нескольких препаратов (одно лекарство вытесняет другое из связи с белком);
- у недоношенных, новорожденных и пожилых (онтогенетически обусловленный низкий уровень белка) лиц.

Есть лекарственные препараты, которые могут усиливать или ослабевать взаимодействие с белками других лекарственных препаратов. Так, отдельные лекарственные препараты могут связываться с белками крови на 90–98 %.

Все это влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, определяя, в конечном итоге, их терапевтическую эффективность и побочные реакции.

Подобными свойствами обладают не только сами лекарственные препараты, но и их метаболиты. Эти же изменения с лекарственными препаратами могут происходить и в тканях.

Связывание и накапливание лекарственного препарата помимо содержания и свойств белков плазмы и крови определяется их рН, развитием жировой ткани, др. факторами. Клиническое значение имеет как чрезмерное, так и крайне низкое связывание лекарственного препарата.

1.3.5. МЕТАБОЛИЗМ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Под **метаболизмом (биотрансформацией) лекарственных препаратов** понимают комплекс их превращений в организме, в результате которых образуются полярные водорастворимые вещества – метаболиты. В большинстве случаев метаболиты менее активны и менее токсичны исходных соединений. Но из правила есть исключения, когда метаболиты активнее исходных соединений.

Метаболизм лекарственных препаратов в организме определяется генетическими факторами, полом, возрастом, особенностями питания, заболеванием и его тяжестью, факторами внешней среды, а также путем поступления в организм.

При пероральном приеме лекарственный препарат, прежде всего, всасывается слизистой пищеварительного канала, и уже здесь начинает претерпевать метаболические изменения. Некоторые лекарственные препараты метаболизируются не только ферментами пищеварительного канала, но и кишечными бактериями.

Принимаемые внутрь лекарственные препараты из-за поступления в системный кровоток через печень делятся на два типа, соответственно, с высоким и низким печеночным клиренсом. Для первого типа характерна высокая степень экстракции гепатоцитами из крови, которая в значительной мере зависит от скорости внутрипеченочного кровотока. Печеночный клиренс лекарственных препаратов второго типа определяется не скоростью кровотока, но емкостью ферментативных систем печени и скоростью их связывания с белками печени. Печени принадлежит исключительное место в метаболизме лекарственных препаратов, поэтому всегда необходимо уделять исключительное внимание ее функциональному состоянию. При заболеваниях печени метаболизм лекарственных препаратов всегда нарушается, и обычно замедляется. При циррозе печени их биодоступность возрастает из-за развития портокавальных анастомозов и поступления части в системный кровоток, минуя печень. В таких случаях может увеличиваться их токсическое влияние на мозг.

Метаболизм лекарственного препарата при приеме внутрь до попадания в системный кровоток называют «эффектом первого прохождения». Чем меньше доза лекарственного препарата, тем большая часть его метаболизируется до попадания в системный кровоток, и наоборот. С некоторой дозы участвующие в метаболизме лекарственного препарата ферментативные системы насыщаются, а его биодоступность возрастает.

Различают *несинтетический* (окисление, восстановление, гидролиз) и *синтетический* типы и/или этапы реакций метаболизма. Несинтетический тип (этап I) делится на реакции, катализируемые микросомальными (эндоплазматического ретикулума) ферментами и немикросомальными ферментами. В основе синтетического (этап II) типа реакций лежит конъюгация лекарственных средств с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода) через гидроксильную, карбоксильную, аминную и эпоксидную функциональные группы. После завершения реакции молекула препарата становится более полярной и легче выводится из организма.

Микросомальному метаболизму подвергаются в первую очередь жирорастворимые лекарственные препараты, легко проникающие через мембраны клеток в эндоплазматический ретикулум, где они связываются с одним из цитохромов системы P446-P455, являющимися первичными компонентами окислительной ферментной системы. Скорость метаболизма определяется концентрацией цитохромов, соотноше-

нием их форм, сродством к субстрату, концентрацией цитохром-с-редуктазы и скоростью восстановления комплекса «лекарственный препарат – цитохром Р450». На нее влияет также конкурирование эндогенных и экзогенных субстратов. Дальнейшее окисление происходит под влиянием оксидазы и редуктазы при участии НАДФ и молекулярного кислорода. Оксидазы катализируют дезаминирование первичных и вторичных аминов, гидроксילирование боковых цепей и ароматических колец гетероциклических соединений, а также образование сульфоксидов и деалкилирования. Микросомальные ферменты контролируют также конъюгацию лекарственных препаратов с глюкуроновой кислотой. Этим путем из организма выводятся эстрогены, глюкокортикоиды, прогестерон, наркотические анальгетики, салицилаты, барбитураты, антибиотики, др.

Активность микросомальных ферментов разными веществами может активироваться и подавляться. Активность цитохромов падает под влиянием ксикаина, совкаина, бенкаина, индерала, вискена, эралдина, др., и возрастает под влиянием барбитуратов, фенилбутазона, кофеина, этанола, никотина, бутадиона, нейролептиков, амидопирина, хлорциклизина, димедрола, мепробамата, трициклических антидепрессантов, бензонала, хинина, кордиамина, др.

Немикросомальному метаболизму подвергается небольшое число лекарственных препаратов, как, например, ацетилсалициловая кислота и сульфаниламиды.

При несинтетическом типе метаболизма из некоторых ксенобиотиков могут образовываться активные реакционно-способные вещества, включая эпоксиды и азотсодержащие оксиды. Последние при недостаточности эпоксидгидраз и глутатионпероксидаз взаимодействуют со структурными и ферментными белками и повреждают их. Повреждение придает им свойства аутоантигенов и в результате запускаются аутоиммунные реакции с возможными канцерогенезом, мутагенезом, тератогенезом, др.

Что касается синтетического типа метаболизма с анаболической направленностью реакций и образованием конъюгатов с остатками различных кислот или других соединений, сульфатирование формируется к моменту рождения, метилирование – спустя месяц жизни, глюкуронидация – спустя два месяца, соединение с цистеином и глутатионом – через три месяца, и с глицином – спустя шесть месяцев. При этом недостаточность одного из путей образования парных соединений частично может компенсироваться другими.

1.3.6. МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ

Способность одних лекарственных препаратов нарушать метаболизм других важно учитывать в клинической практике.

У медали две стороны. Если не учитывать лекарственного взаимодействия, планируемый фармакотерапевтический эффект, возможно, не будет достигнут. Но ос-

лабление фармакодинамики одного препарата другим можно использовать на пользу. Так, дисульфирам блокирует разрушение ацетальдегида, накопление которого в крови страдающего от алкоголизма вызывает неприятные ощущения, благодаря чему используется в его лечении.

Угнетение метаболизма одного лекарственного препарата другим возможно также, когда в метаболизме обоих участвуют одни ферменты. Клиническое значение этого рода конкурентных взаимоотношений до конца не установлено.

1.3.7. ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Лекарственные препараты из организма выводятся естественными путями — через пищеварительную, моче выделительную, дыхательную системы, кожу, молочные, слезные железы.

В пищеварительной системе лекарственный препарат и его метаболиты секретируются пищеварительными железами, к которым следует отнести и всю слизистую пищеварительного канала, и далее выводятся с калом. Под влиянием пищеварительных ферментов и кишечной микрофлоры они подвергаются дальнейшим превращениям с реабсорбцией и поступлением в системный кровоток через печень — так называемая энтерогепатическая циркуляция. В этих процессах значение принадлежит как свойствам самого препарата и его метаболитов, так и обеспечивающих их органов и систем, прежде всего, печени. Именно поэтому при принятии решение на использование у пациента лекарственного средства важное внимание уделяют функциональному состоянию его печени.

В мочевыделительной системе лекарственные препараты выводятся с мочой за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Фильтрации подвергается часть препарата, находящаяся в свободном состоянии. Лекарственный препарат может секретироваться из капилляров и перитубулярной жидкости в просвет канальцев. Этот процесс может блокироваться с задержкой в крови препарата и его метаболитов. При прохождении через канальцы часть лекарственного вещества реабсорбируется и возвращается в кровь. Эти процессы нарушаются при почечной недостаточности, что необходимо учитывать как в назначении выводимых через мочевыделительную систему лекарственных препаратов, так и определении назначаемых доз. Слабые кислоты быстрее выводятся при щелочной и основания — щелочной реакции мочи.

В дыхательной системе лекарственные препараты выводятся как с альвеолярным воздухом, так и за счет механизма мукоцилиарного клиренса после секреции железистым эпителием трахеобронхиального дерева.

Кожа является одним из важных путей выведения для многих лекарственных препаратов и их метаболитов по разным механизмам, частично компенсирует другие пути при их нарушениях.

Выведение с грудным молоком необходимо учитывать в отношении опасности ребенку назначаемого матери лекарственного препарата. Так как данных о безопасности многих лекарственных препаратов для новорожденных нет, фармакотерапия у кормящих женщин должна быть крайне осторожной.

1.3.8. БИОДОСТУПНОСТЬ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Биодоступность лекарственного препарата определяется путем введения. При внутрисосудистом введении он весь попадает в кровеносную систему. При иных путях введения только часть его попадает в нее. Соответственно, клинический эффект зависит от того, сколько препарата попало в кровеносную систему.

Доля попадающего в кровеносную систему препарата при его введении в организм и называется биодоступностью. Очевидно, что при внутривенном введении она равна 100 %, при других – всегда ниже 100 %.

Биодоступность лекарственного препарата является функцией многих переменных, а не только пути введения. На нее, кроме пути введения, влияют индивидуальные особенности организма; состояние систем, обеспечивающих, в конечном итоге, его поступление к месту ожидаемого действия; а также сами его особенности, что касается лекарственной формы, ее состава, технологии производства, пр.

Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, являются индифферентными и не оказывают фармакологического действия, но могут влиять на его биодоступность. Такое же значение имеют характер и состав его покрытия.

В этой связи вводятся понятия абсолютной и относительной доступности лекарственного препарата. Абсолютная биодоступность есть величина, характеризующая долю поглощенного препарата при внесосудистом введении по отношению к его количеству после внутривенного введения препарата, и относительная – величина, определяющая относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого препарата по отношению к всасыванию препарата сравнения.

Относительная биодоступность лекарственного препарата имеет практическое значение, так как препараты разных производителей, содержащие одно и то же лекарственное вещество, существенно различаются как по своей эффективности, частоте и выраженности побочных эффектов.

Для сравнения препаратов разных производителей введено понятие биоэквивалентности (сходной биодоступности).

Биоэквивалентность есть величина, характеризующая соотношение эффективности различных лекарственных препаратов, содержащих одно вещество в одной фазе.

Лекарственные препараты называют биоэквивалентными тогда и только тогда, когда они обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови

и тканях организма. В оценке биоэквивалентных лекарственных препаратов ориентируются на максимумы их концентраций в крови, времена достижения максимальной концентрации и площади под кривыми изменения концентрации в крови.

Выделяют также химическую эквивалентность, под которой понимают совпадение у различных препаратов не только химической формулы лекарственных веществ, но и совпадение химической изометрии их молекул или, другими словами, пространственной конфигурации атомов в молекулах.

1.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА

Клиническая фармакодинамика изучает механизмы и клинические эффекты действия лекарственных препаратов в их взаимодействии.

1.4.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Клиническая оценка действия лекарственных препаратов является естественным атрибутом лечебно-диагностического процесса, и фактически осуществляется или должна осуществляться у каждого пациента. Нею определяется и контролируется весь лечебный процесс, а потому она выполняется в соответствии с общими принципами терапии.

Главные детерминанты клинической оценки действия лекарственных препаратов:

- качество и продолжительность жизни пациента;
- эффективность контроля функций, в которые осуществляется вмешательство;
- изменения в развитии и исходы патологического процесса или клинических синдромов, по поводу которых осуществляется вмешательство;
- побочные реакции и их степень.

В клинической оценке действия лекарственного препарата используется все возможное множество показателей, в совокупности характеризующих не только особенности течения патологического процесса у пациента и изменения его уровня здоровья в целом, но и отражающие его фармакодинамику. При этом в их число в обязательном порядке включаются объективные показатели, прямо связанные с фармакодинамикой лекарственного препарата.

1.4.2. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Действие большинства лекарственных препаратов реализуется на клеточном уровне. Оно состоит не в придании клеткам новых функций, что невозможно, но изменение скорости протекания связанных с их функциями метаболических путей и порождаемых ими физиологических реакций. Угнетение и активация функций клеток реализуется на тканевом, органном и организменном уровнях. Действие осуществляется через специфические рецепторы, ферменты, изменение свойств мембран и вещество клеток.

Специфические рецепторы представляют собой макромолекулы, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. Взаимодействие лекарственного препарата с рецептором обуславливает биохимические и физиологические изменения организма, которые и представляют собой суть его фармакодинамики.

Лекарственные препараты, активирующие рецепторы или повышающие их функциональную активность, называются агонистами, а подавляющие и понижающие – антагонистами. Различают конкурентный и неконкурентный антагонизм. В первом случае лекарственный препарат конкурирует с естественным регулятором (медиатором) за места связывания в специфических рецепторах.

Рецепторы классифицируют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам: холинэргические, адренергические, допаминэргические, серотониновые, опиоидные, др. Холинэргические, в свою очередь, классифицируют на М- и Н-холинэргические, Н-хинэргические – на H_1 - и H_2 -гистаминовые. Одни и те же рецепторы на разных уровнях иерархической организации нервной системы при взаимодействии с лекарственным препаратом оказывают разное действие, поэтому, например, выделяются ганглионарные Н-холинорецепторы и Н-холинорецепторы поперечнополосатой мускулатуры. Адренергические рецепторы, в свою очередь, классифицируют на α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -адренорецепторы.

Активность ферментов под действием одних лекарственных препаратов повышается и других – угнетается. Так, физостигмин и неостигмин подавляют активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, чем показывают эффекты, характерные возбуждению парасимпатического звена нервной системы. Ингибиторы моноаминоксидазы, подавляющие разрушение адреналина, повышают активность симпатической нервной системы.

Изменение физико-химических свойств мембран клеток приводит к изменению потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал, что проявляется изменениями их функционального состояния. Подобным образом действуют некоторые антиаритмические и противосудорожные лекарственные препараты, др.

Прямое действие на вещество клеток возможно на уровне их молекул или ионов. Примерами являются нейтрализация соляной кислоты антацидными лекарственными препаратами и связывание ионов свинца в клетках этилендиаминтетрауксусной кислотой.

1.4.3. ДОЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Фармакологическое действие лекарственных препаратов и его клинические эффекты являются функций многих переменных, наиболее важной среди которых выступает их разовая доза.

В конечном счете, дозой лекарственного препарата определяются, одинаково, эффективность лечения и его безопасность для пациента.

Передозировка лекарственного препарата чревата побочными реакциями, но у многих пациентов средние терапевтические дозы оказываются недостаточными для достижения необходимого клинического эффекта.

Индивидуальная чувствительность к лекарственному препарату определяется возрастом и полом пациента, массой его тела, скоростью метаболизма; состоянием кровообращения, особенностями и фазовым развитием патологического процесса, его осложнениями; пищеварительного тракта, печени, почек; лекарственной формой, составом и путем введения лекарственного препарата; другими используемыми пациентом лекарственными препаратами и их взаимодействием, др.

Клинический и, естественно, побочные эффекты связаны с накоплением (кумуляцией) лекарственного препарата в организме. В особенности это касается лекарственных препаратов с пролонгированным действием.

С повторными введениями лекарственного препарата его клинические и иные эффекты могут ослабевать и могут усиливаться, как в связи с особенностями фармакокинетики и реакциями организменных систем на него, изменениями чувствительности организма пациента к препарату, так в связи и с изменением его клинического состояния в целом. Наиболее типичным является ослабление со временем действия лекарственного препарата, получившее образное название «привыкания». Оно может быть обусловлено разными причинами, но наиболее частыми являются снижение всасывания, ускорение биотрансформации и выведения, равно как и снижение чувствительности рецепторов. Что касается противомикробных препаратов, привыкание является результатом развития устойчивости микроорганизмов. Во всех таких случаях доза лекарственного препарата увеличивается, но лучше его заменить другим препаратом.

При почечной недостаточности доза лекарственного препарата корректируется через расчет клиренса эндогенного креатинина, как гипотетического объема плазмы крови, полностью очищаемого от лекарственного препарата за единицу времени. В норме он составляет 80–120 мл/мин.

При введении постоянной поддерживающей дозы лекарственного препарата с одним интервалом дозирования его равновесная концентрация в плазме крови достигается примерно через $4-5 t_{1/2}$. Это означает, что после начала лечения пациента при продолжающихся жалобах на них следует реагировать через данное время либо увеличением дозы, либо присоединением другого лекарственного препарата, либо заменой другим лекарственным препаратом. Это же время требуется на исчезновение большинства побочных реакций.

Изложенное свидетельствует в пользу стратегии, когда доза лекарственного препарата в ведении пациента не является «застывшей», но изменяется в соответствии с изменениями уровня его здоровья.

Нельзя забывать о психофизическом и социальном портрете пациента, сложившейся общественной «ауре» вокруг лекарственного препарата. Формула Вотчала «спешите воспользоваться, пока не перестал действовать», как никакая другая, четко отражает роль социального в клинической эффективности нового лекарственного препарата.

1.4.4. ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Притом, что конкретные лекарственные препараты предназначены для лечения ограниченного числа состояний (заболеваний или синдромов), ни один из них не обладает абсолютной избирательностью и может помимо ожидаемого положительного действия оказывать нежелательные побочные реакции.

Чем выше избирательность действия лекарственного препарата, тем он лучше, и наоборот. Избирательность зависит от дозы лекарственного препарата и, начиная с некоторой величины, с ее повышением падает.

В избирательности и, значит, безопасности применения лекарственного препарата ориентируются на широту его терапевтического действия.

За меру широты терапевтического действия лекарственного препарата используется терапевтический индекс, который определяется как соотношение его концентраций в плазме крови, вызывающих нежелательные (побочные) эффекты и оказывающих терапевтическое действие. На практике за терапевтический индекс принимается отношение доз лекарственного препарата, при которых, соответственно, вызываются нежелательное и терапевтическое действие.

Один лекарственный препарат может иметь несколько терапевтических индексов соответственно оцениваемым и используемым его терапевтическим эффектам (клиническим назначениям).

Принимая во внимание существование в популяции лиц с повышенной чувствительностью к лекарственному препарату, для предупреждения его токсического действия необходимо не только учитывать особенности организма пациента, но и когда лекарственный препарат нельзя заменить другим, назначать его в возможно низких терапевтических дозах.

1.4.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОГЕНЕТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Индивидуальность реакций на один и тот же лекарственный препарат определяется генетическими факторами, детерминирующими конституцию, метаболические пути, иммунитет, физиологические и, даже, психические особенности человека.

Осознание генетической природы чувствительности организма к лекарственным препаратам послужило становлению и развитию целого направления клинической фармакологии – клинической фармакогенетики. Термин этот предложен Фогелем еще в 1959 г. Именно на клиническую фармакогенетику положены задачи разработки методов диагностики, лечения и профилактики неадекватных реакций организма на действие лекарственных препаратов, в том числе, что касается лекарственной безопасности.

Ключевая роль ферментов и ферментных систем в метаболических путях, генный контроль синтеза ферментов и метаболических путей, и, как следствие, детерминированные мутациями генов нарушения структуры и свойств ферментов и метаболических путей, объединяемых понятиями ферментопатий и нарушений обмена веществ, объясняют генетическую природу неадекватных реакций человека и на лекарственных препаратов.

В соответствии с генетически детерминированными особенностями ферментов, ферментных систем и метаболических путей в целом выделяют быстрый, промежуточный и медленный типы метаболизма лекарственных средств. Так, метаболизм ингибиторов протонной помпы (ИПП) определяется вариабельностью гена CYP2C19 – одного из основных окислителей изоформа цитохрома P450. Большинство европейцев – «быстрые метаболизаторы» (мутация в гене CYP2C19 отсутствует) и «промежуточные метаболизаторы» (мутация в одном аллеле гена CYP2C19). Меньшинство метаболизаторов – «медленные метаболизаторы» (мутация в обоих аллелях гена CYP2C19).

Медленные метаболизаторы от быстрых и промежуточных отличаются двукратно более высокими концентрацией и периодом полувыведения ИПП в крови. Отсюда вытекает более высокая вероятность неблагоприятных реакций лекарственных препаратов у медленных метаболизаторов, и этому фактору необходимо уделять первостепенное внимание.

Выделяемые ферментопатии и нарушения обмена веществ, частично представляемые ниже, в своем большинстве и представлены генетически детерминированными «медленными метаболизаторами».

Атипичная псевдохолинэстераза – наследуемое по рецессивному признаку детерминированное мутациями одного или нескольких генов изменение аминокислотного состава фермента со снижением его активности. У лиц с атипичной псевдохолинэстеразой на введение миорелаксанта сукцинилхолина может развиваться длительное апноэ, которое удастся купировать лишь вунтритивным введением свежей донорской крови с нормальной активностью фермента, либо же внутривенным введением растворов псевдохолинэстеразы псевдохолинэстеразы, выделенной из донорской крови.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы проявляется массивным разрушением эритроцитов с гемолитическими кризами после приема некоторых лекарственных препаратов, как противомаларийного препарата примахина, а также употребления в пищу некоторых продуктов (конские бобы, крыжовник, красна смородина).

Недостаточность ацетилтрансферазы, как один из генетических вариантов медленных метаболизаторов, проявляется плохой переносимостью препаратов гидразида изоникотиновой кислоты, используемых в лечении туберкулеза, а также, возможно, сульфадимезина, гидралазина и празозина.

Недостаточность каталазы передается по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в наиболее тяжелом случае (акаталазии) развитием рецидивирующих изъязвлений десен, альвеолярной гангреной, атрофией десен, выпадением зубов. В особо редких случаях гангрена распространяется на мягкие ткани и кости челюстей. Один из признаков недостаточности каталазы, не считая лабораторных данных, – отсутствие образования пузырьков кислорода при обработке раны раствором перекиси водорода с изменением цвета крови в коричнево-черный цвет. Лица с недостаточностью каталазы отличаются высокой чувствительностью к спиртным напиткам из-за уменьшения скорости окисления этилового спирта. Специфическое лечение отсутствует, в лечении воспалительных очагов используются противомикробные средства.

Врожденная метгемоглобинемия развивается при наследственной недостаточности метгемоглобинредуктазы и проявляется повышенной чувствительностью к токсическому действию метгемоглобинообразующих лекарственных препаратов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При развитии метгемоглобинемии внутривенно вводится метиленовый синий в дозе 1–2 мг/кг и назначаются препараты аскорбиновой кислоты в дозе 0,3 г.

Порфирии развиваются вследствие генетически детерминированного повышения активности синтетазы d-аминолевуленовой кислоты. Проявляются как увеличением активности последней в крови, так и усиленным выделением порфобилиногена с мочой. Провоцируются барбитуратами, сульфаниламидами, эстрогенами, гризеофульвином, некоторыми транквилизирующими и противосудорожными препаратами.

Наследственные негемолитические желтухи имеют следствием нарушения биотрансформации ряда лекарственных препаратов (кортизон, хлормицетин), не превращающихся в глюкурониды и кумулирующихся в организме, что на практике требует использования их в низких дозах. Фенобарбитал, зиксорин, др. через повышение активности глюкуронилтрансферазы используются в их лечении.

Беременность и лактация

В трети случаев плод реагирует на прием лекарственных препаратов беременной, то же касается новорожденных в период грудного вскармливания.

В период беременности результатом приема лекарственного препарата может быть токсическое действие, результат которого – выкидыши, смерть плода и новорожденного, недо- и переносимость, внутриутробная гипотрофия, пороки развития, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушения дыхания и кровообращения, неврологические расстройства, острая почечная недостаточность, нарушение функций щитовидной железы, надпочечников, опухолевые процессы, др.

Токсическое действие лекарственных препаратов четко связано с возрастом плода.

На первой неделе беременности наиболее часто наблюдается гибель зародыша и беременность прерывается. Конец первой недели, когда чувствительность зародыша к лекарственным препаратам особенно высока, получил название *первого критического периода*.

На протяжении трех-четырех месяцев после имплантации зародыша основным в эмбриогенезе является органогенез. В нем наиболее чувствительными являются третья-восьмая недели, названные *вторым критическим периодом*, когда лекарственные препараты могут оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие, соответственно, с формированием пороков развития и/или гибелью плода. Поражаются органы, которые находятся на этапе дифференциации. Разные препараты показывают разное (специфическое) тератогенное действие.

В оставшийся промежуток времени, вплоть до рождения плода, начинается плодный, или фетальный, период развития, продолжающийся до 40 недель. В нем обычно не наблюдается эмбриотоксического и тератогенного действия, за исключением аномалий развития половых органов у плодов женского пола под влиянием препаратов андрогенного действия. Восемнадцатая-двадцатая недели, когда происходит интенсивное развитие мозга, гемопоэза и эндокриногенеза, получила название *третьего критического периода*.

Необходимо учитывать, что при определенных условиях любой лекарственный препарат может оказать тератогенное или другое вредное действие на плод, и поэтому принятие решения на его назначение у беременной должны быть четко обосновано.

Категории лекарственных препаратов по степени тератогенности (США)

А – с невыявленным тератогенным действием в клинике и эксперименте (риск тератогенного действия никогда ни для какого лекарственного препарата не исключается),

В – с отсутствовавшей тератогенностью в эксперименте, клинические данные в отношении тератогенности отсутствуют,

С – оказывающие неблагоприятное действие на плод в эксперименте, адекватные клинические данные отсутствуют,

Д – оказывающие тератогенное действие, но необходимость назначения превышает потенциальный риск поражения плода, используются по жизненным показаниям, женщина информируется о возможных последствиях для плода,

Х – с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике, при беременности противопоказаны.

Пожилкой и старческий возраст

В пожилом и старческом возрасте происходит инволюция организма, замедляются метаболические пути, нарушаются функции всех без исключения органов и систем, в первую очередь, сердечной нервной, мочевыделительной, пищеварительной, др., накапливаются болезни, понижается общий уровень здоровья, резко возрастает риск фатальных нарушений. Как следствие, замедляется метаболизм лекарственных препаратов, повышается их кумуляция и возрастает риск побочных реакций.

Из-за секреторных нарушений и при сердечной недостаточности снижается биодоступность пероральных лекарственных препаратов. Важное место принадлежит

связанным с возрастом изменениям (замедление) процессов биотрансформации лекарственных препаратов в печени, и, как следствие, их метаболизм может не просто быть замедленным, но и извращаться с повышением риска побочных реакций.

Так возникают проблемы как недопоступления, так и передозировки лекарственных препаратов с вытекающими последствиями.

Все это означает настоятельную необходимость индивидуализации терапии у лиц старческого возраста, что касается подбора лекарственных препаратов, их дозировок, частоты приема, схем назначения и т.д.

1.4.6. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные препараты взаимодействуют на уровне рецепторов или медиаторов, при этом их биодоступность не изменяется. Эти взаимодействия называют фармакодинамическими.

Конкуренция за специфические рецепторы

Конкурировать могут агонисты и антагонисты. Результаты конкуренции могут быть как положительными, так и отрицательными. Конкуренция блокаторов со стимуляторами холинергических рецепторов используется при передозировке стимуляторов или отравлении ими, и наоборот. Конкуренция же у пациента с глаукомой опасна для пациента, если только ему будут назначены на фоне стимуляторов блокаторы холинергических рецепторов. С конкуренцией всегда связано снижение фармакодинамического и фармакотерапевтического эффектов лекарственных препаратов, недоучет которых имеет своим следствием недостижение клинического результата.

Изменение чувствительности (сенсбилизация) рецепторов

Этот механизм до конца не ясен. Повышение чувствительности миокарда к адреналину во время циклопропанового или фторотанового наркоза приводит к нарушениям ритма сердца. Истощение запасов калия под влиянием диуретиков повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам.

Конкуренция за медиаторы

Те же результаты могут быть получены не из-за конкуренции за специфические рецепторы, но в силу влияния на одни медиаторы проведения возбуждения. Эффективность таких препаратов существенно изменяется при одновременном приеме лекарственных веществ, оказывающих действие на одни медиаторы.

Физиологическое взаимодействие

Лекарственные препараты через влияние на состояние различных органов и систем, или через влияние на различные механизмы могут усиливать и ослабевать действие друг друга. Так, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы альдостерона, мочегонные препараты позволяют повысить эффективности терапии сердечной недостаточности.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных препаратов на этапе элиминации

Так как большинство лекарственных препаратов слабые электролиты, растворимость которых зависит от степени ионизации, определяемой рН мочи, которую можно изменять, например, через прием бикарбоната натрия (ощелачивание) или аскорбиновой кислоты (закисление), возможно влияние на их элиминацию с мочей.

Другие лекарственные препараты, такие как органические кислоты, попадают из крови в мочу через канальцевый эпителий путем активного транспорта, и этим процессом можно также управлять через использование других лекарственных препаратов с тем же (конкурентным) путем элиминации.

Взаимодействие лекарственных препаратов при выведении из организма может приводить к побочным реакциям. Например, фенилбутазон, через подавление выведения оксиацетогексамидина вызывает гипогликемию. Хлорид аммония снижает рН мочи у принимающих сульфадиазин. Образующийся ацетилсульфадиазин осаждается в кислой среде и приводит к поражению почек.

Алкоголь

Алкоголь существенным образом влияет на метаболизм и фармакодинамику лекарственных препаратов, ускоряя процессы биотрансформации и элиминации одних и замедляя других. Одни препараты потенцируют действие алкоголя, другие ослабляют его.

У лиц, страдающих алкоголизмом развиваются серьезные структурные нарушения со стороны печени и других органов, принимающих участие в биотрансформации лекарственных препаратов, в связи с чем побочные реакции могут развиваться при их назначении в обычных фармакотерапевтических дозах.

Курение

У хронических курильщиков развивается хроническое обструктивное заболевание легких, развиваются серьезные нарушения со стороны артериальных сосудов, прогрессирует атеросклероз, чем создаются условия нарушению биотрансформации лекарственных препаратов.

1.5. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В терапии имеет значение абсолютно все, сам пациент в целостности его психических и соматических структур, их изменениях в соответствии с заболеванием, социальная среда, и, не менее важное, взаимодействие врача с пациентом.

Приступая к лечению, врач должен оценить, насколько болезнь у его пациента по времени, тяжести его течения, организации системных и местных патологических, саногенетических механизмов отвечает благоприятному варианту и насколько отличается от него, чтобы принять затем правильные решения на объем, качество и последовательность терапевтических вмешательств.

Все же терапевтические мероприятия каждый раз должны соотноситься с состоянием пациента, его изменениями, степенью неоптимальности и/или оптимальности в течении болезни.

Основные принципы, на которых должна основываться терапия, хорошо известны. Они используются если не всегда с полным осознанием, что вообще невозможно, то, по крайней мере, интуитивно.

В первую очередь врач должен доверять пациенту, природе человека, неисчерпаемости его жизненной энергии, исключительной целесообразности саногенетических механизмов болезни.

Эволюция человека есть еще и разработка с генетическим закреплением механизмов противостояния болезненным факторам, механизмов выведения организма из больного в здоровое состояние. Земские врачи говорили, что врач должен провести больного через болезнь. Не лечить, а именно провести. В этом суть познания природы болезней и философии их лечения.

Прежде чем приступить к лечению, врач должен осознать болезнь у пациента, внутренние силы этой болезни, разобраться, где движущие силы выздоровления.

Болезнь едина в зеркале патологических и саногенетических механизмов. Будучи внутренними проявлениями болезни, ее признаки, если они отвечают ей в пространственно-временных координатах (по интенсивности изменений и времени их наступления), точнее соответствуют норме развития болезни (наиболее оптимальное выздоровление при острой болезни, наиболее оптимальный выход в ремиссию при хронической болезни), настолько же саногенетичны, насколько и патогенетичны.

Увидеть признаки болезни еще не означает, что нужно тотчас же воздействовать на них. Здесь должны работать и душа, и рассудительность врача.

Любая болезнь имеет фазовое течение. Соответственно этому существуют свои, строго индивидуализированные и не до конца доступные еще пониманию нормы его развития, приводящие к в случае острых болезней к выздоровлению, а хронических – рецидиву с минимальными структурно-функциональными последствиями.

Цель врача – обеспечение не скорейшего выздоровления пациента или скорейшей ремиссии болезни, а наименьшие для его состояния здоровья последствия переносимой им болезни, как можно меньшая плата за болезнь.

1.5.1. ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Различают этиотропную, патогенетическую, симптоматическую или синдромную, заместительную и профилактическую терапию.

Этиотропная терапия направлена на устранение, если возможно, или снижение влияния причины, патогенетическая – на оптимизацию механизмов, синдромная – на соответствующее изменение клинических синдромов болезни, и заместительная – на замещение или восполнение синтезируемых организмом больного в недостаточном объеме жизненно важных факторов.

Профилактическая терапия направлена на предупреждение болезней. Примерами средств этой терапии являются некоторые противовирусные и дезинфицирующие препараты, вакцины, сыворотки, др.

1.5.2. ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Современная лекарственная терапия построена на принципах доказательной медицины, когда в ведении пациента приоритет отдается лекарственным средствам с доказанной эффективностью в рандомизированных многоцентровых контролируемых испытаниях с достаточной продолжительностью.

Этими же или подобными им исследованиями обычно доказываются и рекомендуемые дозы и схемы использования лекарственных препаратов.

Рекомендации по медикаментозной терапии формируются специальными комиссиями международных и национальных профессиональных обществ, представленными видными специалистами в соответствующих областях терапии.

Эти принципы имплементируются путем издания методических документов, получивших название *guidelines* (руководящие принципы). На европейском континенте эти документы создаются европейскими обществами. На их базе национальные общества или ассоциации готовят национальные рекомендации.

Современные рекомендации являются не директивным, но именно рекомендательным документом. Они представляют врачу в обобщенном виде самые последние достижения в диагностике и терапии болезни, но право выбора стратегии и тактики ведения пациента полностью остается за врачом коллегиально с самим пациентом.

Причин тому много, и самая важная среди них, которая сегодня существенным образом трансформирует саму доказательную медицину, состоит в осознании врачебным сословием как исключительной индивидуальности каждого пациента, так и протекания любой болезни или клинического синдрома у него на уровне всего организма, от тонких местных реакций до осознания изменений в собственном «Я».

В соответствии с принципами доказательной медицины все используемые в ведении пациента лекарственные средства условно классифицируются на **три основных категории**:

- *основные*, с доказанной эффективностью и рекомендуемые в лечении данной болезни (уровень доказательности А);
- *дополнительные*, с показанной эффективностью и (или) безопасностью в отдельных крупных исследованиях, требующей уточнения (уровень доказательности В);
- *вспомогательные*, эффективность которых при данной болезни не доказана, и они используются только по определенным клиническим ситуациям (уровень доказательности С).

1.5.3. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ТЕРАПИИ

Врач лечит не болезнь, а тем более не клинический синдром, но самого пациента.

Цель лечения всегда одна и определяется как достижение наилучшего клинического результата с максимально возможным повышением качества и удлинением продолжительности жизни пациента.

Лечение преследует задачи:

- профилактику прогрессирования и возможное обратное развитие болезни;
- устранение или облегчение проявлений (симптомов) болезни;
- замедление структурных (функциональных и морфологических) изменений в заинтересованных системах;
- понижение функционального класса нарушений вовлеченных в болезнь органов и систем;
- стабилизация острых эпизодов декомпенсации;
- улучшение клинического отклика;
- снижение числа госпитализаций, заболеваемости и смертности;
- повышение качества жизни пациента;
- увеличение физической активности пациента;
- улучшение прогноза с продлением жизни пациента;
- уменьшение финансовых потерь на лечение за счет снижения потребности в госпитализациях и комплайнсной рациональной фармакотерапии.

1.5.4. ПОДХОД К ПАЦИЕНТУ

- Сотрудничество с пациентом.
- Сотрудничество со службами и специалистами (социальный сервис, кардиолог, диетолог, психолог, физиотерапевт, фармацевт, гериатрист, медицинская сестра).

- Образование пациента и семьи.
- Диета.
- Стиль жизни.
- Наблюдение медицинской сестры (не реже 2 раз по 30 мин.).
- Ведение на дому.
- Амбулаторное ведение (outpatient clinic).
- Оптимизация расходов на лечение – cost effective treatment.

1.5.5. СОТРУДНИЧЕСТВО С ПАЦИЕНТОМ И МИКРООКРУЖЕНИЕМ

Достижение цели и задач лечения невозможно при неустановленном или недостаточном контакте со всем микроокружением, создания вокруг пациента доброжелательной конструктивной ауры.

Необходимо, чтобы врач всесторонне обсуждал с пациентом при каждом визите состояние и изменения в состоянии его здоровья; совместно с пациентом планировал вмешательства, вплоть до выбора конкретных лекарственных препаратов и схем их назначения с учетом всего комплекса фармакотерапевтических, экономических и иных факторов, включая хирургические методы лечения.

В лечебный процесс вовлекается все микроокружение, иначе рекомендации могут оказаться простым добрым пожеланием. Так, в семье могут продолжать готовить продукты с избыточным содержанием соли.

Следует оказывать помощь пациенту и его микроокружению в доступе к информации по особенностям его состояния и существующим на настоящем этапе развития клиники подходам и методам лечения болезни. Желательно предоставлять пациенту обучающий материал.

Важно оказывать содействие пациенту в выборе режима физических нагрузок, организовывать его физическую активность, осуществлять психологическое консультирование, проводить совместно с другими специалистами школы.

Важными являются консультирование по правам пациента на получение медико-социальной помощи, включая выплату пенсий, пособий и льгот, получение различных видов помощи, правовая помощь.

Нуждающимся должно быть обеспечено социальное обслуживание на дому, трудовое обучение и трудовая занятость, помощь в реадaptации в семье и обществе с адекватными стереотипами поведения.

Пациент является собственником своего здоровья, как бы оно не оценивалось и какие бы перспективы его изменений не были. Он равноправный партнер в лечебном процессе и рассчитывает не на директивные указания, но коллегиальное принятие решений с врачом по каждому своему шагу.

Успех в значительной мере определяется приверженностью пациента к лечению, и она не создается директивными методами.

1.5.6. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лекарственные препараты не должны назначаться раз и навсегда по одной схеме. Терапия должна соответствовать развитию болезни, и по мере того, как она эволюционирует в сторону выздоровления, ремиссии или, на худой конец, приводится к определенному уровню некоторых физиологических функций (при декомпенсации), объем ее должен уменьшаться, причем более с опережением.

Организму достаточно помочь в трудную минуту, дать ему передышку, чтобы он мог разобраться в своем состоянии, и только затем может быть принято единственно правильное решение, способствующее достижению целей лечения.

Осуществляя терапию, ожидая и получая определенные результаты, мы подчас не осознаем, что не редко она влияния на организм больного особого и не оказывает. Болезнь часто самоорганизовалась, и мы всего лишь свидетели ее правильного развития за счет внутренних организменных систем регуляции.

Трудная проблема терапии в полипрагмазии. Есть желание, проводя лечебные мероприятия, предусмотреть вмешательства во все возможные проявления болезни и, более того, подменить целительное слово врача препаратами с психотерапевтическим механизмом действия. Нет нужды обсуждать этот вопрос обстоятельно.

Каждый врач знает о побочном действии лекарственных средств, однако мало кому известно об их взаимодействии друг с другом в человеческом организме, особенно больном.

Встречались случаи, когда в результате полипрагмазии заболевание не только не подвергалось обратному развитию, но к нему присоединялись осложнения в связи с применением лекарственных средств. Вынужденная полная отмена последних приводила не только к устранению этих осложнений, но и к общему улучшению состояния здоровья больного и даже его выздоровлению.

Врач должен ограничиваться как можно меньшим количеством лекарственных препаратов, а если есть необходимость в назначении нескольких из них, делать это своевременно, и по достижении результата отменять те, в которых уже нет надобности. Клиническая фармакология обладает достаточно широким набором различных групп лекарственных средств. Из возможных сочетаний можно отобрать комбинации, когда ожидаемый спектр медикаментозного влияния на заболевание, точнее, на организм больного, может быть, достигнут при использовании минимального количества лекарственных препаратов.

При лечении больного не то что не обязательно, но неправильно воздействовать на все проявления болезни. Нужно помочь организму больного в самооздоровлении.

Лекарства должны оказывать свое действие не только в условиях покоя, но и при нагрузке, в том числе связанной с образом жизни больного. Необходимо подбирать не только суточную дозу препарата, но и интервалы его введения, так как особенности

его фармакокинетики различны для разных больных и могут сильно нарушаться при патологических состояниях, и, кроме того, никто не отменял хронобиологии.

Непреложным требованием является целенаправленное полноценное лечение основной болезни. Поэтому, выбирая конкретный препарат или комбинацию препаратов, необходимо стремиться к тому, чтобы их побочные действия оказывали корректирующее влияние на другую симптоматику основной болезни.

Естественно оценивать физиологические особенности организма больного, прежде всего детей, лиц пожилого и старческого возраста, женщин в период беременности.

1.5.7. АКЦЕНТЫ НА КОМБИНИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Одно из важных правил медикаментозной терапии – использование лекарственных комбинаций.

Монотерапия ограничивается ранними неосложненными формами болезней.

В остальных случаях часто приходится прибегать к комбинированной терапии с учетом показаний и противопоказаний для рекомендованных в этих целях лекарственных препаратов в точном соответствии с состоянием здоровья пациента и целями лечения.

По мере утяжеления болезни число включаемых в комбинированную терапию лекарственных препаратов возрастает от двух до пяти и более.

Комбинированная лекарственная терапия подразумевает комбинирование лекарственных средств не только из разных фармацевтических групп, но и одной фармацевтической группы тоже. Так, у пациента с рефрактерными отеками часто приходится сочетать петлевой диуретик с тиазидным и даже один петлевой диуретик с другим. Задача уменьшения числа используемых лекарственных препаратов решается применением фиксированных лекарственных комбинаций.

1.5.8. ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ЗЕРКАЛЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ УНИКАЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Фармакотерапия – основной метод клиники внутренних болезней. Через клинические исследования во врачебную практику вводятся новые лекарственные препараты, включающиеся в последующем в стандарты фармакотерапии.

Стандартны регламентируются международными и национальными профессиональными врачебными ассоциациями, некоторые вводятся приказами Министерства здравоохранения.

Этими нормативными документами определяются группы лекарственных препаратов, соответственно, первого и нижеследующих уровней, рекомендуемые в фармакотерапии конкретных патологических состояний.

Получается, при обширном списке потенциально возможных групп лекарственных препаратов деятельность врача лимитируется их ограниченным числом.

С другой стороны, на врача осуществляется мощный прессинг фармацевтических компаний, и список лекарственных групп суживается до небольших наборов лекарственных препаратов.

Механизмов этого прессинга много, и они настолько серьезные, что частично реализуются даже на уровне нормативных документов.

Указанные механизмы, если даже уровень образования врача и несовершенство постоянного медицинского образования не брать в счет, накладывают серьезные ограничения на возможности выбора конкретных препаратов в ведении больных.

С другой стороны, человек отличается генетической уникальностью. Разных людей объединяет только отношение к роду человеческому. Эта генетическая уникальность с позиций поднимаемого вопроса отражается в их индивидуальной реакции на одно и то же лекарственное средство, как в отношении фармакотерапевтического эффекта, так и побочных реакций и осложнений.

В качестве примера можно привести ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ). ИАПФ много. Все они отличаются по химической структуре, а значит, фармакокинетике и фармакодинамике тоже, по-разному переносятся больными. Для примера, вероятность возникновения кашля при лечении разными ИАПФ варьирует от 2 % до 12 %.

Генетическая уникальность человека реальное явление, которое должно учитываться. Она, однако, является и одной из составляющей лекарственной безопасности, что мы обсудим ниже.

1.6. ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Лекарственная безопасность – одно из наиболее важных условий оптимального ведения соматических больных. Эту тему не обойти, так как не существует лекарственных препаратов, свободных от неблагоприятных эффектов. Их список в точности соответствует списку фармакопей.

Частота неблагоприятных эффектов лекарственных средств в амбулаторной практике достигает 2–3 % и в стационарной – 10–15 %.

Под *лекарственной безопасностью* (лекарственным мониторингом, фармакологическим надзором) понимают мультидисциплинарное (по разным направлениям медицины и фармации) непрерывное отслеживание, распознавание и реагирование на потенциальную или реальную проблему, возникающую в ответ на применение лекарственных препаратов. Безопасность есть сравнительная характеристика эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью человека лекарственных препаратов.

Термин *побочного эффекта* лекарственного препарата в настоящее время редко используется в контексте лекарственной безопасности. Он не отождествляется с терминами «неблагоприятный эффект», «неблагоприятная лекарственная реакция», так как имеет неоднозначную трактовку (может быть как отрицательным, так и положительным для конкретного пациента).

Неблагоприятный эффект лекарственного препарата определяется как любой случай появления непредвиденного симптома, синдрома (клинического и/или лабораторного), заболевания, возникших в медицинской практике у пациента при его назначении. Доказанная причинно-следственная связь неблагоприятного эффекта с проводимым лечением или клиническим испытанием не обязательна. Это может быть любой побочный и неумышленный признак. Например, абнормальные лабораторные данные, синдром и даже заболевание, по времени ассоциируемые с использованием лекарственного препарата.

Выделяют *возможный* и *неожиданный неблагоприятные эффекты* лекарственного препарата.

Возможный или ожидаемый неблагоприятный эффект – реакция, природа и тяжесть которой известны и внесены в прилагаемую к лекарственному средству инструкцию по применению, а в случае проходящих доклиническое испытание фармакологических средств – в специальный фармакологический документ, брошюру исследователя. Неожиданный неблагоприятный эффект – реакция, природа и тяжесть которой не внесены в прилагаемую к лекарственному препарату инструкцию по применению, а в случае проходящих доклиническое испытание фармакологических средств – в брошюру исследователя.

Создание лекарственного препарата, лишённого неблагоприятных эффектов, является желаемой, но невыполнимой задачей, и в выборе того или иного из них врач

должен, прежде всего, ориентироваться на его безопасность, определяемую по соотношению пользы и риска от применения у конкретного пациента. Соответствующую информацию можно почерпнуть непосредственно из документов Центра международного мониторинга лекарственных препаратов и национальных Центров по контролю лекарственной безопасности, на сайтах, например, таких: www.fda.gov, www.drugsafety.com, www.safety.com и др.

Дополнительно в выборе безопасных лекарственных препаратов врач может руководствоваться международными (национальными) стандартами лечения соматических болезней и синдромов, базирующихся на результатах клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины.

По существующим международным стандартам, обеспечение безопасности лекарственного препарата есть процесс, начинающийся с момента его разработки, синтеза, лабораторных и клинических испытаний и продолжающийся (в случае получения допуска) непрерывным мониторингом в течение всего периода нахождения на фармацевтическом рынке. В нем участвуют не только компания-производитель, соответствующие контролирующие государственные и международные структуры, но и научно-исследовательские институты, клиники, проводящие испытания, а также практикующие врачи.

Выделяют два вида неблагоприятных эффектов:

- на фармакологическое средство с неустановленным терапевтическим диапазоном доз, проходящее доклиническое испытание как новый продукт или с целью расширения показаний к использованию, – все непрогнозируемые вредные для организма пациента реакции, возникающие в ответ на его прием в любой дозировке. Доказанная связь между приемом лекарственного средства и неблагоприятной реакцией не обязательна;
- на фармакологическое средство, разрешенное для клинического применения, – собственно лекарственные препараты – любая непрогнозируемая вредная для организма пациента реакция в ответ на применение в дозах, предназначенных для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или же для изменения физиологических функций пациента.

В качестве главного критерия, определяющего как допуск лекарственного препарата на фармацевтический рынок, так и его успешное практическое применение, выступает показатель риск/польза. Показатель определяется как соотношение риска ухудшения здоровья пациента к ожидаемому положительному эффекту от применения лекарственного препарата.

Выделяют также целевой (оптимальный) показатель риск/польза лекарственного препарата. Он представляет собой соотношение, при котором минимальный риск ухудшения здоровья пациента сочетается с максимальной пользой от его применения. Есть и другое определение, а именно, – минимальный риск лекарственного препарата, при котором угроза здоровью пациента при его применении приближается к той, ко-

торая существует в повседневной жизни при проведении рутинных физикальных и психологических исследований и тестов.

Редкие неблагоприятные эффекты лекарственных препаратов могут устанавливаться через годы, как, например, апластическая анемия после лечения левомецетином.

Элементами портрета неблагоприятного эффекта лекарственного средства являются компоненты его описания, а именно: диагноз (признаки/симптомы, если диагноз еще не установлен), дата начала, возможная связь с изучаемым лекарством, причина, тяжесть, дата окончания и исход (полное возвращение к исходному состоянию, продолжение, частичное возвращение с последствиями (осложнениями), фатальный). Важная формула – каждый неблагоприятный эффект требует полного исчерпывающего описания.

Выделяют четыре основных типа неблагоприятных эффектов лекарственных препаратов:

- Тип «А» – дополнительные, но обусловленные фармакологически ожидаемой активностью лекарственного препарата, реакции, потенциально определяемые на любом из доклинических этапов его изучения. Их основные свойства – зависимость от дозы, ординарность, низкие заболеваемость и смертность.
- Тип «В» – странные, непредсказуемые и достаточно редкие (ежегодная частота встречаемости – менее чем 1:1000) реакции, обусловленные преимущественно гиперреактивностью организма, в том числе и генетически детерминированной. Как правило, они дозозависимые, но характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью.
- Тип «С» – в основе которых лежат эффекты лекарственного препарата на фоне его длительного использования.
- Тип «D» – редкие, отсроченные во времени реакции организма на имевший место в прошлом прием лекарственного препарата.

Наибольшие сложности возникают в верификации реакций трех последних типов реакций. Для обнаружения реакций типа «В» необходимы популяционные исследования, охватывающие миллионы пациентов. Определение реакций «С» и «D» типов затрудняется отсутствием единой методологии исследования, ошибками, возникающими при обнаружении и описании (трактовке) реакции. Наличие у части пациентов фоновых (сопутствующих) заболеваний также способствует снижению вероятности их определения.

Выделяют три степени тяжести неблагоприятных эффектов лекарственных препаратов:

- мягкая – преходящий неблагоприятный эффект, легко переносимый субъектом;
- умеренная – неблагоприятный эффект вызывает у субъекта дискомфорт и нарушает его обычную активность;

- тяжелая – неблагоприятный эффект обуславливает значительные нарушения обычной активности у субъекта.

Многообразие неблагоприятных эффектов лекарственных препаратов классифицируют на несколько групп.

Наиболее важными являются:

- многосистемные (А. Лихорадка);
- эндокринные (А. Нарушения функции щитовидной железы);
- обменные (А. Гипонатриемия, Б. Гиперкалиемия);
- кожные (А. Эксфолиативный дерматит);
- кровяные (А. Панцитопения (апластическая анемия);
- сердечно-сосудистые (А. Обострение стенокардии);
- дыхательные (А. Гиперемия и отек слизистой оболочки носа);
- желудочно-кишечные (А. Изменение цвета зубов);
- почечные (А. Нефротический синдром);
- генитальные, в т.ч. эндокринные (А. Рак влагалища);
- неврологические (А. Невропатия (поражение периферических нервов));
- глазные (А. Помутнение роговицы);
- ЛОР (Л. Вестибулярные расстройства);
- скелетно-мышечные (А. Миопатия или миалгия);
- психические (А. Шизотипические или параноидные реакции, В. Гипоманиакальное состояние, маниакальный синдром, реакции психомоторного возбуждения).

Под серьезным неблагоприятным эффектом лекарственного препарата понимают любой случай его применения независимо от его дозировки, *повлекший за собой одно из последствий:*

- смерть пациента;
- развитие жизненно опасной ситуации;
- экстренную госпитализацию или увеличение сроков стационарного лечения;
- стойкую или значительную утрату трудоспособности и/или дееспособности;
- появление врожденной аномалии (дефекта) у потомства.

Замена термина «серьезный» на «тяжелый» нецелесообразна из-за различий в смысловой нагрузке. «Серьезный» означает значимый по последствиям для организма, а «тяжелый» является критерием выраженности, но не значимости чего-либо.

Примерами серьезных неблагоприятных эффектов лекарственных препаратов являются агранулоцитоз, анафилактический шок, апластическая анемия аритмия типа пируэт, желудочковая фибрилляция, злокачественная артериальная гипертензия, легочная гипертензия, некроз печени, острая дыхательная недостаточность, острая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, подтвержденная или предполагаемая передача инфекционного агента исследуемым продуктом, подтвержденный или предполагаемый эндотокси-

ческий шок, синдром Стивена-Джонсона (злокачественный вариант экссудативной эритемы), судорожные припадки, токсический эпидермальный некролиз и фиброз легких.

Выделяют шесть патогенетических типов побочных реакций лекарственных препаратов:

- обусловленные фармакологическими свойствами;
- обусловленные передозировкой;
- обусловленные нарушениями иммунобиологических свойств организма;
- обусловленные аллергическими (иммунобиологическими) реакциями;
- идиосинкразия;
- лекарственная зависимость.

Обусловленные фармакологическими свойствами лекарственных препаратов побочные реакции ожидаемы в силу их системного действия. Они приводятся в инструкциях, и должны учитываться в терапии. Так, диплопия и сухость во рту следуют за назначением трициклических антидепрессантов, тахикардия – за назначением β -адреностимуляторов. При правильном планировании терапии эти побочные реакции могут дать положительный клинический эффект. Например, если у пациента с тахикардией от β -стимулятора лучше отказаться, у пациента с брадикардией последний может улучшить его общее состояние.

Обусловленные передозировкой лекарственных препаратов или токсические наиболее вероятны при ограниченной широте их терапевтического действия или, что одно и то же, ограниченном терапевтическом индексе – разнице в дозах терапевтического и токсического действия. О вероятности токсического действия необходимо помнить при назначении большинства антибиотиков, цитостатиков, препаратов других групп. Она возрастает при комбинировании лекарственных препаратов, и в этом отношении всегда необходимо проявлять настороженность. Токсическое действие часто имеет топический характер и по возможному поражаемому органу называется как гепато-, нефро-, ото- и т.д. токсичность. В некоторых случаях токсичности избежать не удастся, как например, при лечении цитостатиками.

Обусловленные нарушениями иммунобиологических свойств организма клинически проявляются развитием разнообразных инфекций, бактериальных, вирусных, грибковых. В их механизмах как непосредственное влияние лекарственного препарата на системы иммунитета, так и опосредованное через нарушение естественной микрофлоры организма, наиболее часто, со стороны пищеварительного канала при пероральном лечении противомикробными препаратами.

Обусловленные аллергическими реакциями связаны с индивидуальными генетически детерминированными особенностями организма и развиваются на лекарственные препараты с антигенными свойствами или приобретающими антигенные свойства в средах организма по механизму формирования реакции антиген-антитело.

Даже лекарственные препараты со слабыми антигенными свойствами могут вызывать аллергические реакции по равным механизмам: как гаптены через связывание с белками и приобретение антигенных свойств, через изменения свойств белков отдельных тканей и придание им антигенных свойств и через стимуляцию продукции антител, перекрестно реагирующих с собственными белками.

Выделяют реакции гиперчувствительности немедленного типа, цитотоксические и цитолитические реакции, и реакции гиперчувствительности замедленного типа. Первые связаны с синтезом и освобождением IgE-антител, а также дегрануляцией тучных клеток с освобождением медиаторов воспаления и проявляются анафилактическим шоком, крапивницей, бронхоспазмом, конъюнктивитом, кожной сыпью. Цитотоксические и цитолитические реакции связаны с образованием IgG и IgM антител и реакцией комплимента, и проявляются гемолитической анемией, агранулоцитозом и тромбоцитопенией. Реакции гиперчувствительности замедленного типа связаны с образованием IgG- иммунных комплексов и нарушениями клеточного иммунитета, и проявляются артритом, лимфаденопатией, нефритом, васкулитом, развитием волчаночного синдрома.

Идиосинкразия и неблагоприятные эффекты лекарственных препаратов.

Под идиосинкразией понимают генетически обусловленную резко повышенную чувствительность человека к лекарственному препарату с необычайно сильными и/или продолжительными побочными реакциями. В ее основе лежат наследственно обусловленные дефекты ферментных систем и метаболических путей.

Примерами является идиосинкразия на лечение сульфаниламидами пациента с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с развитием гемолитической анемии, на лечение нитратами пациента с дефицитом метгемоглобинредуктазы с развитием метгемоглобинемии, на лечение аллопуринолом пациента с дефицитом гипоксантингуанин-фосфорибосил-транс-феразы с интенсивным выделением почками пуринов и образованием камней.

Лекарственная зависимость определяется как настоятельная потребность организма в приеме данного препарата и/или его заместителей с психологическими и соматическими нарушениями в виде синдрома отмены и абстиненции вследствие прекращения его приема.

Комитет экспертов ВОЗ дает следующее понятие лекарственной зависимости: «Состояние психическое, а иногда также физическое, являющееся результатом взаимодействия между живым организмом и препаратом и характеризующееся поведенческими и другими реакциями, которые всегда включают желание принимать препарат на постоянной или периодической основе, для того чтобы избежать дискомфорта, возникающего без приёма препарата. Человек может испытывать зависимость более чем от одного препарата. Толерантность – снижение чувствительности к препарату после его повторного употребления; при этом требуется повышение дозы препарата, для того чтобы вызвать эффект такой же интенсивности, что и ранее при

приёме меньшей дозы. Необходимость в повышении дозы может быть обусловлена изменениями в метаболизме препарата, клеточной, физиологической или поведенческой адаптацией к его действию».

Лекарственная зависимость обычно развивается во всех случаях заместительной терапии, а также при хронических заболеваниях с прогрессирующим течением при проведении так называемой регулирующей терапии.

Заместительная терапия проводится при дефиците эндогенных веществ, например, гормонов.

В качестве регулирующей терапии можно привести использование нитроглицерина в кардиологии, β -адреномиметиков в пульмонологии, блокаторов ионов водородной помпы в гастроэнтерологии, противосудорожных в неврологии, антиангинальных и нестероидных противовоспалительных препаратов в разных областях соматической клинки.

Различают ненаркотическую и наркотическую лекарственную зависимость.

Ненаркотическая лекарственная зависимость развивается при использовании не только психотропных, но и соматропных лекарственных препаратов. Ее причинами являются неправильное использование безрецептурных и самостоятельное и неправильное использование рецептурных препаратов. Главной опасностью считается как повышенный риск побочных эффектов, так и переход в наркотическую лекарственную зависимость в случае приема нейрпсихоактивных препаратов.

При ненаркотической лекарственной зависимости, в отличие от наркотической, развивающейся в рамках наркоманий и токсикоманий, отмена лекарственного препарата приводит к обострению заболевания, но не к возникновению абстиненции.

Классическим вариантом лекарственной зависимости является наркотическая лекарственная зависимость. Она характеризуется как клинический синдром, развивающийся при употреблении психотропных препаратов и характеризующийся патологической потребностью в их приеме во избежание развития абстиненции или психических нарушений и состояния дискомфорта как вследствие прекращения приема, так и вследствие введения их антагонистов.

Наркотическая лекарственная зависимость развивается при повторных введениях в организм психотропных препаратов. Необходимо иметь ввиду, что некоторые психотропные препараты (налорфин, циклазопин) могут вызывать лекарственную зависимость без развития наркоманий или токсикоманий. Различают психическую и физическую лекарственную зависимость. При первой прекращение приема вызвавшего препарата сопровождается эмоциональным и психическим дискомфортом, часто навязчивое, а иногда и непреодолимое влечение к его повторным приемам. Она протекает без явлений абстиненции. При второй отмена лекарственного препарата приводит к развитию синдрома абстиненции с комплексом психо-нейросоматических нарушений. Абстиненция может развиваться и на прием антагониста лекарственного препарата, вызвавшего физическую зависимость. Она определяется типом вызвавшего

ее лекарственного препарата, продолжительностью его употребления, дозировкой, частотой приема и, естественно, психосоматическим профилем пациента.

Одни психотропные препараты вызывают преимущественно психическую, и другие психическую и физическую зависимость.

Лекарственная зависимость часто сопровождается развитием привыкания, особенно что касается наркотических анальгетиков.

Рекомендации по рациональному использованию психотропных препаратов:

- показания не означают автоматического назначения, надо пробовать обойтись альтернативными препаратами и методами;
- минимальные дозы минимальными чередующимися курсами под контролем состояния пациента;
- не прописывать заочно, не видя пациента;
- только ступенчатое снижение дозировки без резкой отмены;
- нет безрецептурному отпуску;
- не назначать больным алкоголизмом и употребляющим наркотики.

В целом, факторами неблагоприятных эффектов лекарственных средств являются:

- аномальное усиление предсказуемого фармакологического действия;
- изменение кривой доза-эффект с усилением действия лекарственного препарата при неизменной концентрации;
- аномально высокие концентрации в месте локализации рецепторов (месте действия), прямое цитотоксическое действие;
- изменения биодоступности из-за связывания с белком, скорости метаболизма, в результате конкуренции за рецепторы;
- расстройства обмена веществ у лиц с повышенной чувствительностью в результате генетических дефектов ферментной системы;
- аномальные иммунные реакции;
- дозирование без учета индивидуальных особенностей организма и уровня здоровья пациента;
- назначение на фоне полипрагмазии.

Наиболее часто встречаемые неблагоприятные эффекты лекарственного препарата: кожные зуд и сыпь, лихорадка, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, нейropsychические расстройства. Отмена препарата обычно имеет следствием обратное развитие этих эффектов, а повторный прием – к появлению рецидивов.

Побочные реакции со стороны кожи развиваются как при прямом внешнем контакте с лекарственным препаратом, так и при его введении в организм, и могут носить разнообразный характер. Они могут быть токсическими, аллергическими, а также связанными с изменениями кожной микрофлоры. Крапивница и отек Квинке относятся к анафилактическим реакциям. Высыпания наподобие псориазических могут возникать при приеме β -блокаторов.

Контактная крапивница возникает при ланолиналкогольных аппликациях. Тяжелая форма мультиформной экссудативной эритемы (синдром Стивенса-Джонсона) с распространением на слизистые является причиной смерти 1/3 пациентов. При развитии токсического буллезного некролиза эпидермиса (синдром Лайла) умирает половина пациентов.

Гиперпигментация кожи часто связана с отложением в коже серебра (аргироз), каротина или накоплением меланина (меланоз) под влиянием фенотиазинов, цитостатиков, адренокортикотропного гормона.

Коричневое прокрашивание кожи лица меланином развивается при многолетнем приеме гормональных контрацептивов.

Депигментация (витилиго) может быть результатом местного применения кортикостероидов.

Фотодерматозы на открытых участках кожи развиваются при использовании фенотиазинов, тетрациклинов, сульфаниламидов, амиодарона, контрацептивов, барбитуратов, хлорохина, хлортиазида, хлорпропамида, сульфаниламидов, др.

Лекарственная пурпура и геморрагические некрозы кожи могут быть проявлениями аллергического васкулита или тромбоцитопении при лечении цитостатиками, β -блокаторами, др.

Подкожные липоатрофии являются следствием многократных инъекций инсулина.

Панникулит (очаговые воспалительные изменения подкожной жировой клетчатки) часто является следствием быстрой отмены глюкокортикостероидов.

Себорея с акнеподобными пустулезными высыпаниями развивается при приеме андрогенов, кортикостероидов, противосудорожных туберкулостатиков.

Уменьшение роста или необратимая потеря (алопеция) волос развивается при приеме цитостатиков, и обратимая – андрогенов, тиреостатиков, гиполипидемических средств, ретиноидов.

Гипертрихоз возникает при приеме глюкокортикостероидов, миноксидила, пенициллина.

Гирсутизм (избыточный рост волос по мужскому типу у женщин и детей) развивается под влиянием избытка андрогенов.

Обратимые изменения цвета волос могут наблюдаться при лечении хлорохином.

Изменения цвета ногтей могут развиваться после приема некоторых лекарственных препаратов. Желтый цвет дает тетрациклин, красный – фенолфталеин, темно-коричневый – золото, черный – нитрат серебра, темно-коричневый – дитранол, коричневый – марганцевокислый калий перманганат калия, желтый – клиокинол.

Нарушения роста ногтей возникают при приеме цитостатиков, а также некоторых других препаратов.

Побочные реакции со стороны системы крови проявляются на уровне всех ростков кроветворения и являются одними распространенных. Основной точкой прило-

жения побочных эффектов лекарственных препаратов являются стволовая, полипотентные и унипотентные клетки крови, повреждение которых отражается на системном угнетающем действии на кроветворение или же отдельных из его ростков.

Прежде всего, речь идет об анемиях. Гемолитическая анемия может развиваться при приеме многих лекарственных препаратов, как, например, антибиотиков из групп пеницилина и цефалоспоринов, инсулина, хлорпропамида, ацетилсалициловой кислоты и др. Мегалобластная анемия относится к нередким побочным реакциям при лечении цитостатиками, фенитоином. Сидеробластная – изониазидом, циклосерином, левомецетином. Апластическая – цитостатиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, левомецетином, солями тяжелых металлов, хлорпропамидом, колхицином, стрептомицином, сульфаниламидами, толбутамидом.

Агранулоцитоз является одним из побочных действий цитостатиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, при лечении каптоприлом, цефоприном, левомецетином, хлортиазидом, хлорпропамидом, фуросемидом, толбутамидом и др.

Тромбоцитопения имеет те же причины, что и анемия и агранулоцитоз и относится к осложнениям лечения цитостатиками, рядом антибиотиков, диуретиков, другими препаратами.

Серьезная тема – нарушение агрегатного состояния крови с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Тромбоз относится к осложнениям приема противозачаточных средств, содержащих эстрогены и гестагены.

Побочные реакции со стороны системы соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата не менее редки, чем со стороны крови, и объяснение этому в том, что, по крайней мере, вся система соединительной ткани имеет общее с клетками крови происхождение. Эти реакции возникают на большинство тех же препаратов, что и побочные реакции со стороны системы крови, и также оказываются самыми разнообразными.

Фиброз на разных уровнях, от гарудинного и забрюшинного пространств, до легких, эндо- и перикарда может развиваться под влиянием метисергида, β -блокаторов и др.

Лекарственная красная волчанка и дерматомиозит могут быть вызваны Д-пеницилламином, метилтиоурацилом, метилдопой, гидралазином, изониазидом, новокаином, противосудорожными средствами, хлорпромазином, др.

Атрофические изменения системы соединительной ткани следуют за назначением кортикостероидов, цитостатиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. На коже могут образовываться стрии, ухудшается заживление ран.

Артралгии и артриты являются как результатом прямого влияния лекарственных препаратов на соединительнотканый континуум опорно-двигательного аппарата, так и результатом аллергических реакций. Некоторые препараты могут спровоцировать подагрический артрит вследствие задержки мочевой кислоты (салуретики, этамбутол, цитостатики).

Близкие по природе к атрофическим изменениям системы соединительной ткани оказывается остеопороз, в котором, однако, важная роль принадлежит и нарушением обмена кальция. Этими побочными эффектами обладают противосудорожные, кортикостероидные, цитостатические и ряд других лекарственных препаратов.

Более тяжелое нарушение – асептический некроз кости – может возникать вследствие нарушений кровотока вследствие ангиоконтрастной артериографии.

Остеосклероз развивается при передозировке фторидов, витамина Д и антацидов.

Альгодистрофия, под которой понимают болезненные трофические изменения костей, мышц, суставов и кожи, является результатом фиброзирования, в частности тканей капсул суставов с развитием соответствующих клинических синдромов, как, например, синдрома плечо-рука. Может развиваться при лечении изониазидом и фенобарбиталом.

Миалгии, в том числе сопровождающиеся мышечными судорогами и полинейропатией, могут возникать при лечении метисергидом, а также приеме гормональных контрацептивов.

Мышечная слабость может быть вызвана периферическими миорелаксантами, антибиотиками, местными анестетиками, β -блокаторами, диуретиками, др.

Повышение тонуса мускулатуры может быть следствием лечения хлорохином, аминокaproновой кислотой.

Нарушение координации мышечных усилий (атаксия) может вызвать передозировка нейролептиков, и тремор – прием β -два-адреностимуляторов.

Рабдомиолиз может вызываться цитостатиками, амфотерицином, карбенексолоном, статинами, др.

Следствием миопатий может быть злокачественная гиперпирексия, летальность при которой достигает 70 %. В ее основе лежит аутосомно-доминантное наследование нарушений связывания кальция в саркоплазматическом ретикулууме.

Побочные реакции со стороны пищеварительного канала разнообразны и возникают при приеме многих лекарственных препаратов, с разнообразными клиническими проявлениями. Поэтому многие из них рекомендуется принимать вместе с пищей. Наиболее распространены такие проявления, как тошнота, рвота, диарея и запор.

Нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты, цитостатики и др. могут быть причиной гастрита, лекарственной язвы с вытекающими последствиями. Противозачаточные средства могут вызывать обострение панкреатита.

Побочные реакции со стороны печени чаще возникают при энтеральном приеме лекарственных веществ. Они могут быть результатом прямого токсического действия лекарственных препаратов (парацетамол, галотан) и/или их метаболитов, включая идиосинкразию, на гепатоциты с нарушениями обмена билирубина, повреждением других структур печени, от умеренного повышения активности аминотрансфераз до активного гепатита с исходом в цирроз печени.

Прием лекарств является причиной 2 % печеночных желтух, которые характеризуются высокой вероятностью неблагоприятных исходов.

Побочные реакции со стороны почек одни из наиболее частых из-за выведения большинства лекарственных препаратов и их метаболитов этим органом.

Лечение аминогликозидами и цефалоспоридами в своих побочных реакциях может иметь развитие острого канальцевого некроза, а также глухотой.

Лечение сульфаниламидами, рифампицином, некоторыми нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками, тиазидными диуретиками, препаратами золота и лития, D-пеницилламином, толбутамидом может осложниться острым интерстициальным нефритом с системными проявлениями в виде кожной сыпи, лихорадки и артралгий.

Длительное использование гидралазина, бутадiona, сульфаниамидов чревато лекарственным гломерулонефритом.

Длительный прием лекарственных препаратов, содержащих кальций, может осложниться образованием камней в мочевыделительной системе.

Лечение химиотерапевтическими и сульфаниламидными препаратами может стимулировать ускоренный распад нуклеопротеидов с выделением в избытке уратов.

Побочные реакции со стороны легких проявляются в виде респираторного дистресс-синдрома, легочного васкулита, легочных тромбоэмболий и тромбозов, легочной эозинофилии, бронхиальной астмы, альвеолита, нарушений иннервации легких, др.

Легочный васкулит может развиваться при лечении нитрофуранами, сульфаниламидами, пенициллином, гидралазином и прокаинамидом. Он проявляется в дополнение к этому системными реакциями с поражением кожи, суставов, мышц, др. При использовании D-пеницилламина возможно развитие синдрома Гудпасчера.

Бронхоспазм относится к наиболее распространенным аллергическим реакциям на многие лекарственные препараты. В их числе антибиотики, β -блокаторы, холиномиметики, симпатолитики, нестероидные противовоспалительные препараты, сульфаниамиды, др.

Альвеолит может развиваться при использовании инсулина, адренокортикотропного гормона, химотрипсина, цитостатиков, производных нитрофурана, хлорпропамида, амиодарона, др.

Нарушения иннервации легких могут происходить на центральном (блокада дыхательного центра наркотическими, седативными препаратами и транквилизаторами) и периферическом (блокада нервно-мышечных синапсов аминогликозидами, полимиксинами, курареподобными препаратами) уровнях.

Поражение плевры сопровождается изменения паренхимы легких: серозит при реакциях гиперчувствительности, волчаночном синдроме; фиброз при лучевой терапии, лечении пропранололом; склероз при лечении алкалоидами спорыньи, др.

Псевдолимфоматозная трансформация лимфатических узлов развивается при использовании дифенилгидантомина или метотрексата, липоматоз медиастинальной клетчатки – при лекарственном синдроме Иценко-Кушинга.

Побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тахикардией или брадикардией в комбинациях с разного рода нарушениями нарушения ритма и проводимости, падением или повышением артериального давления, нарушением сократительной функции сердца сократимости миокарда.

Особенно выраженными они оказываются у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями. Симпатомиметики в сочетании с некоторыми анестезирующими препаратами оказывают аритмогенное действие. Описаны случаи развития аллергического миокардита в ответ на пенициллин, противоопухолевые антибиотики, фенилбутазон, метилдопу, др.

Побочные реакции со стороны органа зрения могут проявляться изменениями кожи век, конъюнктивы, радужной оболочки, хрусталика, сетчатки, зрительного нерва, внутриглазного давления, глазодвигательных мышц.

Птоз может развиваться под влиянием снотворных и седативных препаратов, нейрорелаксантов, цитостатиков, симпатолитиков, нистагм – противоэпилептических, нейролептических, снотворных, противомаларийных препаратов, препаратов золота и салицилатов.

Нарушение конвергенции с диплопией, стробизмом наблюдается при лечении нейролептиками, амфетамином, седативными, стрептомицином, глюкокортикоидами, салицилатами.

Изменение цвета век связано с использованием препаратов серебра (аргироз), золота, ртути, фенотиазинов. Конъюнктивит и кератоконъюнктивит в виде аллергических реакций развиваются при использовании многих препаратов. Расширение зрачков с изменением внутриглазного давления вызывают симпатомиметики средства, индометацин, хлорпропамид, противосудорожные препараты.

Токсическое повреждение сетчатки с нарушением зрения возможно при лечении сульфаниламидами, салуретиками, сердечными гликозидами.

Неврит зрительного нерва с уменьшением ночного зрения, ухудшением различения цветов в результате демиелинизирующего поражения связан с этамбутолом, изониазидом, хлорамфениколом, хлорохином, сердечными гликозидами.

Тромбозомболические поражения сосудов сетчатки с ишемией и атрофией сосочка могут возникать при использовании гормональных контрацептивов.

Повышение внутриглазного давления могут вызывать парасимпатолитики, нейролептики, симпатомиметики и глюкокортикостероиды.

1.6.1. МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Профилактика неблагоприятных эффектов лекарственных препаратов основывается, прежде всего, на их знании и высокой степени настороженности к появлению любого нового признака (симптома), как возможно связанного с неблагоприятным эффектом.

Важным является тщательный лекарственный анамнез, а именно, какие лекарственные препараты употреблялись по назначению врача, какие без назначения врача, какие при наблюдении у нескольких врачей и какие назначались разными врачами – нейтрализующее, усиливающее действие и т. д.

Залогом эффективности мониторинга лекарственных препаратов является достаточно гибкая и простая система подачи и поступления информации в соответствующие национальные и международные структуры.

Обнаружение возможной причинно-следственной связи между приемом лекарственного средства и неизвестным неблагоприятным эффектом является основанием для подачи «аварийного сигнала»: публикация материалов клинических испытаний, научных статей, эпидемиологических исследований.

Возможен и прямой доступ через Internet непосредственно на сайты этих организаций. В Великобритании используется специальная форма «аварийного сигнала» – «желтая карта», которую врач добровольно может заполнить и направить в МСА, фирме-производителю и в Центр международного мониторинга лекарственных препаратов.

В Украине, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, Европейского Союза и Совета Европы, поступление информации о фактах неблагоприятной реакции в результате применения лекарственного средства в отдел фармакологического надзора Государственного Фармакологического Центра (ГФЦ) организуется по четырем независимым каналам.

Первый канал. «Сообщение о побочных реакциях лекарственных средств», или форма № 137, заполняется в соответствии с инструкцией, утвержденной приказом МЗ Украины № 347 от 19.12.2000 г. (регистрация в Министерстве юстиции Украины за № 947/5168 от 26.12.2000 г.).

Срок направления формы № 137 в отдел фармакологического надзора ГФЦ определяется характером выявленной неблагоприятной реакции лекарственного средства. В случае серьезной неблагоприятной лекарственной реакции он составляет 2 суток от момента выявления, в остальных случаях – 15 суток.

Второй канал. «Отчет о случаях побочной реакции/действия лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях», или форма № 69 – здоров, ежегодно (до 30 января) подается в отдел фармакологического надзора ГФЦ руководителями областных отделов здравоохранения, Автономной Республики Крым, Главных управлений здравоохранения Киевской и Севастопольской городских государственных

администраций. Этот отчет составляется на основании аналогичных отчетов руководителей всех лечебно-профилактических учреждений по данным карты стационарного больного, выписки из карты стационарного больного и амбулаторной карты.

Во всех этих документах врачи впервые в медицинской практике будут делать статистическую отметку о наличии побочной (неблагоприятной) реакции в результате применения лекарственного средства. Эта информация должна помещаться в ту же графу, что и диагноз заболевания (Приказ МЗ Украины № 292 от 16.07.2001 г.).

Третий канал. Информация производителя лекарственного препарата в отдел фармакологического надзора о всех неблагоприятных реакциях, развивающихся в результате применения данного лекарства: в течение первых двух лет после регистрации в Украине – два раза в год, в последующие 3 года – один раз в год и уже только новые данные. В развитых странах лекарственный мониторинг принято проводить в течение 15 лет с момента появления лекарственного препарата на фармацевтическом рынке.

Четвертый канал. Результаты клинических исследований как инструмент выявления неожиданных неблагоприятных лекарственных реакций, сравнения клинической эффективности и безопасности различных препаратов. Результаты фармакоэпидемиологических исследований как объективный показатель этнического, возрастного, полового и иного распределения случаев неблагоприятных лекарственных реакций. Если поступающих сигналов о неблагоприятной реакции конкретного лекарственного препарата становится достаточно много и представленная информация имеет высокую степень достоверности, структуры, ответственные за лекарственную безопасность, обязаны отреагировать.

Возможные виды реагирования:

- дополнительные целенаправленные исследования или специализированный мониторинг оценки значимости поступившей информации;
- внесение в инструкцию по применению лекарственного препарата дополнительной информации, указывающей на выявленные неблагоприятные лекарственные реакции с перечислением факторов, предрасполагающих к их появлению, и/или групп риска, а также предупреждающей пациентов о необходимости отслеживания появления указанных реакций и информирования специалистов. Дополнительно издается распространяемый среди медиков и фармацевтов информационный листок;
- ограничение использования лекарственного препарата, если соотношение риск/польза это позволяет;
- отзыв лекарственного препарата с рынка или запрет на его использование.

Наряду с контролирующими структурами и фирмами-производителями ключевым звеном системы обеспечения лекарственной безопасности является практикующий врач. Его информированность в этих вопросах, равнодушие и активная жизненная позиция – важные составляющие безопасной фармакотерапии.

Пристальный лекарственный мониторинг со стороны врача-практика может позитивно отразиться и на национальных производителях лекарственных средств, стимулируя разработку и изготовление ими более безопасных и конкурентоспособных отечественных медикаментов. Кроме того, возникнут предпосылки для уменьшения вероятности применения на рынке Украины и небезопасных импортных лекарственных средств. Главное, в выигрыше будет население, поскольку, наряду со здоровым образом жизни, использование высокоэффективных и безопасных лекарственных средств – залог уменьшения заболеваемости и смертности, продления активного долголетия и улучшения других показателей, характеризующих здоровье нации.

Ятрогении нет

Ятрогения не редкое событие. Она в практике каждого врача, часто проходя незамеченной. Но от того не легче, в первую очередь пациенту.

1.7. ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В мире на сегодня зарегистрировано более 200 000 лекарственных препаратов, до 80 % из которых появились только в последние десятилетия. Темпы создания и выхода на фармацевтический рынок новых лекарственных препаратов умножаются.

Эти процессы регулируются кодексами качественной лабораторной (GLP), клинической (GCP) и производственной (GMP) практики.

GLP или *good laboratory practice* (качественная лабораторная практика) регулирует тщательное исследование фармакологических средств – кандидатов в лекарственные препараты на экспериментальных животных для избежания неожиданных неблагоприятных последствий применения **у че.**

GCP или *good clinical practice* (качественная клиническая практика) регулирует тщательное исследование фармакологических средств на человеке с гарантией надежности и достоверности получаемых данных с обеспечением защиты прав человека. Сегодня принципы GCP распространяются на клиническую практику в целом.

GMP или *good manufacturing practice* (качественная производственная практика) обеспечивает производство лекарственных препаратов в соответствии с утвержденными государственными органами стандартами.

1.7.1. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

В доклинических испытаниях осуществляется скрининг биологически активных веществ с целью поиска фармакологических средств – кандидатов в новые лекарственные препараты.

С развитием медико-биологических наук стало возможным проводить направленный синтез биологически активных веществ с улучшенными свойствами и определенной фармакологической активностью.

Так как действие биологически активных веществ на здоровый и больной организм может различаться, в доклинических исследованиях используются модели соответствующих заболеваний и патологических состояний.

На подготовительном (теоретическом) этапе проводится расчет предполагаемых фармакологических эффектов «кандидата» на лекарственный препарат в соответствии с его химической структурой и при сопоставлении с аналогичными уже имеющимися субстанциями. На следующем этапе выполняются лабораторные исследования (на образцах тканей и *in vitro*) по обнаружению предполагаемых и поиску непрогнозируемых (неожиданных) эффектов.

Этап исследований на лабораторных животных возможен только в случае успешности (выявления у тестируемой субстанции потенциальных фармацевтических свойств) первых двух.

На лабораторных животных отрабатывается экспериментальная модель влияния фармакологического средства на физиологические параметры органов и систем с последующим тщательным анализом полученных результатов (в плане возможного их проецирования на человека).

При получении достаточного количества достоверных данных, подтверждающих наличие у исследуемого соединения приемлемого соотношения риск/польза, переходят к исследованиям на людях.

Доклинические исследования условно делятся на фармакологическое и токсикологическое.

В *фармакологических исследованиях* определяется терапевтическая эффективность биологически активных веществ с оценкой влияния на основные анатомические и физиологические системы организма, в том числе что касается возможных побочных реакций. В *токсикологических исследованиях* оценивается возможное повреждающее воздействие биологически активных веществ на организм от клеточного до системного уровня. Последовательно в три этапа изучаются острая токсичность при однократном введении, хроническая токсичность при повторных введениях на протяжении 1 года и более, а также специфическая токсичность – онкогенность, мутагенность, эмбриотоксичность, в том числе тератогенное и аллергизирующее действие и способности вызывать лекарственную зависимость.

Изучение повреждающего действия биологически активного вещества на клетки, ткани, органы и организм экспериментальных животных позволяет определить, какие органы и ткани наиболее чувствительны к нему и что должно быть зоной особого внимания в клинических испытаниях.

Данные доклинических испытаний не гарантируют безопасность биологически активного вещества у человека, почему их обычно проводят на нескольких культурах ткани и видах животных.

1.7.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Под *клиническим испытанием* в соответствии с директивой 2001/83/ЕС (Приложение I, часть IV) понимают любое систематическое изучение фармакологического средства на человеке (пациентах или здоровых добровольцах) в целях обнаружения или подтверждения его воздействия на организм; выявления любой побочной реакции; изучения всасывания, распределения, метаболизма и выведения для установления эффективности и безопасности последующего применения при присвоении статуса лекарственного препарата.

В клинических испытаниях оценивается терапевтическая и иная эффективность и переносимость фармакологических средств как кандидатов в лекарственные препараты, устанавливаются наиболее рациональные дозы и схемы их использования, а также осуществляется сравнение с известными лекарственными препаратами.

Притом, что протокол клинического испытания определяется исследуемым фармакологическим средством, структура его четко регламентирована GCP.

Протокол содержит следующие основные элементы:

- название клинического испытания;
- цель и задачи клинического испытания;
- метод контроля (открытый, «слепой», «двойной», др.);
- критерии включения и исключения испытуемых в испытании;
- метод отнесения испытуемых в основную и контрольную группы;
- число испытуемых по группам;
- методы установления эффективных доз препарата;
- длительность испытания;
- препарат сравнения и плацебо («пустышка»);
- методы количественной оценки действия испытуемых препаратов (подлежащие регистрации показатели);
- методы статистической обработки результатов;
- другое.

В открытом испытании врач и испытуемый знают принимаемое фармакологическое средство.

При испытании «слепым» методом испытуемый не знает, какое фармакологическое средство он принимает (это может быть плацебо).

При испытании «двойным слепым» методом об этом не осведомлены не только испытуемый, но также врач и руководитель испытания.

Ослепление клинических испытаний повышает их достоверность, устраняя влияние субъективных факторов.

Выделяют 4 взаимосвязанные фазы клинических испытаний.

Фаза I – пилотная (англ. pilot) или «клинико-фармакологическая» – направлена на установление переносимости испытуемого фармакологического средства и наличие у него терапевтического действия. Проводится на ограниченном числе испытуемых (5–10 человек). Часто включает в себя изучение фармакокинетики препарата на здоровых добровольцах.

Фаза II – направлена на установление эффективности и переносимости испытуемого фармакологического средства в сравнении с плацебо или лекарственным препаратом с аналогичным действием, наиболее эффективным в данной группе. Кроме основной формируется контрольная группа испытуемых. Эта группа существенно не отличающаяся от нее по численности, антропометрическим и клиническим признакам. Рандомизация (случайное распределение) испытуемых осуществляется на основе принципа случайного отбора. Появление как минимум у каждого пятого пациента верифицированного положительного эффекта является основанием для признания данного этапа испытаний успешным, при условии отсутствия серьезных неблагоприятных реакций. Проводится обычно на 40–200 испытуемых.

Фаза III – направлена на получение дополнительных сведений об эффективности и побочном действии фармакологического средства. Уточняются особенности его действия при нарушениях кровообращения, функции печени и почек, сопутствующих заболеваниях, определяются относительно редко встречающиеся побочные реакции, оценивается взаимодействие с лекарственными препаратами. Проводится на сотнях и даже тысячах испытуемых.

Фармакологическое средство рекомендуется к клиническому применению при выполнении ряда условий:

- большая эффективность и лучшая переносимость против известных лекарственных препаратов аналогичного действия;
- эффективность в случаях, когда лечение известными лекарственными препаратами безуспешно;
- при медицинской (более удобная лекарственная форма, более простая методика лечения) выгоде;
- при экономической выгоде;
- при повышении эффективности лечения в условиях комбинирования с другими лекарственными препаратами вне увеличения их токсичности.

После завершения клинических испытаний вся полученная на предыдущих этапах информация систематизируется в брошюре исследователя, которая подается в национальный Центр контроля лекарственной безопасности. Его сотрудники, проанализировав информацию об эффективности и безопасности лекарственного средства, принимают решение о допуске его на национальный фармацевтический рынок.

Фирма-производитель вместе с национальными контролирующими структурами и Центром международного мониторинга лекарственных препаратов осуществляют непрерывное наблюдение за безопасностью его применения, анализируя любую информацию о возникшей неожиданной неблагоприятной лекарственной реакции.

Фаза IV – направлена на изучение действия лекарственного средства в реальных ситуациях клинической практики и проводится когда фармакологическое средство уже стало лекарственным препаратом, то есть получило разрешение применения в медицинской практике. Особое внимание уделяется сбору и анализу информации о побочном действии лекарственного средства.

В соответствии с требованиями GCP, условием проведения клинического испытания является гарантия защиты прав и здоровья испытуемых, этической основой которой является Хельсинкская декларация.

Права испытуемых защищаются регламентированными законодательством локальными этическими комитетами, создаваемыми при лечебных учреждениях. Без разрешения этического комитета исследование не может быть начато. Локальный этический комитет состоит не менее, чем из 5 членов разного пола, и включает в себя квалифицированных специалистов, медсестру, фармацевта и юриста или духовное лицо.

Организатор клинического испытания представляет в этический комитет протокол испытания, информационный лист для испытуемого и образец информированного согласия испытуемого, а также разрешение государственного органа.

Этический комитет оценивает квалификацию ответственного исследователя и пригодность учреждения для проведения испытания, протокол исследования с обоснованием соотношения возможного риска и пользы, принцип и критерии включения испытуемых в исследование, способ получения информированного согласия, наличие свидетельства о страховании всех субъектов исследования на случай нанесения ущерба. Решение этического комитета оформляется письменно. Он письменно информируется о каждом серьезном побочном явлении, равно как и любых изменениях в протоколе исследования.

Испытуемого включают в исследование только после письменного информированного согласия. Исследователь обязан предоставить ему полную информацию о цели и особенностях испытания, связанных с ним процедурах, возможном риске, ожидаемом положительном эффекте, альтернативных способах лечения, компенсации возможного ущерба. Испытуемого информируют о добровольности участия и возможности прекращения участия в испытании в любое время без объяснения причин и последствий для качества его медицинского обслуживания. Гарантируется конфиденциальность всех данных, полученных при его участии в испытании. У психически тяжелых больных, находящихся в бессознательном состоянии, несовершеннолетних согласие получают у законного представителя после согласования с этическим комитетом.

Испытания у беременных проводят только со средствами, предназначенными для лечения болезней у беременных и плода, и если отсутствует угроза для плода.

Женщины с сохранной детородной функцией и дети не включаются в клинические испытания за исключением ситуаций, когда необходимая информация может быть получена только у них.

Организатором клинического исследования («спонсор» в нормативных актах ЕЭС) является разработчик, производитель или официальное уполномоченное лицо, несущее ответственность за разработку детального плана, организацию, проведение, финансирование клинического исследования, но непосредственно в нем не участвующие.

Организатор исследования обязан:

- представить план исследования в форме протокола;
- получить разрешение государственного органа на проведение исследования;
- выбрать компетентных специалистов;
- назначить и обеспечить работу наблюдателя для регулярного контроля за выполнением стандартных процедур, сбором первичных материалов, консультирования исследователя;
- информировать официальные органы о тяжелых нежелательных явлениях, возникших у исследуемых;

- обеспечить страхование всех участников исследования;
- финансировать затраты на выполнение требований протокола;
- обеспечить исследователя всей необходимой ему информацией о препарате;
- предоставить для исследования препарат и извещать исследователя о новой информации.

Обязанностями исследователя являются:

- получение письменного разрешения этического комитета;
- получение письменного информированного согласия испытуемых на участие в исследовании;
- точное выполнение предусмотренных протоколом рабочих процедур, сбор и хранение необходимых данных;
- информирование медицинского персонала о требованиях протокола, контроль выполнения рабочих процедур;
- извещение государственных органов о возникших у исследуемых тяжелых неблагоприятных явлениях;
- представление наблюдателю организатора исследования и государственным органам документации, отражающей исполнение требований протокола;
- обеспечение архивирования документации.

Протокол клинического испытания содержит научное обоснование цели, описание процедур и последовательности действий. Он является руководством, положения которого обязательны для исполнения. Точное следование протоколу обеспечивает воспроизводимость результатов, возможность биометрического контроля, обоснование критериев включения и исключения субъектов исследования, соблюдение этических норм, своевременное выявление нежелательных явлений и соблюдение мер предосторожности, возможности корректной статистической обработки данных и объективной оценки результатов (GCP).

Протокол, карты индивидуального наблюдения испытуемых, договор между исследователем и организатором (спонсором) клинического испытания должны храниться спонсором не менее 15 лет. Первичные клинические данные должны храниться исследователем не менее 15 лет.

Заключительный отчет исследователя хранится государственным органом не менее 5 лет после прекращения продажи лекарственного средства на рынке страны.

Все материалы исследования должны предоставляться по требованию государственных органов.

Организация исследования предусматривает регулярный контроль за сбором данных, выполнением всех процедур, предусмотренных протоколом, корректность статистической обработки данных, достоверность выводов исследователя.

Организатор испытания назначает наблюдателя для регулярных посещений с целью консультаций, контроля за соблюдением этических норм.

Исследователь обязан обеспечить доступность для инспекции со стороны организатора испытания и государственных органов всей документации, мест исследования, оборудования и лабораторных служб.

1.7.3. МЕСТО ПЛАЦЕБО В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ

В клинических испытаниях эффективность фармакологического средства сравнивают не только известным лекарственным препаратом аналогичного действия, но и плацебо в условиях «ослепления», когда испытуемый и/или врач и руководитель испытания не знают, что конкретно испытуемый получает.

С использованием плацебо перед врачом возникают этические проблемы. Если при испытании отмечается ухудшение состояния здоровья испытуемого и при «разослеплении» (раскрытии, что он получает, фармакологическое средство или плацебо) выясняется, что это плацебо, испытуемого переводят на стандартное лечение. «Разослепленный» испытуемый обычно выводится из испытания.

1.7.4. КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Конечные точки делят на суррогатные и несуррогатные.

Под конечными несуррогатными (клиническими) точками понимают показатели, отражающие самочувствие, функциональный статус и выживаемость пациента.

В качестве конечных суррогатных (замещающих) клинические точки выступают замещающие несуррогатные точки биологические маркеры, отобранные на основе на эпидемиологических, этиологических, пато-, саногенетических и других научных доказательств.

Все несуррогатные точки за исключением выживаемости представляют результат определенных измерений, все суррогатные точки, в конечном итоге, основываются на результатах измерений. Заметим, что показатели выживаемости носят статистический, но не индивидуальный характер.

Несуррогатные и суррогатные конечные точки отражают результаты клинических влияний по трехбалльной качественной шкале: отрицательный результат, отсутствие влияния, положительный результат. Допускается детализация каждого результата, как, например, для отрицательного – осложнения, с их градацией, и смерть.

Множество конечных несуррогатных и суррогатных точек планируется таким образом, чтобы в конечном итоге была обеспечена возможность комплексной оценки общего состояния здоровья пациента, особенностей протекающего у него патологического процесса и структурных (функциональных и морфологических изменений) вовлеченных в патологический процесс органов и систем.

Общая оценка состояния здоровья пациента основывается на данных, получаемых с использованием множества опросников и шкал (опросники по качеству жизни – общие и адаптированные к конкретным патологическим состояниям и их группам, психометрические шкалы, др.).

Для острых состояний конечными точками являются выздоровление, приобретение подострого течения, развитие осложнений и неблагоприятный исход, для подострых – выздоровление, хронизация, развитие осложнений и неблагоприятный исход, и для хронических – частота и активность обострений, продолжительность ремиссий, развитие осложнений и неблагоприятный исход. Степень активности пато-, саногенетического процесса оценивается по уровню значений, скорости и характеру изменений специфических суррогатных показателей (активность ферментов, содержание биологических активных маркеров, значения показателей специфических функций, как, например, внутриглазное давление при глаукоме, изменение размеров, формы, и других свойств патологических изменений, регистрируемых методами визуализации, др.).

Особенности структурных (функциональных и морфологических изменений) вовлеченных в патологический процесс органов и систем оцениваются через определение класса функциональных нарушений вовлеченных в патологический процесс органов и систем (дыхательная, сердечная, мозговая, почечная, и т.д. недостаточность – по совокупностям специфических функциональных, лабораторных, биохимических и иных показателей).

Важное замечание – нет «золотого стандарта» оценки клинического исхода, а потому для достижения качественных результатов оценки эффективности лечения необходимо формировать полноценное множество несуррогатных и суррогатных показателей, дающих возможность их оценки на индивидуальном уровне.

1.8. ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Испытания и клиническое использование лекарственных препаратов находятся под управлением Фармакологического комитета.

Основные функции Фармакологического комитета:

- оценка результатов экспериментальных испытаний новых фармакологических средств в целях определения возможности и целесообразности разрешения их клинических испытаний;
- организация и контроль с оценкой результатов клинических испытаний и принятием решений на возможность применения в медицинской практике испытуемых фармакологических средств в качестве диагностических и лечебных препаратов;
- оценка результатов исследований о возможности и целесообразности проведения клинических испытаний зарегистрированных лекарственных препаратов по новым показаниям;
- пересмотр номенклатуры с исключением из Государственного реестра малоэффективных и относительно токсичных лекарственных препаратов.

Для принятия Фармакологическим комитетом решения на разрешение проведения клинических испытаний новых фармакологических средств подается заявка с пакетом документов и их образцами в форме, в которой предполагается проводить клиническое испытание:

- нормативно-технические данные о фармакологическом средстве и его лекарственных формах;
- сведения по общим фармакологическим свойствам;
- сведения по результатам экспериментальных исследований специфических эффектов;
- сведения по полученным на трех видах животных пробах на токсичность;
- сведения о возможном побочном действии и необходимых принимаемых мерах в случае их появления;
- сведения по результатам изучения тератогенности, онкогенности, мутагенности и аллергических свойств.

При принятии Фармакологическим комитетом положительного решения на разрешение проведения клинических испытаний он также определяет требуемое количество фармакологического средства, время на их проведение и перечень медицинских учреждений, в которых они будут проводиться.

Фармакологический комитет рекомендует новое фармакологическое средство или лекарственный препарат по новым показаниям только в случае подтверждения

результатами клинических испытаний его эффективности, безопасности и преимуществ перед уже зарегистрированными, и только после рекомендации они включаются в Государственную фармакопею. Соответствующая статья в фармакопее является юридическим документом, который определяет процедуру контроля качества включенного в нее лекарственного препарата с идентификацией и количественным определением входящих в него ингредиентов. Эти требования обязательны как для производителей, так и использующих лекарственные препараты.

После принятия решения о включении препарата в фармакопею Фармакологический комитет утверждает инструкцию по его применению.

Регистрация принятых к медицинскому применению за рубежом препаратов иностранных производителей предполагает, тем не менее, повторение их испытаний. Для получения разрешения на проведение в стране клинических испытаний лекарственного препарата зарубежный производитель представляет в Фармакологический комитет пакет документов. Пакет документов включает сведения по фармакологическим свойствам и токсичности лекарственного препарата, техническую документацию по его составу и контролю качества, результаты клинических испытаний, данные по применению в медицинской практике, а также образцы и сертификат о регистрации в стране-производителе.

При положительном решении Фармакологический комитет информирует фирму о предстоящих клинических испытаниях и требуемом количестве препарата, организует проведение испытания, на основе которого принимает решение о целесообразности разрешения применения препарата в медицинской практике и его закупке.

Клинические испытания фармакологических средств и лекарственных препаратов по новым показаниям недопустимы без разрешения Фармакологического комитета.

В большинстве стран внедрение и контроль новых лекарственных средств в медицинскую практику регламентируется государственными органами. Так, в США — это Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами, в Великобритании — Комитет по оценке безопасности лекарственных средств. Важная методическая роль принадлежит Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которой, в частности, в 1974 г. разработаны рекомендации по оценке лекарственных препаратов для их применения у человека.

РАЗДЕЛ 2

ЧАСТНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

А02. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А02А. АНТАЦИДЫ

Историческая справка

Антациды (греч. *anti* – «против», лат. *acidus* – «кислый») – щелочные соединения, которые нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока. Более 100 лет применяются для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Длительное время с целью ощелачивания применяли натрия гидрокарбонат (пищевую соду).

Классификации антацидов

АТС классификация

А: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

А02 Препараты для лечения кислотозависимых заболеваний

А02А Антациды

А02АА Препараты магния

А02АВ Препараты алюминия

А02АС Препараты кальция

А02АD Комбинация препаратов алюминия, кальция и магния

А02АF Антациды в сочетании с ветрогонными препаратами

А02АG Антациды в сочетании со спазмолитиками

А02АH Антациды в сочетании с натрия бикарбонатом

А02АХ Антациды в сочетании с другими препаратами

Классификация по степени всасывания в желудочно-кишечном тракте

В практической деятельности имеет значение классификация антацидов по степени всасывания в желудочно-кишечном тракте:

– *Всасывающиеся:*

- натрия гидрокарбонат (пищевая сода);
- магния оксид (жженая магнезия);
- магния карбонат основной;
- кальция карбонат;
- смесь Бурже (натрий сернокислый + натрий фосфорнокислый + натрия бикарбонат);

- смесь Ренни (кальция карбонат + магния карбонат);
- смесь Тамс (кальция карбонат + магния карбонат).
- **Невсасывающиеся:**
 - алюминия фосфат;
 - алюминия гидроксид;
 - магния силикат;
 - магния гидроксид;
 - алюминиево-магниевые препараты;
 - алюминиево-магниевые препараты с добавлением других действующих веществ (анестетиков, антифлатулентов, алгиновой кислоты и др.).

Фармакокинетика

Всасывающиеся антациды – быстрорастворимые вещества, которые сразу реагируют с соляной кислотой в желудке с образованием двуокиси углерода и воды. Двуокись углерода вызывает растяжение желудка, что провоцирует гастроэзофагеальный рефлюкс и стимулирует усиление желудочной секреции. Натрия гидрокарбонат отличается от других антацидов своим системным действием, так как он абсорбируется в кровь и влияет на pH организма в целом. У пациентов с нормальной функцией почек переизбыток бикарбоната быстро выводится, а при нарушении функции – может аккумулироваться и вызывать системный алкалоз.

Большинство антацидов, применяемых в клинической практике, являются не-всасывающимися, без системной фармакокинетики.

Фармакодинамика

Всасывающиеся антациды редко применяются в клинической практике, что объясняется большим числом нежелательных реакций. Они вступают в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой в желудке. Эффект от их применения быстрый (несколько минут), но очень непродолжительный. Это связано с тем, что после приема всасывающихся антацидов внутрижелудочная pH за короткий промежуток времени (15–20 мин.) повышается до 7 и более, что стимулирует вторичную гиперсекрецию соляной кислоты (синдром «рикошета»).

Невсасывающиеся антациды лишены многих недостатков всасывающихся. Основной механизм их действия связан с абсорбцией соляной кислоты. Их эффект развивается медленнее (в течение 10–30 мин.), но продолжается более длительное время (до 2,5–3 ч.). Буферная (нейтрализующая) емкость не-всасывающихся антацидов выше, чем всасывающихся. Их нейтрализующая активность длится до тех пор, пока pH не превысит 3,0–4,0 (физиологического значения кислотности, при котором осуществляется нормальное пищеварение и соляная кислота обладает антимикробным действием).

Невсасывающиеся антациды обладают и рядом других благоприятных свойств:

- абсорбируют пепсин, в результате чего снижается протеолитическая активность желудочного сока;
- связывают лизолецитин и желчные кислоты, которые оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку желудка;
- оказывают цитопротекторное действие за счет активации синтеза простагландинов, которые, в свою очередь, стимулируют секрецию бикарбонатов, муцинообразование, улучшают микроциркуляцию;
- обладают обволакивающим действием, образуя защитную пленку на поверхности слизистой оболочки желудка;
- способны связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым клеточную пролиферацию, ангиогенез и регенерацию тканей.

Эффективность антацидов оценивается по их кислотонейтрализующей активности (КНА), которая выражается в мэкв соляной кислоты, нейтрализуемой стандартной дозой антацидов до заданного pH в течение заданного времени (обычно до pH 3,5 в течение 15 мин.). КНА варьирует в широких пределах и оказывается неодинаковой у различных антацидов. КНА считается низкой, если она менее 200 мэкв/сут, средней, если находится от 200 до 400 мэкв/сут и высокой, если более 400 мэкв/сут.

Фармакодинамические свойства антацидов зависят от их катионного состава (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика катионного состава антацидов

Действие	Катионы			
	Алюминия	Магния	Кальция	Висмута
Нейтрализующее	++/+++	+++	+	–
Абсорбирующее	+	–	–	–
Обволакивающее	+	–	–	+++
Вяжущее	+++	+	+	+
Цитопротекторное	+++	–	–	+

Примечание:

«–» эффект отсутствует; «+» низкая активность; «++» средняя активность; «+++» высокая активность.

Антациды, содержащие катион алюминия, обладают наибольшим лечебным эффектом (хорошо нейтрализуют соляную кислоту, эффективно связывают желчные кислоты, обладают высокой цитопротекторной способностью). Однако они замедляют моторику желудочно-кишечного тракта, чем способствуют возникновению запора. Соли магния, напротив, обладают незначительным слабительным эффектом. Применение комбинированного антацида, содержащего алюминия и магния гидроксид, обеспечивает более быстрое наступление терапевтического эффекта (за счет магния гидроксида), увеличение продолжительности действия (за счет алюминия

гидроксида) и минимизацию побочных эффектов. От количественного соотношения алюминий/магний в комбинированном антациде зависит влияние препарата на моторику: чем этот коэффициент ближе 1, тем в меньшей степени вероятно это воздействие.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Показания к применению антацидов

В лечении кислотозависимых заболеваний доказанная эффективность принадлежит ингибиторам протонной помпы (ИПП), блокаторам H_2 -рецепторов гистамина (H_2 -блокаторам) и эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (Hp). В связи с этим антациды больше рассматриваются в качестве дополнительной терапии. Быстрый симптоматический эффект, удобная форма выпуска (суспензии, жевательные таблетки), приятные органолептические свойства, высокая безопасность делают их препаратами выбора в качестве самолечения.

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

Антациды нейтрализуют соляную кислоту, инактивируют пепсин, абсорбируют желчные кислоты, стимулируют синтез бикарбонатов, способствуют повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, влияя, таким образом, на большинство звеньев в патогенезе ГЭРБ. Наряду с этим антациды обладают цитопротекторным действием на слизистую оболочки пищевода и желудка, что позволяет быстрее достичь положительной клинικο-эндоскопической динамики.

При неэрозивной форме ГЭРБ (НЭРБ) антациды могут применяться в виде монотерапии. В случае неэффективности монотерапии (сохранение изжоги), а также при эрозивной форме ГЭРБ антациды назначают в качестве дополнительного средства к основному базовому курсу ИПП.

Лучше использовать жидкие формы невсасывающихся комбинированных антацидов: антацид, содержащий фосфат алюминия, а также гель пектина и агар-агара; алюминиево-магниевые антациды; алюминиево-магниевые антациды в сочетании с алгиновой кислотой (получают из морских водорослей). Алгиновая кислота образует гелеподобный пенный барьер в кардиальном отделе желудка, который при эпизоде рефлюкса первым попадает в пищевод и препятствует агрессивному воздействию желудочного сока. Кроме того алгиновая кислота увеличивает время пребывания антацида в пищеводе и желудке, пролонгируя тем самым их цитопротекторное действие на слизистую оболочку.

2. Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки

При ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки антациды применяются для купирования выраженного болевого синдрома в период скрининговой фазы и в первые сутки приема ИПП до наступления блокады кислотной продукции (через 1–3 суток).

При ЯБ, неассоциированной с Нр, антациды назначаются в комбинации с ИПП (при длительно незаживающих язвах для усиления цитопротективного эффекта).

При ЯБ, ассоциированной с Нр, после эрадикационной терапии антациды (в комбинации с ИПП) показаны в случаях трудно рубцующихся язв (феномен фиксации факторов роста) или при сохранении диспепсических явлений. Прием антацидов во время эрадикационной терапии нежелателен из-за возможного снижения ее эффективности.

Антациды являются препаратами выбора при противопоказаниях к приему антисекреторных средств, побочных эффектах от приема ИПП и H₂-блокаторов. Так же рекомендуются при применении H₂-блокаторов и их отмене для купирования явления «рикошета». Длительный поддерживающий прием антацидов эффективен в качестве противорецидивной терапии.

3. Острый гастрит / гастродуоденит

Антациды используются в дополнении к терапии ИПП, H₂-блокаторам в лечении острого гастрита, гастродуоденита, особенно с выраженным болевым и диспепсическим синдромами.

4. Хронический гастрит / гастродуоденит

Для профилактики рецидивов антациды применяются как самостоятельно, так и совместно с антисекреторными средствами. Являются препаратами выбора в лечении и профилактике рефлюкс-гастрита, где основными повреждающими факторами являются желчные кислоты и лизолецитин.

5. Гастропатии, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС-гастропатии)

Для профилактики возникновения гастро- и дуоденопатий на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) возможен прием антацидов самостоятельно или в дополнение к антисекреторным препаратам.

6. Болевой и диспепсический синдромы

Рекомендуются у здоровых людей при дискомфорте или боли в эпигастрии, диспепсических явлениях (изжоге, отрыжке, метеоризме). Невсасывающиеся антациды используются в качестве основного средства для устранения изжоги у беременных, которая наблюдается приблизительно в 50–80 %.

7. Холецистит, дискинезии желчевыводящих путей

Антациды включаются в схемы лечения больных с бескаменным и калькулезным холециститом, дискинезиями желчевыводящих путей для устранения симптомов желчного и смешанного рефлюкса. Эффективность действия антацидов обусловлена способностью абсорбировать желчные кислоты и лизолецитин, попадающих при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе в желудок и пищевод. Таким образом, антациды предотвращают повреждающее действие желчных кислот на слизистую желудка и пищевода и их стимулирующее влияние на секрецию соляной кислоты.

8. Хронический панкреатит в фазе обострения

При обострении хронического панкреатита, принимая во внимание роль соляной кислоты желудка в стимуляции панкреатической секреции, необходимыми составляющими лечения являются ИПП, H_2 -блокаторы, а также антациды. Благодаря повышению pH желудка, антациды способствуют нормализации процесса эвакуации, снижают интрагастральное и интрадуоденальное давление, тем самым нивелируют парез желудочно-кишечного тракта. При хроническом панкреатите для коррекции пищеварения и с целью уменьшения боли используют ферментативные препараты. Но действие соляной кислоты приводит к быстрой инактивации основных составляющих ферментативных препаратов – липазы и трипсина. Кроме того, при хроническом панкреатите нарушается нормальный процесс «защелачивания» дуоденального содержимого и, как следствие, нарушается высвобождение и активация частиц ферментативных препаратов с кишечнорастворимой оболочкой (активируются только в щелочной среде). Поэтому для повышения эффективности ферментативной терапии целесообразно одновременное назначение антацидных и/или антисекреторных препаратов. Даже если пациенту показан голод в течение 2–3 суток, антацидные и антисекреторные препараты рекомендуются с первого дня лечения.

9. Профилактика «стрессорных» язв

Антациды применяются в отделениях интенсивной терапии и реанимации для профилактики так называемых «стрессорных» язв (у больных после тяжелых операций, с черепно-мозговыми травмами – язвы Кушинга или с ожогами большой площади – язвы Курлинга и т. п.).

Принципы применения

Антациды применяются в виде суспензии и таблеток. Эти формы выпуска существенно отличаются по КНА. Антациды реагируют с ионами водорода только в растворенном виде, поэтому растворимость влияет на КНА. Суспензии состоят из меньших частиц, чем таблетки, они имеют большую площадь поверхности и быстрее растворяются в кислой среде желудка. Таким образом, антациды более активны в виде суспензии.

Средняя терапевтическая доза антацида составляет 10–15 мл (1 столовая ложка или содержимое 1 пакетика) суспензии или 1–2 таблетки 3–4 раза в день. Таблетки следует разжевывать или рассасывать, не проглатывая целиком. В некоторых вкладышах-инструкциях по применению антацидов даются рекомендации принимать их до еды. Однако при этом они быстро эвакуируются из желудка, к тому же их эффект нивелируется буферными свойствами самой пищи. Более обосновано принимать антациды через 1–1,5 часа после еды или перед сном (для уменьшения агрессивного действия соляной кислоты на слизистую оболочку желудка в ночное время). В особых случаях, например, при значительных интервалах между приемами пищи, можно

рекомендовать и дополнительный прием антацидов через 3–4 часа после еды. Антациды можно использовать однократно в качестве симптоматического средства при возникновении жалоб («терапия по требованию») или курсом. Продолжительность курса может варьировать от 1 до 3–4 недель.

Побочное действие

- При применении всасывающихся антацидов (натрия гидрокарбоната, реже кальция карбоната) после кратковременного эффекта нейтрализации соляной кислоты следует ее вторичная гиперсекреция (синдром «рикошета») как ответ на повышение рН до 7 и/или результат непосредственного воздействия ионов кальция. При длительном, чрезмерном употреблении этих препаратов может развиваться системный метаболический алкалоз (с головной болью, тошнотой, рвотой).
- Натрия гидрокарбонат способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен: 2 г гидрокарбоната задерживает жидкость, что и 1,5 г натрия хлорида. У пациентов пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы может повышаться артериальное давление, появляться или усиливаться отеки, нарастать признаки сердечно-сосудистой недостаточности.
- Антациды, содержащие карбонатную группу (натрия гидрокарбонат, кальция и магния карбонат), реагируют с соляной кислотой с образованием углекислого газа, который вызывает растяжение желудка (болевой синдром), отрыжку и метеоризм, особенно нежелательные при ГЭРБ.
- Под воздействием натрия гидрокарбоната и препаратов магния (оксида, гидроксида и карбоната) происходит ощелачивание мочи, что может привести к выпадению в осадок фосфатов с образованием фосфатных камней.
- Препараты кальция могут приводить к гиперкальциемии, что способствует камнеобразованию в почках, снижают продукцию паратгормона, а следовательно, задерживается экскрецию фосфора и накапливается кальция фосфат. Происходит кальцификация тканей и развитие нефрокальциноза.
- Нежелательным является сочетанный прием кальцийсодержащих антацидов с молоком, что способствует развитию «молочно-щелочного» синдрома (тошнота, рвота, полиурия, психические нарушения).
- Невсасывающиеся антациды лишены многих нежелательных явлений всасывающихся и чаще наблюдаются при длительном, бесконтрольном приеме данных препаратов. При длительном приеме алюминия гидроксида может снижаться всасывание фосфатов в кишечнике, что иногда сопровождается возникновением гипофосфатемии. Указанное осложнение чаще возникает у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Клинически значимое повышение уровня алюминия и магния в крови отмечается лишь у больных с выраженной

почечной недостаточностью, в таких случаях кумуляция алюминия может привести к энцефалопатии и остеомалации. У больных с нормальной или умеренно сниженной функцией почек заметного повышения уровня алюминия в крови при лечении антацидами не происходит.

- Наиболее частой нежелательной реакцией при применении алюминия гидроксида является запор, магния гидроокись обладает послабляющим действием и может вызывать диарею. В комбинированных алюминий/магневых антацидах от соотношения алюминий/магний зависит то или иное влияние на моторику желудочно-кишечного тракта. Если алюминий/магневый коэффициент равен единице или немного выше, препарат не оказывает влияния на моторику или, в редких случаях, может вызывать послабляющий эффект (как правило, при увеличении дозы).

Противопоказания

В современных условиях применение всасывающихся антацидов считается нежелательным. Противопоказаниями для невсасывающихся антацидов являются выраженная почечная недостаточность, болезнь Альцгеймера. Фосфат алюминия противопоказан при беременности.

Взаимодействие антацидов с другими лекарственными средствами

Антациды, содержащие ионы кальция, магния и алюминия, являются комплексономами. Они связывают большое количество лекарственных средств, таких как дигитоксин, тетрациклин, дикумарин, индометацин, аспирин, циметидин, ранитидин, фамотидин, теofilлины и др. Прием антацидов снижает биодоступность слабых кислот: барбитуратов, сульфаниламидов, пенициллинов и др. Всасывание же слабых оснований (атропина, аминазина, анаприлина и др.) увеличивается.

Антациды целесообразно сочетать с применением М-холинолитиков (для prolongации эффекта антацидов), ИПП (для уменьшения их разрушения в желудке).

Нельзя сочетать применение антацидов с субцитратом висмута и сукральфатом из-за фармакодинамической несовместимости препаратов.

Чтобы избежать нежелательного взаимодействия, антациды следует назначать за 2 часа до или через 2 часа после приема других препаратов.

A02B. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ

A02BA. Блокаторы H₂-рецепторов

Блокаторы H₂-рецепторов (H₂-блокаторы) – класс антисекреторных лекарственных средств, механизм действия которых основан на конкурентном ингибировании рецепторов гистамина париетальных клеток желудка.

Историческая справка

В начале XX века английские ученые (физиолог Генри Дейл и химик Джорж Баргер), изучая физиологические эффекты спорыньи, выявили неизвестное ранее действующее вещество, идентифицированное как β-имидазолил-этиламин, которое в дальнейшем получило название гистамин. Интенсивно изучая роль гистамина в организме (1910–1927 гг.), Дейл вначале не обратил внимания на его стимулирующую роль в секреции желудком соляной кислоты. Открытие просекреторных эффектов гистамина (в 1916 г.) принадлежит ученику И. П. Павлова – Л. Д. Попельскому. Лишь после этого, в 1930-х гг. Дейл экспериментальным путем установил, что гистамин стимулирует желудочную секрецию и способствует развитию язвенной болезни. В 1936 г. Дейл за работы в этой области получил Нобелевскую премию.

Первые антигистаминные препараты появились в 1950-х гг., однако они обладали только противоаллергическим действием, не влияя на желудочную секрецию. Длительное время не удавалось найти вещество, которое ингибировало бы кислото-стимулирующее действие гистамина. В 1972 г. шотландский фармаколог Джеймс Блэк, выявил, что соединение буримаид, которое содержит имидазольное кольцо в боковой цепи, действует на рецепторы париетальных клеток желудка (названные позже H₂-рецепторами), в результате чего угнетается желудочная секреция. За идентификацию H₂-рецепторов и разработку лекарственных средств, блокирующих их, Блэк в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии.

Первый H₂-блокатор получил название циметидин (1975 г.), позже были синтезированы ранитидин, фамотидин, низатидин и роксатидин. H₂-блокаторы сразу стали «золотым стандартом» в терапии кислотозависимых заболеваний и оставались им до создания ингибиторов протонной помпы.

Классификации блокаторов H₂-рецепторов

АТС классификация

A: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A02 Препараты для лечения кислотозависимых заболеваний

A02B Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

A02BA Блокаторы H₂-рецепторов

A02BA01 Циметидин

A02BA02 Ранитидин

A02BA03 Фамотидин

A02BA04 Низатидин

A02BA05 Ниперотидин

A02BA06 Роксатидин

A02BA07 Ранитидина висмута цитрат

A02BA08 Лафутидин

A02BA51 Циметидин в сочетании с другими препаратами

A02BA53 Фамотидин в сочетании с другими препаратами

Классификация H₂-блокаторов по поколению

I-е поколение – Циметидин

II-е поколение – Ранитидин

III-е поколение – Фамотидин

IV-е поколение – Низатидин

V-е поколение – Роксатидин

Фармакокинетика

H₂-блокаторы принимаются перорально или вводятся парентерально (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин).

При приеме внутрь H₂-блокаторы быстро абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность данных препаратов высокая, особенно у низатидина и роксатидина. Максимальная концентрация в плазме достигается, как правило, в течение 1–2 часов после приема. Связываются с белками плазмы на 35 %. H₂-блокаторы характеризуются смешанным (почечным и печеночным) клиренсом. Препараты подвергаются частичной биотрансформации в печени, но преимущественно выводятся почками, причем около 60 % в неизмененном виде.

H₂-блокаторы разных поколений различаются по ряду фармакокинетических параметров, что обусловлено различиями в химической структуре молекулы (табл. 1).

Таблица 1

Фармакокинетические характеристики H₂-блокаторов

Препараты	Биодоступность (%)	Период полувыведения (ч)	Почечная экскреция (%)	Длительность действия (ч)
Циметидин	60–80	2	50–70	4–5
Ранитидин	50–60	2	50	8–9
Фамотидин	30–50	3,5	50	10–12
Низатидин	70	2	60	10–12
Роксатидин	90–100	6	50	10–12

H₂-блокаторы различаются по следующим характеристикам:

- *Селективность действия*, т. е. способность взаимодействовать с рецепторами гистамина только второго типа и не влиять на рецепторы первого типа. Циметидин имеет меньшую селективность, чем ранитидин и фамотидин, и при использовании его в высоких дозах может влиять на H₁-рецепторы.
- *Активность*, т. е. степень ингибирования продукции соляной кислоты. Фамотидин в 40 раз мощнее, чем циметидин и в 8 раз, чем ранитидин. Сила связывания с рецепторами определяет длительность действия. Препарат, который сильно связывается с рецептором, диссоциирует медленно, что обуславливает длительный эффект. Наиболее длительное и эффективное снижение базальной секреции поддерживается после приема фамотидина (до 12 часов). Длительность антисекреторного действия ранитидина – от 8 до 10 часов, циметидина – от 2 до 5 часов.
- *Липофильность*, т. е. способность растворяться в жирах и проникать через клеточные мембраны в ткани, определяя системное действие и влияние на другие органы. Все H₂-блокаторы относятся к гидрофильным лекарственным веществам. Циметидин является умеренно липофильным и наименее гидрофильным. Это определяет его способность проникать в разные органы и влиять на локализованные в них H₂-рецепторы. Ранитидин и фамотидин являются высокогидрофильными, плохо проникают в ткани и преимущественно влияют на H₂-рецепторы париетальных клеток желудка.
- *Взаимодействие с системой цитохрома P450*, от чего зависит скорость метаболизма других лекарственных препаратов в печени. Циметидин вступает в реакцию с цитохромом P450 в 10 раз сильнее, чем ранитидин. Фамотидин вообще не взаимодействует с ним.

В настоящее время циметидин и, в меньшей степени, ранитидин в лечении кислотозависимых заболеваний являются уже пройденным этапом. Практически важное значение имеет фамотидин.

Преимущества фамотидина среди других H₂-блокаторов:

- высокоселективный;
- эффективный при однократном приеме в суточной дозе 40 мг, при этом степень угнетения секреции соляной кислоты за 24 часа составляет 90 %;
- обладает значительной продолжительностью действия (до 12 часов);
- не взаимодействует с системой цитохрома P450;
- не снижает активность алкогольдегидрогеназы в печени;
- высокогидрофильный и нелипофильный, вследствие чего частота побочных эффектов не более 0,8 %;
- не обладает антиандрогенным действием, не вызывает импотенцию;
- не повышает уровень пролактина, не вызывает гинекомастию.

Низатидин и роксатидин являются более поздними поколениями препаратов, но мало чем отличаются от фамотидина и не имеют существенных преимуществ перед ним.

Фармакодинамика

H₂-блокаторы конкурентно блокируют H₂-гистаминовые рецепторы париетальных клеток желудка, подавляя тем самым синтез соляной кислоты. Влияют на базальную и стимулированную (гистамином, пентагастрином, инсулином, кофеином, растяжением желудка) секрецию. Важное свойство – ингибирующее влияние на ночную продукцию соляной кислоты. По степени угнетения общей суточной и ночной секреции соляной кислоты препараты II–V поколений превосходят циметидин (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика фармакодинамических эффектов H₂-блокаторов

Препараты	Угнетение общей секреции (%)	Угнетение ночной секреции (%)
Циметидин	50	50–65
Ранитидин Фамотидин Низатидин Роксатидин	70	80–95

Кроме угнетения секреции соляной кислоты H₂-блокаторы обладают рядом дополнительных эффектов:

- подавляют базальную и стимулированную секрецию пепсина;
- увеличивают продукцию желудочной слизи и бикарбонатов;
- улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка;
- повышают синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка;
- тормозят дегрануляцию тучных клеток, снижают содержание гистамина в периульцерозной зоне и увеличивают количество ДНК-синтезирующих эпителиальных клеток, стимулируя тем самым репаративные процессы.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Показания к применению H₂-блокаторов:

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).
- Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Синдром Золлингера-Эллисона.
- Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Профилактика аспирационных пневмоний.
- Кровотечение из верхних отделов ЖКТ.
- Панкреатит.

Принципы использования H₂-блокаторов в терапевтической практике:

- H₂-блокаторы применяются в основном для лечения неэрозивной формы ГЭРБ (НЭРБ), в виде монотерапии или в сочетании с прокинетиками. Препараты используются в дозе, превышающей терапевтическую в 1,5–2 раза, на протяжении 8–12 недель. Дальнейшее лечение продолжается в качестве поддерживающей терапии или терапии по требованию (в стандартной дозе при первых симптомах).
- При лечении ЯБ H₂-блокаторы эффективно и быстро купируют болевой синдром и способствуют заживлению язвенного дефекта. Абдоминальные боли и диспепсические расстройства исчезают в течение 2 недель у 60–70 % больных с обострением язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Через 4 недели лечения рубцевание дуоденальных язв достигается у 75–80 % больных, через 6 недель – у 90–95 %. Язвы желудка рубцуются несколько медленнее: через 6 недель – у 60–65 % пациентов, через 8 недель – у 85–90 %. При *Helicobacter pylori* (Hр)-ассоциированных язвах H₂-блокаторы не используются. Предлагаемые ранее схемы эрадикации ранитидином или фамотидином оказались малоэффективными. После окончания основного курса лечения рекомендуется проводить поддерживающую терапию в течение 2–6 недель. На фоне приема H₂-блокаторов, в качестве поддерживающей терапии, рецидивы ЯБ возникают в 20–30 %, а без их использования – в 80 %.
- Для лечения язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона H₂-блокаторы назначаются в дозах, превышающих средние терапевтические в 4–10 раз.
- H₂-блокаторы широко используются при симптоматических эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, как для их лечения (стандартная доза), так и для профилактики (поддерживающая доза). Симптоматические язвы сопровождаются нарушением трофики слизистой оболочки, а препараты данной группы обладают способностью повышать ее резистентность и улучшать защитные свойства. Это делает H₂-блокаторы более предпочтительными в лечении симптоматических язв, чем ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые не влияют на трофику слизистой оболочки.
- Перед общей анестезией с целью предупреждения развития аспирационной пневмонии H₂-блокаторы назначают в стандартной дозе накануне вечером и/или утром в день операции.
- При остановке желудочно-кишечных кровотечений положительный эффект, при включении H₂-блокаторов в комплексную терапию, наблюдается в 85 % случаев. Эффективность препаратов связана с ингибированием желудочной секреции, предотвращающей лизис тромба, создании благоприятных условий для заживления язв, уменьшения риска повторных кровотечений.

- При панкреатите использование H_2 -блокаторов связано с их свойством уменьшать синтез секретина и холецистокинина, опосредствовано ингибировать панкреатическую секрецию, что позволяет создать функциональный покой поджелудочной железе. Парентеральное применение препаратов в комплексе консервативных лечебных мероприятий при остром и хроническом панкреатите позволяет быстро купировать боль или уменьшить ее интенсивность. Важным преимуществом приема H_2 -блокаторов является возможность сократить вдвое (с 10 до 5 дней) длительность приема анальгетиков, в частности наркотических и уменьшить кратность их введения.

Суточные дозы и кратность приема

Суточные дозы и кратность приема H_2 -блокаторов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Суточные дозы и кратность приема H_2 -блокаторов

Препарат		Средние дозы (мг/сут)	Кратность приема
Циметидин	Стандартная доза	1000	По 200 мг 3 раза в день (перед едой) и 400 мг на ночь
	Поддерживающая доза	400	1 раз на ночь
	Парентеральное введение	800–1200	Каждые 4 часа
Ранитидин	Стандартная доза	300	2 раза в день (утром и на ночь) или 1 раз на ночь
	Поддерживающая доза	150	1 раз на ночь
	Парентеральное введение	150–200	Каждые 6–8 часов
Фамотидин	Стандартная доза	40	2 раза в день (утром и на ночь) или 1 раз на ночь
	Поддерживающая доза	10–20	1 раз на ночь
	Парентеральное введение	40	Каждые 12 часов
Низатидин	Стандартная доза	300	2 раза в день (утром и на ночь) или 1 раз на ночь
	Поддерживающая доза	150	1 раз на ночь
	Парентеральное введение	300	3 раза в день или в/в капельно продолжалось со скоростью 10 мг/час
Роксатидин	Стандартная доза	150	2 раза в день (утром и на ночь) или 1 раз на ночь
	Поддерживающая доза	75	1 раз на ночь

Наилучший лечебный эффект достигается при назначении H_2 -блокаторов в период с 19 до 22 часов.

Показания к парентеральному введению H_2 -блокаторов:

- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненные кровотечением или угрозой ее развития;

- острый панкреатит или обострение хронического;
- осложненные формы ГЭРБ (стриктуры пищевода) при невозможности орального приема препаратов;
- невозможность орального приема в других ситуациях (коматозное состояние, рвота, наркоз).

Побочные эффекты

Побочные эффекты связаны с относительной селективностью действия на рецепторы гистамина (действие и на H_1 -рецепторы), липофильностью (определяет способность проникать в различные органы и воздействовать на локализованные в них H_2 -рецепторы). Максимальное количество побочных эффектов вызывает циметидин. Ранитидин и фамотидин вызывают меньшее количество побочных эффектов и не влияют на активность печеночных метаболизирующих ферментов.

Фамотидин вызывает побочные эффекты преимущественно со стороны ЖКТ – развиваются или диарея, или (реже) запор. Уменьшение продукции соляной кислоты повышает pH в желудке, что препятствует превращению пепсиногена в пепсин, участвующего в расщеплении белков пищи. Также снижается выделение пищеварительных ферментов поджелудочной железой и желчи, что приводит к нарушению процесса пищеварения и развитию диареи. Частота этих осложнений невелика – 0,03–0,4 % и обычно не требует прекращения лечения. Подобные эффекты присущи всем H_2 -блокаторам. Они дозозависимые и их можно ослабить, снизив дозы препарата.

H_2 -блокаторы могут вызывать гематологические побочные эффекты. Возникают обычно в первые 30 дней лечения, носят обратимый характер, чаще выявляются тромбоцитопения и гранулоцитопения. При использовании фамотидина указанные проявления наблюдаются у 0,06–0,32 % больных.

Антиандрогенное действие, которое наблюдается при длительном приеме (особенно в больших дозах), проявляется повышением уровня пролактина в крови, возникновением галактореи и аменореи, уменьшением числа сперматозоидов, прогрессированием гинекомастии и импотенции. Фамотидин вызывает их гораздо реже, чем циметидин и ранитидин.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пожилых больных H_2 -блокаторы способны вызывать нефатальные аритмии, усиливать сердечную недостаточность, провоцировать коронарораспазм. При внутривенном введении циметидина иногда может наблюдаться гипотензия.

Гепатотоксичность H_2 -блокаторов проявляется повышением уровня трансаминаз, нарушением печеночного кровотока, острым гепатитом, нарушением активности цитохрома P450, которая наиболее характерная для циметидина и минимальна для фамотидина.

Неврологические побочные эффекты (головная боль, головокружение, галлюцинации, нарушение сознания, беспокойство, депрессия, страх) – результат проникновения H_2 -блокаторов через гематоэнцефалический барьер. Степень проникновения в центральную нервную систему циметидина равна 0,24 %, ранитидина – 0,17 %, фамотидина – 0,12 %.

H_2 -блокаторы могут ухудшать течение бронхообструктивных заболеваний, вызывая бронхоспазм. Возможны аллергические реакции по типу крапивницы. Частота появления кожной сыпи после приема фамотидина – 0,1–0,2 %.

Побочный эффект, присущий всем H_2 -блокаторам, но особенно циметидину, – развитие «синдрома рикошета». Поэтому снижение дозировки рекомендуется выполнять постепенно.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым компонентам, которые входят в состав препарата.
- Период беременности и грудного вскармливания.
- Детский возраст до 12 лет (для циметидина).

С осторожностью следует назначать при почечной недостаточности, нарушениях функций печени. В таких случаях рекомендуется уменьшать стандартную дозу H_2 -блокаторов на 50–75 % или увеличивать интервал между приемами (36–48 часов).

Взаимодействие H_2 -блокаторов с другими лекарственными средствами

H_2 -блокаторы могут влиять на рН-зависимое всасывания препаратов. Так, циметидин снижает всасывание кетоконазола, антипирина, аминазина, препаратов железа. Рекомендуется назначать эти препараты за 1–2 часа до приема H_2 -блокаторов. Всасывание H_2 -блокаторов может снижаться до 30% при одновременном приеме с антацидами, последние целесообразно применять через 2 часа после приема H_2 -блокаторов.

Циметидин является одним из сильных ингибиторов системы цитохрома P450 печени, он замедляет метаболизм и повышает концентрацию в крови целого ряда лекарственных препаратов:

- антиаритмических (амиодарон, прокаинамид, хинидин);
- макролидов (эритромицин), с увеличением риска токсичности;
- нейролептиков (клозапин, хлорпромазин);
- наркотических анальгетиков;
- анксиолитиков и снотворных.

Слабое ингибирование цитохрома P450 ранитидином не имеет клинического значения. H_2 -блокаторы последних поколений подобным действием не обладают.

Основной путь элиминации H_2 -блокаторов – почечный. На этом уровне может происходить взаимодействие с другими лекарственными препаратами, экскреция которых осуществляется такими же механизмами. Так, циметидин и ранитидин снижают почечную экскрецию хинидина, новокаиамида до 35 %. Средние терапевтические дозы фамотидина обеспечивают низкую концентрацию в плазме, которая не может обеспечить конкуренцию с другими препаратами на уровне канальцевой секреции.

A02BC. Ингибиторы протонного насоса

Ингибиторы протонного насоса (или ингибиторы протонной помпы; часто применяется аббревиатура ИПП, реже – ИПН) – класс антисекреторных лекарственных препаратов, снижающих продукцию соляной кислоты путем блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса, – водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (H⁺/K⁺-АТФ-азы).

Историческая справка

Первый опытный образец ИПП был синтезирован в 1974 г., а в 1975 г. появился первый промышленный образец – тимопразол. Первый препарат для клинического применения из группы ИПП – омепразол, был синтезирован в 1979 г. в Швеции и в 1988 г. представлен в Риме на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов. Этот конгресс признал ИПП основной группой лекарственных препаратов в лечении кислото-зависимых заболеваний. За омепразолом последовали лансопразол (1991 г., Франция), пантопразол (1994 г., Германия) и рабепразол (1996 г., Великобритания).

В 2001 г. в Швеции был создан левовращающий изомер (S-изомер) омепразола – эзомепразол.

АТС классификация

А: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A02 Препараты для лечения кислотозависимых заболеваний

A02B Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

A02BC Ингибиторы протонного насоса

A02BC01 Омепразол

A02BC02 Пантопразол

A02BC03 Лансопразол

A02BC04 Рабепразол

A02BC05 Эзомепразол

Фармакокинетика

После приема внутрь ИПП быстро абсорбируются из тонкой кишки и поступают в системный кровоток – максимальная концентрация в плазме достигается через 1–3 часа. Далее транспортируются к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка, где выборочно накапливаются в кислой среде секреторных канальцев (концентрация в 1000 раз выше, чем в крови). После всасывания из кишечника ИПП подвергаются метаболизму (метаболизм «первого прохождения»). Образуются неактивные ме-

таболиты, которые выводятся почками и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) (табл. 1). Метаболизм осуществляется двумя изомерами цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP3A4. Существует вероятность мутации гена, кодирующего CYP2C19, что обуславливает наличие групп людей с различным типом метаболизма ИПП: с интенсивным метаболизмом («быстрые метаболизаторы»), с промежуточным вариантом («промежуточные метаболизаторы») и с низкой скоростью метаболизма («медленные метаболизаторы»). Так, период полувыведения ИПП в группе «быстрых метаболизаторов» составляет около 1 часа, а у «медленных метаболизаторов» – от 2 до 10 часов. Среди других ИПП менее от метаболизма, обусловленного CYP2C19, зависят рабепразол и эзомепразол. Основной путь преобразований рабепразола – неферментативный (90 % выводится почками). Эзомепразол – это оптический S-изомер омепразола, который также полностью метаболизируется цитохромом P450. Отличие его состоит в том, что R-изомер на 98 % метаболизируется CYP2C19 и лишь на 2 % CYP3A4, а эзомепразол метаболизируется CYP2C19 в значительно меньшей степени (73 %). При этом 27 % S-изомера метаболизируется через CYP3A4. Вследствие чего, у эзомепразола клиренс в 3 раза ниже по сравнению с R-изомером, который определяет его высокую биодоступность.

Основные фармакокинетические показатели ИПП приведены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели фармакокинетики ИПП

Препараты	Путь введения	Биодоступность (%)	Период полувыведения, (ч)	Период достижения макс. конц., (ч)	Выведение, (%)	
					почками	через ЖКТ
Омепразол	Внутрь, в/в	30–65	0,5–1	0,5–3,5	77	18–23
Пантопразол	Внутрь, в/в	77	1,0–1,9	1,1–3,1	71–80	18
Лансопразол	Внутрь, в/в	80–85	1,3–1,7	1,7	14–23	75
Рабепразол	Внутрь, в/в	52	1,0–2,0	2,0–5,0	90	10
Эзомепразол	Внутрь, в/в	64–89	1,2	1–2	80	20

Фармакодинамика

Секреция соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка осуществляется посредством H⁺/K⁺-АТФ-азы, активные молекулы которой встраиваются в апикальную мембрану париетальных клеток и выполняют роль протонного насоса, что обеспечивает перенос против электрохимического градиента ионов водорода (H⁺) из клетки в просвет железы в обмен на ионы калия (K⁺) из внеклеточного пространства. В обратном направлении K⁺ транспортируются уже по

электрохимическому градиенту, перенося с собой ионы хлора (Cl^-), вследствие чего в просвете секреторных канальцев париетальных клеток появляется соляная кислота.

Все ИПП относятся к производным бензимидазола и, будучи слабыми щелочами, накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток в непосредственной близости от молекулы H^+/K^+ -АТФ-азы. Под влиянием соляной кислоты бензимидазол превращается в тетрациклический сульфенамид, который образует ковалентные дисульфидные связи с SH-группами цистеина H^+/K^+ -АТФ-азы и ингибирует данный фермент. Такие связи являются необратимыми, поэтому для восстановления секреции соляной кислоты париетальной клеткой, необходимы вновь синтезированные протонные насосы, свободные от связи с ИПП. Продолжительность антисекреторного эффекта обусловлена скоростью обновления молекул фермента (половина молекул обновляется в течении 30-48 часов). При однократном приеме ИПП наблюдается дозозависимое угнетение желудочной секреции, без достижения максимального антисекреторного эффекта (поскольку блокируются не все молекулы H^+/K^+ -АТФ-азы, а только те, которые находятся на секреторной мембране). Полностью данный эффект реализуется при повторном приеме ИПП в течение четырех дней, стабилизируясь к пятому дню. При этом существенное повышение интрагастральной $\text{pH} > 6$ поддерживается в течение 18 часов, что способствует рубцеванию язвенных дефектов в короткие сроки.

Показания и принципы использования ИПП в терапевтической клинике

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).
- Функциональная диспепсия.
- Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, входят в схемы антихеликобактерной терапии.
- Гастропатии, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС-гастропатии).
- Кровотечения из верхних отделов ЖКТ.
- Синдром Золлингера-Эллисона.

Наиболее эффективными средствами в лечении кислотозависимых заболеваний на сегодняшний день являются ИПП, которые позволяют достигать и поддерживать оптимальный уровень pH желудка в течение длительного времени. Так, для успешного лечения рефлюкс-эзофагита необходима поддержка $\text{pH} > 4$ на протяжении 18 часов в сутки, для заживления язв двенадцатиперстной кишки – $\text{pH} > 3$, для эрадикации *Helicobacter pylori* (Hp) – $\text{pH} > 5$. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что применение ИПП при кислотозависимых заболеваниях значительно эффективнее по сравнению с H_2 -блокаторами. Препараты данной группы позволяют на протяжении 8–12 недель лечения достичь полного заживления эрозий слизистой оболочки пищевода у 80–90 % больных. У 70 % больных с язвами двенадцатиперст-

ной кишки и у 65 % больных с язвами желудка клиническая ремиссия достигается в течение 2-х недельной терапии ИПП. В эти же сроки почти у 70 % пациентов происходит рубцевание язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки. Через 4 недели лечения заживление дуоденальных язв происходит уже у 90–100 % пациентов. Частота рубцевания желудочных язв через 4 и 8 недель лечения составляет 75 % и 90 %, соответственно. Специальным показанием к применению ИПП является наличие язв желудка и двенадцатиперстной кишки, резистентных к терапии H_2 -блокаторами (встречаются у 5–15 % пациентов).

ИПП при неэрозивной форме ГЭРБ (НЭРБ) назначают в поддерживающей дозе (табл. 2). При эрозивной форме ГЭРБ ИПП назначаются в стандартной дозе. При возникновении изжоги возможно применение «по требованию», наиболее быстрое исчезновение симптомов характерно для рабепразола и эзомепразола. В качестве противорецидивной терапии ИПП следует принимать в поддерживающей дозе. Основным курс лечения ГЭРБ – 4–8 недель, курс противорецидивного лечения – 6–12 месяцев.

Таблица 2

Суточные дозы и кратность приема ИПП

Препарат		Средняя доза (мг/сутки)	Кратность приёма
Омепразол	Стандартная доза	40	По 20 мг 2 раза в сутки (за 30 минут до еды) или 40 мг однократно (утром до еды)
	Поддерживающая доза	20	1 раз в сутки (утром)
	Парентеральное введение	40–80	В/в капельно
Пантопразол	Стандартная доза	40	1 раз в сутки (утром до еды)
	Парентеральное введение	40–80	В/в капельно
Лансопразол	Стандартная доза	30–60	1-2 раза в сутки
Рабепразол	Стандартная доза	20	1 раз в сутки (утром до еды)
	Поддерживающая доза	10–20	1 раз в сутки (утром до еды)
Эзомепразол	Стандартная доза	40	1 раз в сутки (утром до еды)
	Поддерживающая доза	20	1 раз в сутки (утром до еды)

Функциональная диспепсия (особенно язвенноподобная форма) является показанием к назначению антисекреторных препаратов. Хороший эффект достигается при комбинировании ИПП (в стандартной дозе) с невсасывающимися антацидами.

ИПП в терапии ЯБ в основном рассматриваются как компонент антихеликобактерной схемы (согласно Маастрихтским соглашениям 1996, 2000 и 2005 гг.) – в стандартной дозировке 2 раза в сутки в течение 7–14 дней. Но, в Маастрихтских протоколах лечения не делается различия между Нр-ассоциированной и Нр-негативной ЯБ, при которой нет необходимости в эрадикации Нр. В случаях Нр-негативной ЯБ ИПП назначаются в виде монотерапии в стандартной дозировке 1–2 раза в сутки в течение 2–4 недель. Поддерживающая терапия – в стандартной дозировке 1 раз утром (до 8 недель при язве желудка и до 6 недель при язве двенадцатиперстной кишки).

Для лечения и профилактики НПВП-гастропатий ИПП назначают в стандартной дозировке 1 раз в сутки (чаще утром) в течение 2–4 недель.

ИПП при парентеральном введении высокоэффективны в терапии кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Известно, что при pH желудочного сока ≥ 5 не происходит лизиса тромба, образовавшегося на дне язвы, поэтому при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ целесообразно назначение антисекреторных препаратов. Предпочтение отдают ИПП, которые более эффективны чем блокаторы H_2 -рецепторов, в связи со способностью ИПП устойчиво поддерживать pH желудка > 6 на протяжении длительного времени.

При лечении синдрома Золлингера-Эллисона доза ИПП подбирается индивидуально («титруется») до уровня фиксации базальной кислотной продукции ниже 10 мэкв/ч. Начальная доза омепразола составляет 60 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с тяжелыми формами заболевания при неэффективности другой терапии дозу увеличивают до 80–120 мг/сут (в два приема).

Побочное действие

ИПП хорошо переносятся при кратковременной и длительной терапии. Побочные эффекты развиваются редко и в большинстве случаев носят легкий и обратимый характер. Возможные минимальные побочные эффекты: боль в животе, тошнота, метеоризм и понос. При длительном (около 40 месяцев) непрерывном приеме ИПП в высоких дозах (40 мг омепразола, 80 мг пантопразола, 60 мг лансопризол) может возникнуть гипергастринемия, прогрессирование явлений атрофического гастрита, иногда – узелковая гиперплазия энтерохромаффинных клеток слизистой желудка. При внутривенном введении омепразола описаны единичные случаи нарушения зрения и слуха.

Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или продолжаются в течение длительного времени:

Кожа:

- сыпь;
- зуд.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ):

- сухость во рту;
- отрыжка;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- метеоризм;
- запор;

– диарея.

Центральная нервная система (ЦНС):

- головная боль;
- головокружение;
- сонливость.

Другие:

- миалгия;
- артралгия;
- слабость.

Редкие побочные эффекты, требующие внимания:

Кожа:

- крапивница;
- токсический эпидермальный некролиз;
- синдром Стивенса-Джонсона;
- многоформная эритема;
- ангионевротический отек.

ЖКТ:

- синдром избыточного роста бактерий.

Кровь:

- анемия;
- гемолитическая анемия;
- нейтропения;
- лейкоцитоз;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения;
- панцитопения.

ЦНС:

- депрессия.

Мочеполовая система:

- гематурия;
- протеинурия;
- инфекции мочевыводящих путей.

Печень:

- повышение уровня aminотрансфераз;
- лекарственный гепатит, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия (крайне редко).

Другие:

- боль в груди;
- бронхоспазм;
- нарушения зрения;
- периферические отеки.

Противопоказания и предостережения к применению ИПП

- Гиперчувствительность к ИПП.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 14 лет.

ИПП маскируют симптоматику рака желудка, затрудняют его диагностику, поэтому до начала терапии необходимо исключить злокачественное новообразование.

У пожилых пациентов увеличивается период полувыведения и биодоступность ИПП, однако значение максимальной концентрации достоверно не различается и изменения дозы препарата, как правило, не требуется.

У больных с печеночной недостаточностью период полувыведения увеличивается в 5–7 раз, что требует соответствующей коррекции дозы.

При выраженной хронической почечной недостаточности значение максимальной концентрации несколько отличается от такового у здоровых лиц, поэтому коррекция дозы ИПП может быть незначительной или оставаться без изменений.

Взаимодействие ИПП с другими лекарственными средствами

ИПП подвергаются метаболизму в печени с участием цитохрома P450, поэтому могут конкурировать с другими лекарственными средствами. Эти взаимодействия, как правило, существенного клинического значения не имеют. Но, рекомендуется тщательное наблюдение при одновременном применении ИПП с фенитоином или пероральными антикоагулянтами. Рабепразол метаболизируется неферментативным путем, поэтому практически не взаимодействует с другими препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома P450.

ИПП могут влиять на абсорбцию препаратов, биодоступность которых зависит от pH желудочного сока: ускорять всасывание (дигоксина, антибиотиков группы макролидов) и замедлять всасывание (ампициллина, атазанавира, кетоконазола, солей железа).

A02BD. Комбинации для эрадикации *Helicobacter pylori*

Историческая справка

Открытие в 1982 г. австралийскими учеными Р. Уорреном и Б. Маршалом *Helicobacter pylori* (Hр) ознаменовало начало нового этапа в подходах к лечению ряда гастроэнтерологических заболеваний. Признание важности инфекционного агента в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) и хронического гастрита привело к тому, что ключевым моментом схем противоязвенной терапии стали считать антибактериальные препараты, направленные на эрадикацию Hр. На смену сформулированному еще в начале XX века постулату «Нет кислоты – нет язвы» приходят новые парадигмы: «Нет Hр – нет ЯБ», «Хороший Hр – только мертвый Hр».

АТС классификация

А: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A02 Препараты для лечения кислотозависимых заболеваний

A02B Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

A02BD Комбинации для эрадикации *Helicobacter pylori*

A02BD01 Омепразол, амоксициллин и метронидазол

A02BD02 Лансопразол, тетрациклин и метронидазол

A02BD03 Лансопразол, амоксициллин и метронидазол

A02BD04 Пантопразол в комбинации с амоксициллином и кларитромицином

A02BD05 Омепразол, амоксициллин и кларитромицин

A02BD06 Эзомепразол, амоксициллин и кларитромицин

На сегодняшний день антихеликобактерная терапия считается стандартом лечения ассоциированных с Hр заболеваний: атрофического гастрита, ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы желудка, а также после хирургического вмешательства по поводу рака желудка и у близких родственников больных раком желудка. Это отражено в международных Европейских клинических рекомендациях – Маастрихтских соглашениях I (1996 г.), II (2000 г.) и III (2005 г.). Согласно этим документам разработаны следующие схемы эрадикационной терапии.

Антихеликобактерную терапию обычно начинают с **тройной схемы (терапии первой линии)**:

- 1) **ИПП** в стандартной дозе (омепразол, рабепразол и эзомепразол по 20 мг, лансопразол по 30 мг, пантопразол по 40 мг) 2 раза в сутки (утром и вечером до еды)
+
- 2) **Кларитромицин (К)** по 500 мг 2 раза в сутки во время еды
+
- 3) **Амоксициллин (А)** по 1000 мг 2 раза в сутки

или
Метронидазол (М) по 500 мг 2 раза в сутки.

Комбинация К + А считается предпочтительной перед К + М, поскольку она, во-первых, может способствовать достижению лучших результатов лечения в случае назначения терапии второй линии, и во-вторых, в нашей популяции резистентность Нр к метронидазолу составляет около 55 %, что делает его использование в составе тройной схемы эрадикационной терапии первой линии нецелесообразным.

В случае отсутствия успеха лечения (отсутствие эрадикации Нр через 4–6 недель после полной отмены антибиотиков и антисекреторных препаратов) назначают **резервную четырёхкомпонентную схему (квадратерapia или терапия второй линии):**

- 1) **ИПП** в стандартной дозе
- +
- 2) **Висмута субцитрат** по 120 мг 4 раза в сутки
или
по 240 мг 2 раза в сутки
- +
- 3) **Метронидазол** по 500 мг 3 раза в сутки
- +
- 4) **Тетрациклин** по 500 мг 4 раза в сутки.

Если по каким-либо причинам препарат висмута не может быть назначен в составе четырёхкомпонентной терапии, то может использоваться схема тройной терапии, включающей ИПП в стандартной дозе, амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки) в комбинации с тетрациклином (по 500 мг 4 раза в сутки) или фуразолидоном (200 мг 2 раза в сутки).

Согласно рекомендациям I и II Маастрихтских соглашений длительность терапии первой и второй линии должна проводиться в течение 7 дней. Согласно новому консенсусу (Маастрихт III) длительность терапии рекомендуется увеличить до 14 дней, что повышает эффективность эрадикации Нр на 12 %.

В случае, если эрадикация Нр не была достигнута после двух курсов лечения (первой линии и резервными средствами) рекомендуется использовать следующие **схемы третьей линии («терапии спасения»):**

- 1) **ИПП + Амоксициллин** в высоких дозах (3 г/сут) в течение 10–14 дней;
- 2) **ИПП + Амоксициллин + Левофлоксацин** (500 мг/сут) или **Рифабутин** (300 мг/сут) в течение 7–10 дней;
- 3) **ИПП + Амоксициллин + Висмута трикалия дицитрат + Тетрациклин + Фуразолидон** (400 мг/сут) в течение 7 дней.

Наиболее изученной и перспективной является схема с включением левофлоксацина, которая легче переносится, чем четырехкомпонентная терапия и приводит к успешной эрадикации Нр в 81–87 %. При этом десятидневный режим лечения имеет преимущества перед семидневным, а доза левофлоксацина в 500 мг также эффективна, как и 1000 мг.

Линия терапии с включением фуразолидона менее изучена. Эрадикация Нр при ее использовании, по разным данным, составляет от 52 до 90 %.

Схема с рифабутином эффективна у 74–91 % пациентов. Рифабутин имеет серьезные побочные эффекты. Кроме того, рифабутин используется в терапии туберкулеза, что делает его применение в нашей стране нецелесообразным.

Методы лечения, изложенные в Маастрихтских консенсусах, исходят из стратегии тотальной эрадикации Нр: «выявлять (Нр) и лечить (эрадикация)» – «test-and-treat strategy». Важнейшей проблемой, возникшей во время практической реализации Маастрихтских соглашений по тотальной эрадикации Нр, стала вторичная резистентность Нр, растущая с каждым годом, что влечет существенное снижение эффективности эрадикационной терапии. Расширение спектра антибактериальных средств ведет к росту числа побочных явлений до 35–40 % (в т. ч. дисбиоза, антибиотик-ассоциированной диареи). Есть данные о том, что эрадикация Нр при Нр-негативной ЯБ приводит к образованию послеязвенного рубца низкого качества и, как следствие, продлению срока заживления язв, а также более частому рецидивированию и ухудшению течения ЯБ. Поэтому эрадикацию Нр следует проводить по строгим показаниям, после определения чувствительности штаммов Нр к антибиотикам.

A04. ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА И ПРЕПАРАТЫ, УСТРАНЯЮЩИЕ ТОШНОТУ

Историческая справка

Противорвотные и устраняющие тошноту средства, или антиэметики (АЭ) применяют в лечении эметического (от англ. emesis – «рвота») синдрома (ЭС), включающего тошноту, позывы к рвоте и собственно рвоту. Издавна как АЭ используют мяту перечную (упоминания в трудах Гиппократ, Парацельс), с начала XIX века применяют скополамин – алкалоид, содержащийся в растениях семейства паслёновых (скополии, красавке и др.).

Дальнейший поиск новых АЭ стал возможен благодаря активному изучению патофизиологии ЭС, толчком к которому послужило массовое развитие морской и воздушной болезни у военнослужащих во время II мировой войны. Было установлено, что противорвотными свойствами обладают препараты различных групп: нейролептики (хлорпромазин, галоперидол), антигистаминные средства (прометазин, дифенгидрамин) и др.

С 70-х гг. XX века как АЭ применяют антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон). Препараты отличаются друг от друга по механизму действия и эффективности при ЭС различного генеза.

В 80-х гг. доказана важная роль в развитии ЭС активации серотониновых (5-НТ₃) рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС) и на периферии, что позволило создать селективные антагонисты 5-НТ₃-рецепторов с целенаправленным антиэметическим эффектом (ондансетрон, трописетрон, гранисетрон и доласетрон). У АЭ этой группы минимальные побочные эффекты и высокая антиэметическая эффективность.

АТС классификация

А: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A04 Противорвотные средства и препараты, устраняющие тошноту

A04A Противорвотные средства и препараты, устраняющие тошноту

A04AA Антагонисты 5-НТ₃ (серотониновых) рецепторов

A04AA01 Ондансетрон

A04AA02 Гранисетрон

A04AA03 Трописетрон

A04AA04 Доласетрон

A04AD Прочие противорвотные средства

A04AD01 Скополамин

A04AD20** Различные препараты

Листья мяты перечной

Настойка мяты перечной

Таблетки мятные

Фармакокинетика

Ондансетрон принимается перорально, вводится парентерально (в/м и в/в) и ректально. После приема внутрь препарат полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность достигает 60 % в связи с эффектом «первого прохождения» через печень. Биотрансформируется в печени путем гидроксилирования с участием цитохрома Р450 до соединений индольного цикла, а затем конъюгирует с глюкуроновой и серной кислотами. После приема препарата C_{\max} достигается через 1,5 ч.; с белками плазмы крови связывается до 70–76 % препарата. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после ректального введения – 6 ч., после приема внутрь, в/м и в/в введения – 3 ч.; у лиц пожилого возраста – до 5 ч.; при нарушении функции печени – до 15–20 ч. В организме активно метаболизируется, экскретируется почками, при этом 5 % введенной дозы выводится в неизмененном виде.

Гранисетрон назначается перорально и парентерально (в/в). При приеме внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. После в/в введения в дозах 20 мкг/кг или 40 мкг/кг средняя C_{\max} в плазме крови составляет соответственно 13,7 мкг/л и 42,8 мкг/л. Связывание с белками плазмы составляет 65 %. Препарат метаболизируется в печени, подвергается деметилированию и окислению. Метаболиты обладают антисеротониновой активностью. $T_{1/2}$ составляет 3,1–5,9 ч., у онкологических пациентов он повышается до 10–12 ч. Выводится с мочой и калом, в основном в виде конъюгатов, 8–15 % препарата обнаруживают в моче в неизменённом виде.

Трописетрон принимается перорально и вводится парентерально (в/в). Препарат в течение 20 мин. всасывается из ЖКТ почти полностью (более 95 %). Биодоступность зависит от величины дозы: после приема 5 мг достигает 60 % и повышается (вплоть до 100 %) после приема 45 мг. C_{\max} достигается в течение 3 ч. Связывание с белками плазмы составляет 71 %. Трописетрон гидроксилируется с последующей конъюгацией с глутатионом в печени, метаболиты малоактивны. У лиц с быстрым метаболизмом трописетрона $T_{1/2}$ составляет около 8 ч.; при медленном метаболизме $T_{1/2}$ удлиняется до 30 ч. Выводится, в основном, с мочой (70 % в виде метаболитов; около 8 % в неизмененном виде). С калом выводится примерно 15 % в виде метаболитов.

Скополамин слабо всасывается в ЖКТ (10 %). Однако, несмотря на низкую концентрацию в крови, относительно высокое локальное содержание отмечается непосредственно в местах действия - желудке, кишечнике, желчных путях, печени и почках. $T_{1/2}$ составляет 8 ч. Слабо (10 %) связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется преимущественно в печени, выводится с желчью и мочой в неизмененном виде.

Фармакодинамика

Ондансетрон селективно блокирует серотониновые 5-НТ₃-рецепторы нейронов, устраняя тошноту и рвоту, обусловленную высвобождением серотонина.

Трописетрон так же, как и ондансетрон, является конкурентным антагонистом 5-НТ₃-рецепторов в периферических тканях и ЦНС. Блокирует рвотный рефлекс, вызываемый химиотерапевтическими противоопухолевыми препаратами, стимулирующими выброс серотонина из энтерохромаффиноподобных клеток слизистой оболочки желудка и кишечника. Гранисетрон считают антагонистом 5-НТ₃-рецепторов с высокой степенью селективности.

Скополамин – конкурентный антагонист ацетилхолина в парасимпатических постганглионарных нервных окончаниях. Не действует на никотиновые рецепторы. Блокирует действие ацетилхолина на постганглионарные мускариновые рецепторы. Действие препарата связано преимущественно с гладкими мышцами ЖКТ. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. В терапевтических дозах не влияет на ЦНС.

Препараты мяты оказывают седативное, умеренное спазмолитическое, желчегонное, противорвотное и местнораздражающее (раздражает нервные окончания слизистых оболочек) действие. При нанесении на слизистые оболочки оказывает умеренное анальгезирующее действие.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Противорвотные препараты показаны для лечения тошноты и рвоты различного происхождения.

Препараты центрального действия, блокирующие серотониновые (5-НТ₃) рецепторы, применяют при ЭС на фоне проведения лучевой терапии и химиотерапии онкологических заболеваний, для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты.

Препараты центрального действия, блокирующие дофаминовые рецепторы применяют при:

- тошноте и рвоте различного генеза (при токсемии, лучевой терапии, наркозе, нарушениях диеты, побочном действии и непереносимости лекарственных средств (препаратов наперстянки, цитостатиков, антибиотиков и др.), заболеваниях печени и почек, черепно-мозговых травмах, беременности);
- нарушениях моторики верхнего отдела ЖКТ (рефлюкс-эзофагит, пилороспазм, атония желудка, в том числе у больных с сахарным диабетом);
- послеоперационной гипотонии и атонии кишечника;
- в составе комплексной терапии язвенной болезни, холецистита и холангита;
- дискинезии жёлчевыводящих путей;
- метеоризме, икоте;
- при эндоскопических и рентгенконтрастных методах исследования ЖКТ.

Тиэтилперазин, метоклопрамид, сульпирид рекомендуют также при тошноте и рвоте центрального генеза на фоне вестибулярных нарушений, головокружений.

Показания к применению скополамина: морская и воздушная болезнь («синдром укачивания»), болезнь Меньера, паркинсонизм, расширение зрачка с диагностической целью (исследование глазного дна, определение истинной рефракции глаза), воспалительные заболевания глаз (ирит, иридоциклит, кератит), травмы глаза, хирургическая премедикация, двигательное и психическое возбуждение, гиперсаливация.

Показания к применению препаратов мяты: тошнота, рвота, спазм гладких мышц (почечная колика, желчная колика, кишечная колика). Улучшение вкуса микстур (для настойки).

Дозы и способы применения противорвотных средств

Ондансетрон

Таблетки: максимальная суточная доза ондансетрона составляет 32 мг, для пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени – 8 мг. Детям в возрасте младше 12 лет препарат не назначают.

Раствор для инъекций: препарат вводят в/м или в/в путем разовой медленной инъекции или инфузионно. Взрослым применяют в дозе 4–8 мг в/в медленно. Детям можно назначать одноразово в/в в дозе 5 мг/м².

Ректально: препарат назначают в дозе 16 мг. Не рекомендуется применять у детей.

Гранисетрон

Для приема внутрь – по 1 мг 1–3 раза/сут; максимальная суточная доза – 9 мг. Для в/в инфузии разовая доза для взрослых – 3 мг, максимальная суточная доза – 9 мг; для детей – разовая доза составляет 40 мкг/кг, но не более 3 мг.

Трописетрон

Назначают курсами по 6 дней. Суточная доза для взрослых – 5 мг. В первый день вводят 1 флакон в/в капельно или струйно медленно, последующие 5 дней внутрь по 1 капсуле за 1 ч. до завтрака, запивая водой. Для детей старше 2 лет рекомендуемая доза трописетрона составляет 0,2 мг/кг; максимальная суточная доза – 5 мг.

Скополамин

Взрослым назначают таблетки по 10 мг 3–5 раз/сут. Максимальная суточная доза – 100 мг. Детям в возрасте старше 6 лет – 0,3–0,6 мг/кг массы тела в сутки. Максимальная суточная доза – 1,5 мг/кг.

Раствор для инъекций вводят п/к, в/м, в/в струйно (медленно) или капельно. Взрослым вводят по 2–4 мл (20–40 мг) 2–3 раза/сут. Максимальная суточная доза не должна превышать 100 мг. Детям в возрасте старше 6 лет – 0,3–0,6 мг/кг массы тела в сутки. Максимальная суточная доза для детей – 1,5 мг/кг, но не более 100 мг. Про-

должительность применения определяется индивидуально, в соответствии с клинической ситуацией.

Препараты мяты

Настой из листьев мяты перечной назначают внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день (готовится перед употреблением из расчета 5 г листьев мяты на 200 мл воды).

Настойку мяты принимают внутрь по 10–15 капель в 1/4 стакана воды за 15–20 мин. до еды 2–3 раза в день.

Таблетки мятные употребляют по 1–2 сублингвально.

Побочные действия

На фоне применения *ондансетрона* и *трописетрона* возможно появление головной боли, головокружения, диареи, запоров.

Побочные эффекты при приеме *ондансетрона*:

- боли в грудной клетке (в ряде случаев с депрессией сегмента ST);
- аритмия;
- артериальная гипотензия, брадикардия;
- икота, сухость во рту;
- транзиторное бессимптомное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови;
- спонтанные двигательные расстройства, судороги;
- крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отёк, анафилаксия;
- приливы крови к лицу, чувство жара;
- временное нарушение остроты зрения;
- гипокалиемия.

При приеме *трописетрона* у больных с артериальной гипертензией может повышаться артериальное давление, в редких случаях возможны зрительные галлюцинации. При применении *гранисетрона* возможны транзиторное повышение активности печёночных ферментов (трансаминаз) в крови, запоры, головная боль, кожная сыпь.

Скополамин: сухость во рту, запор, парез аккомодации, нарушение зрения, повышенная чувствительность глаз к свету, обострение глаукомы, сухость слизистой оболочки носа, сухость кожных покровов, уменьшение потоотделения, тахикардия, затрудненное мочеиспускание, аллергические реакции.

Препараты мяты могут вызывать аллергические реакции.

Противопоказания

Антагонисты 5-HT₃-рецепторов: повышенная чувствительность к препарату, тяжелая артериальная гипертензия, беременность (назначение только по жизненным

показаниям), период лактации (применении при отказе от кормления грудью на период лечения).

Скополамин: повышенная чувствительность к препарату и его компонентам, паралитический илеус, глаукома, гипертрофия предстательной железы с задержкой мочи, механическая кишечная непроходимость, миастения, тахиаритмия, мегаколон.

Препараты мяты: гиперчувствительность, ранний детский возраст, сахарный диабет (для таблеток).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ондансетрон следует назначать с осторожностью одновременно с индукторами цитохрома P450 (CYP2D6 и CYP3A) – барбитуратами, карбамазепином, каризопродолом, аминоглутетимидом, гризеофульвином, азота закисью, папаверином, фенилбутаном, фенитоином (вероятно, и с другими гидантоинами), рифампицином, толбутамидом; с ингибиторами цитохрома P450 (CYP2D6 и CYP3A) – аллопуринолом, антибиотиками группы макролидов (в том числе эритромицином), антидепрессантами (ингибиторами моноаминоксидазы), хлорамфениколом, циметидином, содержащими эстрогены пероральными контрацептивами, дилтиаземом, дисульфирамом, вальпроевой кислотой, натрием вальпроатом, флуконазолом, фторхинолонами, изониазидом, кетоконазолом, ловастатином, метронидазолом, омепразолом, пропранололом, хинидином, хинином, верапамилом.

При одновременном приёме *трописетрона* с рифампицином, фенобарбиталом или другими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, происходит снижение его концентрации в плазме и уменьшение противорвотного действия.

Никаких специфических лекарственных взаимодействий с гранисетроном не отмечено.

Скополамин: одновременный прием препарата потенцирует холинолитическое действие трициклических антидепрессантов, антигистаминных средств, хинидина. Сочетанное использование с антагонистами допаминовых рецепторов снижает эффективность обоих лекарственных средств. Одновременное применение скополамина и стимуляторов β -адренорецепторов может вызвать тахикардию. Антациды, антидиарейные средства, содержащие каолин или аттапулгит; кетоконазол, метоклопрамид ослабляют антихолинергический эффект.

A05. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

A05A. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

A05AA. Препараты желчных кислот

Историческая справка

К группе относят хенодеоксихоловую (ХДХК) и урсодеоксихоловую (УДХК) кислоты. Впервые УДХК была обнаружена в желчи бурого медведя, откуда и произошло ее название (от лат. *ursus* – «медведь»). Еще в древнем Китае врачи использовали сухую медвежью желчь для лечения заболеваний печени и билиарного тракта. Опыт использования препаратов желчных кислот (ПЖК) датируется серединой прошлого столетия, когда была синтезирована УДХК. Способность УДХК к десатурации желчи и растворению мелких холестериновых желчных камней выявили ее эффективность при лечении желчнокаменной болезни у больных на фоне хронического активного гепатита. Исследования, проведенные в 80-е годы, доказали результативность применения ПЖК в лечении хронических холестатических поражений печени (первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит). В настоящее время продолжается активное изучение терапевтических эффектов препаратов данной группы.

АТС классификация

A: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A05 Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчевыводящих путей

A05A Средства, применяемые при билиарной патологии

A05AA Препараты желчных кислот

A05AA01 Кислота хенодеоксихоловая

Хеносан

Хенофальк

Хенохол

A05AA02 Кислота урсодеоксихоловая

Урсосан

Урсофальк

Фармакокинетика

ПЖК после перорального приема быстро и хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (в тощей кишке за счет пассивной диффузии, в подвздош-

ной кишке за счет активного транспорта). Через систему портальных вен попадают в печень, где подвергаются метаболическим реакциям (конъюгация с глицином и таурином) и выделяются с желчью. Попадая с желчью в кишечник, под влиянием кишечных бактерий они превращаются в литохолевую кислоту, часть которой выделяется с калом, а оставшаяся часть подлежит печеночно-кишечной циркуляции. Метаболиты литохолевой кислоты имеют более высокую гидрофильность и выводятся из организма преимущественно с фекалиями, очень малое количество (менее 1 %) – с мочой. При приеме УДХК в разовой дозе (500 мг) концентрация в сыворотке крови через 30, 60 и 90 мин. составляет 3,8; 5,5 и 3,7 мкмоль/л соответственно. Терапевтическая эффективность зависит от концентрации УДХК или ХДХК в желчи. При систематическом приеме ПЖК происходит дозозависимое увеличение доли УДХК или ХДХК в пуле желчных кислот до 50–75 %. Препараты проходят через плацентарный барьер.

Фармакодинамика

Желчные кислоты относятся к естественным метаболитам – физиологическим компонентам желчи. ХДХК – первичная, а УДХК – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота. Являются желчными кислотами печеночно-кишечной регуляции. От общего пула желчных кислот содержание УДХК и ХДХК составляет 5 % и 20–30 % соответственно. Механизмы действия ПЖК многообразны и не все окончательно изучены. Преимущественно имеются данные о производных УДХК.

Препараты оказывают гипополипидемический (гипохолестеринемический), желчегонный и холеретический эффекты. Они тормозят ферментативный синтез и всасывание холестерина в печени, снижая активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, что, в свою очередь, ведет к уменьшению концентрации холестерина в желчи; изменяют соотношение желчных кислот и холестерина в сторону преобладания УДХК или ХДХК в общем пуле желчных кислот. Препараты количественно и качественно изменяют желчь: повышают уровень конъюгированных и уменьшают соотношение триокси- и диоксихолевых желчных кислот, повышают концентрацию гликохолевой кислоты в сравнении с таурохолевой, увеличивают содержание фосфолипидов.

ПЖК имеют холелитолитические свойства. Результатом уменьшения насыщенности желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза холестерина в печени и понижения его секреции в желчь, замедления осаждения (увеличение времени нуклеации) и повышения растворимости холестерина в желчи с образованием жидких кристаллов, уменьшения литогенного индекса желчи является растворение имеющихся и профилактика образования новых холестериновых желчных камней.

Цитопротективный механизм действия препаратов УДХК и ХДХК связан с тор-

можением реакций и связыванием продуктов перекисного окисления липидов, усилением обезвреживающей функции гепатоцитов и репарацией структур клеточных мембран (вследствие наличия гидрофильности, ПЖК улучшают текучесть фосфолипидного бислоя мембраны гепатоцитов, восстанавливают структуру клеток и защищают их от повреждений). Кроме того, препараты образуют двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран, стабилизировать их и делать невосприимчивыми к действию цитотоксичных мицелл.

Подавление секреции токсичных желчных кислот в желчь и всасывание их в подвздошной кишке, что способствует их выведению из организма, обуславливает антихолестатический эффект ПЖК.

Иммуномодулирующее действие ПЖК обусловлено снижением синтеза иммунокомпетентного IgM (и, в меньшей степени, IgG и IgA), угнетением экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов (это предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, уменьшает продукцию аутоантител и способствует снижению иммунопатологических реакций), нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др.

Препараты УДХК и ХДХК имеют антиапоптотический механизм действия. За счет снижения концентрации ионизированного Са в клетках блокируется выход цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, предотвращает активацию каспаз и, соответственно, апоптоз (запрограммированную смерть клетки) холангиоцитов.

Ингибирующий эффект УДХК на пролиферативную активность фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитарного происхождения, свидетельствует о ее антифибротическом эффекте.

Препараты УДХК блокируют фиброгенез за счет купирования некрозов гепатоцитов; препятствуют поступлению антигенов из желудочно-кишечного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера; стимулируют активность коллагеназ в печени и блокируют ферменты, участвующие в синтезе компонентов соединительной ткани. Они задерживают прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом, уменьшают риск развития варикозного расширения вен пищевода. Появились сообщения, что препараты УДХК тормозят рост клеток колоректального рака (противоопухолевое действие в отношении рака толстой кишки).

УДХК оказывает противовоспалительное действие. Обладая высокими полярными свойствами, ПЖК образуют нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюксата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике***Основные показания:***

- Растворение некальцинированных желчных холестериновых камней (размером до 15–20 мм) при сохраненной функции желчного пузыря.
- Растворение остатков камней после литотрипсии.
- Холестатический синдром при первичном билиарном циррозе печени, склерозирующем холангите, гепатитах различной этиологии и других состояниях внутривнутрипеченочного холестаза.
- Билиарный диспепсический синдром.
- Билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит.
- Реактивный гастрит при дуоденогастральном рефлюксе.
- Муковисцидоз (кистозный фиброз печени).
- Токсические и алкогольные поражения печени.
- Дискинезии желчевыводящих путей.
- Профилактика поражений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков.
- Профилактика рака толстой кишки у пациентов с высоким риском его развития (например, при язвенном колите).

Способ применения и дозы УДХК: внутрь, перед сном (капсулы не разжевывать и запивать небольшим количеством жидкости), при лечении желчнокаменной болезни – 1 раз в сутки перед сном; при заболеваниях печени – 2–3 раза в сутки. Суспензия рекомендуется для применения у детей и у пациентов с затрудненным глотанием. Хронические заболевания печени, холестериновые желчные камни: непрерывно в течение длительного времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) в суточной дозе от 10 мг/кг (2–5 капсул или 10–25 мл суспензии соответственно) до 12–15 мг/кг. Билиарный рефлюкс-гастрит: 250 мг/сут (1 капсула или 5 мл суспензии); курс – 10–14 дней. Первичный билиарный цирроз: 10–15 мг/кг/сут (при необходимости – до 20 мг/кг) в течение 6–24 мес. (до нескольких лет). Первичный склерозирующий холангит: 12–15 мг/кг/сут (до 20 мг/кг) в течение 6–24 мес. (до нескольких лет). Муковисцидоз (кистозный фиброз): до 20–30 мг/кг/сут в течение 6–24 мес. и более. Токсические и алкогольные поражения печени: 10–15 мг/кг/сут в течение 6–12 мес. и более.

Способ применения и дозы ХДХК: внутрь 1 капсулу (250 мг) утром и 2 капсулы (0,5 г) вечером. Максимальная суточная доза – 1,5 г (6 капсул). Применяют для растворения необызвествленных холестериновых камней небольшого размера (диаметром до 20 мм), не обнаруживаемых при обычном рентгенологическом исследовании, особенно при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству. Длительность лечения зависит от величины камней, течения заболевания, переносимости препарата (6–48 недель до года и более). При рецидиве принимают по 1–2 капсулы

(0,25–0,5 г) в течение 3 мес. и более. Следует строго соблюдать регулярность приема ХДХК. После перерыва в лечении продолжительностью 3–4 недели курс лечения рекомендуется начинать заново.

При использовании ПЖК в лечении желчнокаменной болезни контроль эффективности терапии осуществляется каждые 6 мес. путем проведения рентгенологического и ультразвукового исследования желчевыводящих путей с целью профилактики рецидивов холелитиаза. Лечение необходимо продолжать еще несколько месяцев после растворения желчных камней. При холестатических заболеваниях печени следует периодически определять активность трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови.

Побочное действие

ПЖК являются безопасными препаратами, которые практически не имеют серьезных побочных эффектов.

Наиболее важные побочные эффекты ПЖК:

- диарея;
- транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови;
- тошнота;
- аллергические реакции;
- боли в в эпигастральной области и правом подреберье;
- кальцинирование желчных камней.

Диарея в большинстве случаев прекращается спонтанно. В отдельных случаях возникает необходимость либо в кратковременном снижении суточной дозы ПЖК или замене препаратов ХДХК препаратами УДХК. Повышение активности трансаминаз не превышает удвоенных значений верхней границы нормы и все повышенные значения почти всегда нормализуются в процессе дальнейшей терапии желчными кислотами. При лечении первичного билиарного цирроза может наблюдаться преходящая декомпенсация цирроза печени, которая исчезает после отмены препаратов. Во время лечения женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции. В экспериментальных исследованиях выявлена возможность повреждающего действия на плод, что обуславливает нежелательность назначения препарата во время беременности. Требуется осторожность при назначении кормящим женщинам (неизвестно, проникает ли лекарственное средство в грудное молоко).

Противопоказания

- Острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей.
- Рентгеноположительные (обызвествленные) желчные камни.

- Цирроз печени в стадии декомпенсации.
- Неспецифический язвенный колит.
- Болезнь Крона.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность к ПЖК.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Алюминийсодержащие антациды, холестирамин и колестипол связывают препараты желчных кислот в кишечнике, снижают их всасывание из желудочно-кишечного тракта и ослабляют эффективность.

Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомицин, прогестины увеличивают насыщение желчи холестерином и снижают способность УДХК и ХДХК растворять холестериновые желчные конкременты.

УДХК повышает эффект оральных антидиабетических препаратов.

A05B. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ, ЛИПОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА

A05BA. Гепатотропные препараты

Историческая справка

Гепатотропные препараты или гепатопротекторы (ГП) способствуют сохранению и восстановлению структуры и функции гепатобилиарной системы. Центральное место среди них занимают препараты растительного происхождения, содержащие флавоноиды расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), о полезных свойствах которой знали еще римляне, используя в лечении заболеваний печени. Всемирная организация здравоохранения включила расторопшу в «Монографию лекарственных растений». С 1969 года для лечения больных с хроническими заболеваниями печени стали применять препараты из расторопши пятнистой, содержащие изомерные флавоноидные соединения (силибин, силикрестин, силидианин). Одним из первых ГП появился силибинин, позже – эссенциале, затем лив-52. Многолетний опыт применения подтвердил эффективность и переносимость ГП.

Классификации гепатотропных препаратов

АТС классификация

A: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A05 Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчевыводящих путей

A05B Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные вещества

A05BA Гепатотропные препараты

A05BA03 Силимарин

Дарсил

Легалон

Силегон

Карсил

Лепротек

Таблетки силибора 0,04 г, покрытые оболочкой

A05BA06 Орнитин оксоглурат

Гепат-Мерц гранулят

Гепат-Мерц концентрат для инфузий

A05BA08 Антраль

A05BA09 Тиотриазолин

A05BA50 Различные препараты

Галстена

Эссенциале Н / форте

Апкосул

Вигератин
 Ви Тогепа
 Гепар композитум
 Гепатофальк Планта
 Лецитин
 Лив-52
 Лива
 Ливомин
 Сирепар
 Таблетки «Ливолек»
 Хепель
 Цитраргинин
 A05BA53 Силимарин, комбинации
 Гепабене
 Симепар

Классификация в зависимости от химической структуры и происхождения

В клинической практике ГП разделены на *группы в зависимости от химической структуры и происхождения*:

- Растительного происхождения.
- Животного происхождения.
- Содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).
- Содержащие аминокислоты.
- Синтетического происхождения (антраль, тиотриазолин).

Фармакокинетика

Фармакокинетика ГП на сегодня недостаточно изучена. Их принимают как перорально, так и парентерально. Легалон, силибор, гепабене свободно всасываются из желудочно-кишечного тракта (период полуабсорбции – 2,2 ч.). Они метаболизируются в печени путем конъюгации, затем реабсорбируются и включаются в энтерогепатическую циркуляцию. В связи с этим их концентрация в плазме невысокая. Главный компонент силибинин выводится преимущественно (80 %) с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов. Период полувыведения – 6,3 ч. ГП не кумулируются в организме, хорошо всасываются при приеме внутрь, метаболизируются в печени, метаболиты выводятся из организма с мочой и калом.

Фармакодинамика

Действие ГП направлено на восстановление гомеостаза печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации. Группа ГП гетерогенна и включает вещества различных химических групп с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы.

К общим фармакологическим свойствам ГП относят:

- усиление обезвреживающей функции гепатоцитов в результате увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов или повышения активности ферментов, участвующих в окислении ксенобиотиков;
- торможение реакций избыточного перекисного окисления липидов (ПОЛ), связывание продуктов ПОЛ (перекисей водорода, свободных ионов O^{++} и H^+ и др.);
- стабилизация и репарация структур клеточных мембран (лидирующую роль здесь играют ЭФЛ).

Помимо этого, ГП оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, блокируют фиброгенез за счет купирования некрозов гепатоцитов; препятствуют поступлению антигенов из желудочно-кишечного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера; стимулируют активность коллагеназ в печени и блокируют ферменты, участвующие в синтезе компонентов соединительной ткани.

ГП растительного происхождения содержат в своем составе экстракт (смесь флавоноидов) расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин.

Силимарин представляет собой смесь 3-х основных изомерных соединений – силибинина, силикристина и силидианина (в легалоне, например, их соотношение 3:1:1). Все изомеры имеют фенилхромановую структуру (флаволигнаны).

Силибинин является основным компонентом не только по содержанию, но и по клиническому эффекту. Наряду с основными фармакологическими эффектами, которые присущи всем ГП, он блокирует соответствующие места связи ряда токсических веществ и их транспортные системы (при отравлении одним из токсинов бледной поганки – альфа-амантином). Его производные целесообразно применять при заболеваниях печени с клиническими и биохимическими признаками активности.

Карсил и легалон назначают при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками. В состав гепатофальк-планта помимо экстракта расторопши пятнистой входят экстракты травы и корня чистотела и корневища турмерика яванского (куркумы), в силу чего наряду с гепатопротекторным он оказывает желчегонное, спазмолитическое и антибактериальное действия, снижает насыщенность желчи холестерином. Применяют препараты при острых и хронических гепатитах, жировом гепатозе, циррозе печени.

Близким по свойствам является препарат гепабене, состоящий из экстрактов расторопши пятнистой и дымянки аптечной. Последняя оказывает спазмолитическое действие. Гепабене имеет еще слабительный и диуретический эффекты. Применяют при хронических гепатитах и циррозах печени, жировой дистрофии органа, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками.

Лив-52 содержит лекарственные растения, широко используемые в народной

индийской медицине (порошок каперсов колючих, цикория обыкновенного, паслена черного, сенны западной, терминалии аржуны, тысячелистника обыкновенного, тамарикса галльского, железа оксид). Лив-52 защищает паренхиму печени от токсических агентов (за счет индукции цитохрома Р450 и ацетальдегиддегидрогеназы), обладает антиоксидантным действием (вследствие увеличения уровня клеточных токоферолов), нормализует активность Na^+/K^+ -АТФазы и восстанавливает соотношение отдельных фосфолипидных фракций в мембранах гепатоцитов (в частности уменьшает количество гепатотоксичного лизолейцина). Препарат показан при хронических и острых (в период реконвалесценции) гепатитах различной этиологии, циррозах печени, жировой дистрофии печени, дискинезии желчевыводящих путей, холецистите, анорексии. Лив-52 применяют также для профилактики токсических поражений печени, вызываемых антибиотиками, противотуберкулезными препаратами, жаропонижающими средствами.

ГП животного происхождения (сирепар) представляют собой гидролизаты экстракта печени крупного рогатого скота, содержащие цианокобаламин, аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты и, возможно, фрагменты ростовых факторов печени. Их рекомендуется назначать при хронических гепатитах и циррозах печени, токсических и лекарственных поражениях паренхимы печени. Однако доказательных исследований, подтверждающих их клиническую эффективность, не имеется, а прием потенциально опасен по ряду причин. Их не следует поэтому назначать больным с активными формами гепатита, так как могут нарастать явления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов. Из-за высокого алергогенного потенциала обязательно следует проводить определение чувствительности к препарату. Кроме того, применение гидролизатов печени крупного рогатого скота резко повышает вероятность заражения пациента прионовой инфекцией, вызывающей такое фатальное нейродегенеративное заболевание, как губчатая энцефалопатия (болезнь Крейтцфельда-Якоба). В связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма препараты данной группы в клинической практике лучше не применять.

Препараты, содержащие ЭФЛ (эссенциале, лецитин) восстанавливают структуру и функции клеточных мембран и обеспечивают торможение процессов деструкции клеток, что обуславливает патогенетическую обоснованность их использования при заболеваниях печени. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие осуществляется за счет непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидный бислой мембран поврежденных гепатоцитов, что приводит к восстановлению его барьерной функции. Субстанция ЭФЛ представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Наличие двух эссенциальных (необходимых) жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной

формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными фосфолипидами. В отличие от других ГП в отношении эффективности ЭФЛ имеется достаточная доказательная база. ЭФЛ повышают вероятность ответа на альфа-интерферон, особенно при лечении хронического вирусного гепатита С, снижают частоту рецидивов после прекращения терапии альфа-интерфероном и хорошо переносятся больными. Действие препаратов направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. ЭФЛ назначают при острых и хронических гепатитах, циррозе печени, алкогольной, наркотической интоксикации и других формах отравлений, радиационном синдроме, псориазе.

К препаратам, содержащим аминокислоты, относят орнитин. Это ГП с гипозотемическими свойствами, который утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины (орнитиновый цикл), снижает концентрацию аммиака в плазме, способствует нормализации кислотно-основного равновесия организма, синтезу инсулина и соматотропного гормона. Действие основано на участии в орнитиновом цикле мочевинообразования (образование мочевины из аммиака). В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие компоненты – аминокислоты орнитин и аспартат, которые участвуют в дальнейших биохимических процессах. Орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина), он является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины). Аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината) и служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Орнитин усиливает метаболизм аммиака в печени и в головном мозге. Он положительно влияет на гипераммониемию и динамику энцефалопатии у больных циррозом печени. Применяется при жировой дистрофии, гепатитах, циррозах, при поражениях печени в результате употребления алкоголя и наркотиков, для лечения нарушений со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени.

Препараты синтетического происхождения – относительно новая группа гепатотропных средств. Наиболее известен среди них антраль, синтезированный на основе координационного соединения алюминия с N-(2,3-диметил)-фенилантраниловой кислотой. Антраль является универсальным ГП. Наряду с гепатозащитным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антитоксическим, противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами он обладает анальгезирующим и ангиопротекторным действиями. Фармакодинамика обеспечивается универсальностью механизма действия, включающего в себя нормализующее влияние практически на все основные звенья поражения гепатоцитов. Анальгезирующий эффект связан с угнетением синтез и активности брадикинина, простагландинов и дру-

гих нейроактивных веществ, повышающих чувствительность болевых рецепторов. Ангиопротекторная активность связана с восстановлением капиллярной гемоперфузии, исчезновением аваскулярных зон и закрытием артерио-венулярных шунтов, нормализацией калибра и формы микрососудов. Антраль используется для лечения и профилактики острых и хронических гепатитов различного генеза, в том числе, токсической, алкогольной, криптогенной и вирусной этиологии, циррозов печени.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- токсические поражения печени;
- острый и хронический гепатиты различной этиологии;
- поражение печени лекарственными препаратами;
- хронические воспалительные заболевания печени;
- циррозы печени различной этиологии;
- жировая дистрофия печени различной этиологии;
- печеночная энцефалопатия;
- печеночная кома;
- отравление гепатотропными ядами;
- радиационный синдром;
- псориаз (в качестве вспомогательной терапии);
- лептоспироз (при гипераммонемии).

Наиболее часто ГП используются в терапевтической (гастроэнтерологической) практике. При выборе ГП необходимо учитывать следующие *требования*:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

При вирусных поражениях печени ГП идут в дополнение к этиотропной терапии.

Выбор и дозировка ГП определяются следующими основными факторами:

- этиологией заболевания печени;
- наличием холестаза;
- степенью активности патологического процесса;

- необходимостью проведения длительной антифибротической терапии;
- включением в патогенез некроза гепатоцитов аутоиммунных реакций.

Терапию ГП необходимо проводить дифференцированно с учетом механизма развития заболевания. Каждый препарат имеет свою особенность действия, выделяющую его среди других.

Производные силимарина целесообразно применять при заболеваниях печени с клиническими и биохимическими признаками активности. Осторожность следует соблюдать у больных с холестазом (под воздействием препарата холестаз может усиливаться). Силимарин препятствует проникновению в клетки печени гепатотоксических веществ. Выпускается раствор силимарина для внутривенных инфузий, используемый для лечения острых экзогенных интоксикаций, в том числе при отравлениях бледной поганкой – дигидросукцината натрия соль (легалон-сил). Дозировка препаратов устанавливается индивидуально, в зависимости от тяжести течения заболевания. Таблетки, драже и капсулы следует принимать не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Длительность курса терапии производными силимарина не должна превышать 4–6 недель, после этого при необходимости продолжения лечения целесообразно сменить препарат, например, назначить ЭФЛ.

В клинической практике препараты, содержащие ЭФЛ, используется по 3 основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при назначении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина и др.). Их назначают при хронических гепатитах, циррозе печени, жировой дистрофии, печеночной коме. Также применяют при радиационном синдроме и токсикозе беременных, для профилактики рецидивов ЖКБ, предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях. Применение эссенциале при активных гепатитах может способствовать усилению холестаза и воспалительной активности. Рекомендованная схема назначения ЭФЛ предусматривает проведение курса 10 внутривенных инъекций по 10–20 мл (2–4 ампулы), предварительно разведенных кровью пациента. По окончании курса препарат назначается перорально по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 3 мес. Препарат может применяться во время беременности. При острых поражениях печени длительность приема препарата можно ограничить двумя неделями. За это время достигается устойчивое купирование субъективных жалоб больного и практическая нормализация биохимических показателей крови.

Орнитин в основном используется для коррекции проявлений печеночной энцефалопатии. Препарат назначается внутривенно 20–40 г (4–8 ампул) или внутрь по 1 пакету гранулята, растворенного в 200 мл жидкости, 2–3 раза в сутки, короткими или длительными курсами. Возможно использование в качестве дополнительного

источника метаболического азота у пациентов, страдающих белковой недостаточностью.

Побочное действие

ГП характеризуются низкой токсичностью, поэтому даже длительное применение в терапевтических дозах является безопасным. В отдельных случаях возможны усиление диуреза, аллергические реакции (кожный зуд, кожная сыпь), тошнота, рвота, диарея, повышенная чувствительность к препарату.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препаратов.
- Почечная недостаточность (орнитин).
- Нарушение функции эндокринных желез.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ГП совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в клинической практике.

A06. СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Историческая справка

Идеи очищения, выведения ядов, токсинов, шлаков из организма известны человечеству давно. Древние египтяне пользовались большим количеством лекарственных растений и соками из них, в том числе и для очищающих процедур. Их рецепты встречаются у Плутарха, Диоскорида, в папирусе Эберса.

Методиками очищения организма (кишечника) занимался Андромач – врач Нерона, последний царь Пергама – Аттал III Филометер, а также Клеопатра, оставившая о сохранении красоты сочинения, уцелевшие по настоящее время.

В начале XX века был открыт слабительный эффект фенолфталеина.

В последующем были предложены новые слабительные средства.

Классификации слабительных средств

АТС классификация

A: ПРЕПАРАТЫ

A06 Слабительные средства

A06A Слабительные средства

A06AB Контактные слабительные средства

A06AB06 Гликозиды сены

A06AC Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого

A06AC01 Препараты из семян подорожника яйцевидного (блошного)

A06AD Осмотические слабительные средства

A06AD10 Комбинации неорганических солей

A06AD11 Лактулоза

A06AD15 Макроголь

A06AD65 Макроголь, комбинации

A06AX Прочие слабительные средства

A06AX01 Глицерол

Классификация слабительных средств по механизму действия

- Слабительные, действующие в просвете кишечника:
 - гидрофильные коллоидные вещества, увеличивающие объем кишечного содержимого (отруби, семя подорожника);
 - осмотические слабительные (невсасывающиеся неорганические соли, моно- и дисахариды);
 - увлажняющие (поверхностно-активные вещества) и размягчающие слабительные (докузаты, вазелиновое масло).
- Раздражающие слабительные (стимулируют секрецию и моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)):
 - дифенилметаны (бисакодил);

- антрагликозиды (сенна и кора крушины);
- касторовое масло.
- Прокинетические средства (действуют в основном на моторику ЖКТ):
 - стимуляторы 5-НТ4-рецепторов;
 - блокаторы опиатных рецепторов.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетика и фармакодинамика слабительных недостаточно изучены.

Выделяют 3 механизма их действия:

- задержка жидкости в просвете кишки за счет гидрофильности или осмотического действия;
- уменьшение всасывания жидкости путем подавления транспорта воды и электролитов в толстой и тонкой кишке;
- влияние на моторику – подавление непропульсивных сокращений или стимуляция перистальтики.

На этом основана одна из классификаций.

Действие слабительных на моторику и секрецию в кишечнике приведено в табл. 1.

Таблица 1

Действие слабительных на функции кишечника

Препарат	Тонкая кишка		Толстая кишка		
	Время прохождения пищи	Непропульсивные сокращения	Перистальтические волны	Перистальтические броски	Содержание воды в кале
Клетчатка	Сн.эффекта	?	Усил.эффекта	?	Усил.эффекта
Соли магния	Сн.эффекта	—	Усил.эффекта	Усил.эффекта	Усил.эффекта
Лактулоза	Сн.эффекта	?	?	?	Усил.эффекта
Метоклопрамид	Сн.эффекта	?	Усил.эффекта	?	—
Цизаприд	Сн.эффекта	?	Усил.эффекта	?	Усил.эффекта
Антрагликозиды	Сн.эффекта	Сн.эффекта	Усил.эффекта	Усил.эффекта	Усил.эффекта
Дифенилметаны	Сн.эффекта	Сн.эффекта	Усил.эффекта	Усил.эффекта	Усил.эффекта
Докузаты	Сн.эффекта	?	?		

Примечание:

- сн. эффекта – снижение эффекта;
 усил. эффекта – усиление эффекта;
 ? – эффект не изучен.

Большее практическое значение, однако, имеет классификация слабительных по их эффекту в стандартных дозах (табл. 2).

Клетчатка

Объем и консистенция кала и содержание в нем воды во многом зависят от количества клетчатки в рационе. Клетчатка устойчива к действию пищеварительных ферментов и поступает в толстую кишку почти в неизмененном виде.

В зависимости от состава и растворимости она в той или иной степени подвергается ферментации микрофлорой толстой кишки, что имеет два важных последствия:

- образование короткоцепочечных жирных кислот, участвующих в трофике эпителия;
- увеличение количества бактерий.

Ферментация клетчатки обычно уменьшает количество воды в кишечном содержимом, но рост бактерий увеличивает его объем, тогда как жирные кислоты могут усиливать моторику толстой кишки. С другой стороны, сохранившаяся клетчатка вбирает воду, увеличивая объем кишечного содержимого. Суммарный эффект зависит от состава клетчатки (табл. 3); в целом, при запоре лучше помогает нерастворимая, устойчивая к ферментации клетчатка (например, лигнин).

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных слабительных средств

Действие и его начало при использовании стандартных доз		
Нормальный стул, 1–3 сут.	Мягкий или полужидкий стул, 6–8 ч.	Водянистый стул, 1–3 ч.
Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого Отруби Семя подорожника Метилцеллюлоза Поликарбофил Поверхностно-активные вещества Докузаты Полосамеры Лактулоза	Раздражающие слабительные Дифенилметаны Бисакодил Антрагликозиды Сенна Кора крушины	Осмотические слабительные* Фосфат натрия Сульфат магния Гидроксид магния Цитрат магния Касторовое масло

Примечание:

*Выраженность и скорость послабляющего действия увеличиваются с повышением дозы.

Таблица 3

Свойства разных видов клетчатки

Вид клетчатки	Растворимость в воде	Степень ферментации, %
Лигнин (неуглеводное строение)	Низкая	0
Целлюлоза	Низкая	15
Гемицеллюлоза	Высокая	56–87
Слизи и камеди	Высокая	85–95
Пектины	Высокая	90–95

Отруби содержат более 40 % клетчатки. Пшеничные отруби богаты лигнином и больше всего увеличивают объем кишечного содержимого. В овощах и во фруктах

много пектинов и гемицеллюлозы, которые лучше подвергаются ферментации и слабее влияют на скорость прохождения пищи по ЖКТ.

Семя подорожника входит в состав многих средств от запора, в частности выпускаемых в виде вафель. Содержит гидрофильную слизь, которая разрушается бактериями толстой кишки, способствуя их пролиферации. Обычная доза составляет 2,5–4 г (1–3 чайные ложки в 250 мл фруктового сока). Выпускается также полусинтетическая клетчатка, например метилцеллюлоза и поликарбофил. Она устойчива к ферментации и увеличивает объем кишечного содержимого за счет абсорбции воды.

Осмотические слабительные

Солевые слабительные. Эти средства содержат катионы магния или фосфатные анионы (сульфат, гидроксид и цитрат магния, фосфат натрия). Их послабляющее действие связывают с осмотическим эффектом – задержкой воды, которая стимулирует перистальтику. В этом процессе большую роль играют медиаторы воспаления. Считается, что препараты магния стимулируют выброс холецистокинина, который вызывает накопление воды и электролитов в просвете кишки, а также стимулирует моторику. Каждые 0,5 ммоль Mg^{2+} повышают массу кала примерно на 7 г.

Обычная доза этих слабительных содержит 20–60 ммоль Mg^{2+} и в течение 6 ч. вызывает стул объемом 300–600 мл. Сильный горький вкус некоторых препаратов магния может вызвать рвоту, для смягчения вкуса используют соки цитрусовых. Фосфаты всасываются в большей степени, чем ионы магния, и для послабляющего действия необходимо их принимать в больших дозах.

Как правило, назначают внутрь раствор фосфата натрия, содержащий 1,8 г гидрофосфата и 4,8 г дигидрофосфата натрия на 10 мл. Средняя доза для взрослых – 20–30 мл с большим количеством воды. В большинстве случаев солевые слабительные переносятся хорошо, однако их следует избегать или назначать с осторожностью при почечной недостаточности, болезнях сердца, электролитных нарушениях и в сочетании с диуретиками. У таких больных надо исключать развитие гипермагниемии, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, гипернатриемии и гипокальциемии. *Фосфат натрия* можно вводить и в клизме (при этом меняется вид слизистой прямой кишки).

Неперевариваемые моно- и дисахариды и спирты. К ним относятся глицерин, лактулоза, сорбитол, маннитол.

Глицерин – трехатомный спирт, при приеме внутрь всасывается, но при введении в прямую кишку вбирает воду и смазывает слизистую. Задержка воды стимулирует перистальтику, и обычно менее чем через 1 ч. возникает стул. Препарат назначают только ректально – в свечах по 2–3 г и в виде клизмы с 5–15 мл 80 % раствора. Возможны неприятные ощущения в заднем проходе, жжение, местная гиперемия с небольшим кровотечением. Некоторые свечи содержат стеарат натрия, вызывающий местное раздражение.

Лактулоза, сорбитол и маннитол в кишечнике гидролизуются до органических кислот, которые закисляют кишечное содержимое и создают осмотический градиент. По этому градиенту поступает вода, стимулируя перистальтику.

Сорбитол и лактулоза одинаковы по эффективности при запоре, вызванном опиоидами и винкристином, при запоре у пожилых и при идиопатическом хроническом запоре. Препараты выпускают в виде 70 % раствора, который назначают по 15–30 мл на ночь, при необходимости дозу увеличивают до 60 мл/сут. в несколько приемов. Стул может появиться только через 24–48 ч. В первые дни лечения часто наблюдаются метеоризм и усиленное отхождение газов, в дальнейшем эти явления уменьшаются.

Полиэтиленгликоль/электролиты. Длинноцепочечный полиэтиленгликоль плохо всасывается и благодаря большой осмотической активности задерживает воду. Чтобы избежать потери ионов через стенку кишечника, к нему добавляют изотонический раствор сульфата натрия, бикарбоната натрия, хлорида натрия и хлорида калия. В высокой дозе (4 л раствора за 3–4 ч.) препарат широко используют для опорожнения толстой кишки перед диагностическими процедурами, меньшие дозы (250–500 мл/сут.) находят все большее применение при запорах, устойчивых к другим средствам.

Начат выпуск макроголя (полиэтиленгликоль 3350) в порошке, его обычная доза при запоре – 17 г/сут. в 225 мл воды.

Увлажняющие и размягчающие слабительные

Докузаты (диоктилсульфосукцинаты) – поверхностно-активные анионы; снижая поверхностное натяжение, они облегчают смешивание каловых масс с водой и жирами, что размягчает кал и способствует дефекации. Вместе с тем, докузаты стимулируют секрецию воды и электролитов (очевидно, повышая концентрацию цАМФ) и увеличивают проницаемость слизистой ЖКТ.

Выпускаются докузаты натрия, калия и кальция в различных лекарственных формах. Несмотря на широкое применение, их эффективность в большинстве случаев сомнительна.

Вазелиновое масло – смесь алифатических углеводородов, получаемых из вазелина. Не переваривается и плохо всасывается. Прием в течение 2–3 дней размягчает каловые массы и может препятствовать всасыванию из них воды.

Раздражающие слабительные

Непосредственное воздействие этих препаратов на энтероциты, нейроны ЖКТ и гладкие мышцы только начинают изучать. Они вызывают небольшое воспаление в тонкой и толстой кишке, способствуя накоплению воды и электролитов и усиливая моторику. Эти эффекты опосредованы, в частности, простагландинами и оксидом

азота, вызывающими образование соответственно цАМФ и цГМФ и, возможно, ингибированием Na^+ , K^+ -АТФазы. К раздражающим слабительным относят *дифенилметаны, антрагликозиды и касторовое масло*.

Дифенилметаны. К этой группе относятся близкие по фармакологическим свойствам бисакодил и фенолфталейн. *Фенолфталейн*, когда-то один из самых частых компонентов слабительных, запрещен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) из-за возможного канцерогенного действия. Оксифенизатин, также применявшийся в прошлом, снят с производства ввиду гепатотоксичности. Эффективные дозы дифенилметанов у разных больных, могут отличаться в 4–8 раз, поэтому стандартная доза иногда оказывается недостаточной, а иногда вызывает боль в животе и секреторный понос. *Бисакодил* выпускается в кислотоустойчивой оболочке. Его назначают 1 раз в сутки: взрослым по 10–15 мг; детям от 6 до 12 лет по 5–10 мг. Препарат активируется путем гидролиза в кишечнике, и его действие обычно начинается спустя не менее 6 ч. Поэтому бисакодил часто принимают на ночь, чтобы утром вызвать стул. Однако свечи действуют намного быстрее – через 30–60 мин. Из-за побочного действия бисакодил нельзя принимать более 10 суток подряд. Большая часть бисакодила выделяется с калом, около 5 % всасывается и выводится с мочой в виде глюкуронида. Дифенилметаны способны повреждать слизистую, вызывая энтероколит. Чтобы избежать активации препарата в желудке, что сопровождается раздражением слизистой и болью в животе, не следует разламывать или разжевывать таблетки, в течение часа до и после их приема нельзя пить молоко и принимать антациды.

Антрагликозиды. К ним относят слабительные растительного происхождения (из алоэ, крушины и сенны). После отщепления сахара препараты превращаются в активные агликоны (реин и франгулин), состоящие из трициклического антраценового ядра с гидроксильными, карбоксильными и метальными группами. Агликоны раздражают слизистую рта, но при хранении и высушивании они превращаются в менее активные димеры (диантроны) и антрагликозиды, а микрофлора толстой кишки вновь активизирует антрагликозиды. Сенну получают из сушеных листьев и стручков кассии остролистной (*Cassia acutifolia*) и узколистной (*Cassia angustifolia*), она содержит гликозиды диреинантрона – сеннозиды А и В. *Кора крушины* содержит гликозиды барбалоин и хризалоин, первый имеется также в алоэ. *Ревень* – еще одно растение, образующее антрагликозиды и применяемое в качестве слабительного. Антрагликозиды можно получать и искусственно, однако синтетический агликон дантрон был снят с производства из-за канцерогенного действия. Антрагликозиды стимулируют перистальтические броски и секрецию воды и электролитов. Препараты плохо всасываются в тонкой кишке и активируются в толстой, поэтому их действие начинается лишь через 6–12 ч. после приема. Активные вещества частично всасываются в тол-

стой кишке и выделяются с желчью, со слюной, с мочой и молоком кормящей женщины.

Касторовое масло. Его получают из семян клещевины (*Ricinus communis*). Содержит два известных токсических вещества – крайне ядовитый белок рицин и триглицерид рициноловой кислоты (основная часть). В тонкой кишке липазы расщепляют последний на глицерин и рициноловую кислоту (активное вещество). Последняя действует в основном на тонкую кишку, стимулируя секрецию воды и электролитов и ускоряя прохождение пищи по кишечнику. Уже 4 мл касторового масла, принятого натощак, через 1–3 ч. оказывают послабляющее действие. Для опорожнения кишечника у взрослых используют более высокую дозу – 15–60 мл. Из-за неприятного вкуса и токсического действия на слизистую и нейроны ЖКТ касторовое масло сейчас назначают редко.

Прокинетические и иные слабительные

Эти средства действуют на особые рецепторы, вовлеченные в регуляцию моторики. Большие надежды возлагают на новые препараты, особенно на более активные стимуляторы 5-НТ4-рецепторов. Слабительным действием обладает *мизопропрост* – синтетический аналог простагландинов, применяемый для профилактики изъязвления ЖКТ на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. Простагландины стимулируют моторику толстой кишки, особенно ее левой половины, поэтому высокие дозы мизопростола вызывают понос. Этот эффект может быть использован для лечения запоров, устойчивых к другим средствам.

Показания и противопоказания

Общие показания: острый и хронический запор, подготовка к хирургическому вмешательству, применение в послеоперационном периоде у больных, находящихся на постельном режиме, для облегчения боли во время дефекации, когда натуживание может ухудшить течение сопутствующих заболеваний (обострение геморроя, грыжа).

Общие противопоказания: при пищевых (алиментарных), неврогенных и эндокринных запорах; при кишечной непроходимости, синдроме острого живота; острых лихорадочных состояниях; непереносимость компонентов препарата; беременность.

Раздражающие слабительные средства показаны при острых запорах (до хронической стадии) и при случайных (транзитных) запорах.

Противопоказаны для длительного применения, а также грудным детям, беременным и кормящим матерям.

Осмотические слабительные средства используют при отравлении пищевыми или лекарственными веществами для эвакуации последних из ЖКТ и острых запорах. Полиэтиленгликоль показан беременным и кормящим матерям.

Объемные слабительные средства показаны при слабовыраженных запорах. Мало эффективны в случае замедления кишечного транзита, так называемый запор «медленного транзита», расстройстве дефекации при постельном режиме, уплотнении фекалий, неврологических расстройствах и нарушении кишечной проходимости. Назначая пшеничные отруби, необходимо исключить синдром раздражённой толстой кишки как причину запора, поскольку имеет место усиление метеоризма при приёме отрубей в большом количестве.

Противопоказаны при беременности из-за риска выкидыша.

Слабительные масла (детергенты) рекомендуют использовать при острых запорах. Противопоказания: гиперчувствительность, воспалительные процессы в брюшной полости, кишечная непроходимость, лихорадочный синдром, беременность.

Побочные эффекты

Раздражающие слабительные средства оказывают стимулирующее действие на кишечник, что делать систематически нельзя, так как это истощает его функциональные резервы. При длительном (более 2 недель) регулярном приеме этих слабительных средств, существует высокий риск формирования лаксативной болезни.

Осмотические слабительные средства при длительном употреблении (месяцами) могут привести к потере электролитов (солей калия, натрия и др.) с каловыми массами, что утяжеляет состояние пациентов с сердечной недостаточностью.

Объемные слабительные средства также способствуют развитию **метеоризма**.

Слабительные масла при длительном приеме в небольшом количестве всасываются из кишечника и могут поражать печень, селезенку и слизистую оболочку кишечника, вызывая в них воспаление или парафиномы. Эти слабительные препараты при постоянном применении вызывают истощение жирорастворимых витаминов и зуд ануса.

Издержки и осложнения неадекватно проводимой терапии слабительными настолько велики, что они позволили сформулировать положение о «Лаксативной болезни», которая развивается практически у всех больных, принимающих группу стимулирующих, раздражающих слабительных средств. *Лаксативная болезнь* – клинический синдром, с местными (кишечными) и общими расстройствами, связанными с нарушением водного, электролитного и витаминного баланса. Проявления сводятся к повреждению слизистой оболочки, водно-электролитным расстройствам с гипокалиемией, усиливаются (или появляются) боли в животе, боли носят как постоянный характер, так и в виде колик, развивается вздутие живота, жжение анального отверстия, обильный водянистый стул, сменяется усилением запоров в связи со снижением органических анионов в кале.

A09. СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ ПИЩЕВАРЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A09A. СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПИЩЕВАРЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ФЕРМЕНТЫ

A09AA. Препараты ферментов

Историческая справка

Основоположником современной ферментологии считается петербургский химик К. С. Кирхгоф, открывший в 1814 г. ферментативное действие водных вытяжек из проросшего ячменя, расщеплявших крахмал до сахара. Препараты ферментов (ПФ) используются в клинической практике с конца XVIII века. Предпосылкой для их разработки были работы, посвященные изучению функции поджелудочной железы. Первым производимым ПФ стал панкреатин (1897 г.), но он терял свою активность вследствие воздействия желудочного сока, что послужило толчком для его производства в оболочке из танина. Так появился Pankreon (первое поколение ПФ). Прогресс в технологии производства ПФ касался обеспечения кислотоустойчивости оболочки препарата, и, кроме того, ее удалось сделать энтеросолюбивой (второе поколение ПФ). Принципиальное значение для беспрепятственной эвакуации из желудка вместе с химусом и обеспечения большой площади соприкосновения с субстратом имеет размер частиц препарата, поэтому дальнейшие разработки в технологии производства ПФ велись в направлении уменьшения размеров лекарственной формы (гранулы, микросферы, минимикросферы). В 1963 г. Pankreon стали производить в виде гранул (без оболочки). В 1983 г. появилось третье поколение ПФ: Pankreon переименовали в Стеон и стали выпускать виде микросфер, заключенных в капсулу. В 1993 г. был получен патент на производство панкреатина в виде минимикросфер (четвертое поколение ПФ). В настоящее время ассортимент ферментов на фармацевтическом рынке довольно широк.

Классификации препаратов ферментов

АТС классификация

**A09 СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
РАССТРОЙСТВАХ ПИЩЕВАРЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ФЕРМЕНТНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ**

A09A Средства заместительной терапии, применяемые при нарушениях пищеварения, включая ферменты**A09AA Препараты ферментов**

A09AA02 Полиферментные препараты (липаза, протеаза и др.)

Дистал

Ипентал

Гранулы оразы

Дигестал

Дигестал форте

Креон

Ликреаз

Мезим форте 3500

Орнизим-Д

Пангрол" 10 000

Пангрол" 25 000

Панзинорм" форте

Панкреатин

Панцитрат

Таблетки сомилазы 20 000 ЛЕ И 300 ЕД (растворимые в кишечнике)

Трифермент

Фестал

Форте энзим

Энзистал

A09AA10 Прочие

Солизим

A09AB Препараты кислот

A09AB02 Бетаин гидрохлорид

Бетаин цитрат

Цитрат бетаина бофур (Ц.Б.Б.)

A09AC Комплексные препараты, содержащие кислоты и пищеварительные ферменты

A09AC01 Препараты, содержащие пепсин и кислоту

Ацидин-пепсин

Пепсидил

Клиническая классификация ПФ в зависимости от состава

- Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидинпепсин).
- Панкреатические энзимы, представленные амилазой, липазой и трипсином (панкреатин, панцитрат, мезим форте, креон).
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в комбинации с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнительными компонентами (дигестал, фестал, панзинорм форте, энзистал).
- Растительные энзимы, представленные папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и др. ферментами (пепфиз, ораза).
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим).

– Дисахаридазы (тилактаза).

Фармакокинетика

ПФ не разрушаются в желудке и сохраняют активность в кишечнике. Принимаются перорально. Выпускаются в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения хлористоводородной кислотой желудочного сока. Размер большинства таблеток или драже составляет 5 мм и более. Тем не менее, известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм. Более крупные частицы, в частности ПФ в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в двенадцатиперстной кишке. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения.

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом были созданы ПФ нового поколения в виде микротаблеток (панцитрат) и микросфер (креон, ликреаз), диаметр которых не превышает 2 мм. Препараты покрыты кишечнорастворимыми (энтеросолюбильными) оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микротаблетки смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При pH дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка.

Фармакодинамика

Нормализующее действие ПФ базируется на их специфической биологической функции расщеплять практически все природные белки, жиры и углеводы. Пищеварительные ферменты (амилаза, липаза, протеаза), входящие в состав ПФ, облегчают переваривание белков, жиров и углеводов, что способствует более полному их всасыванию в тонком кишечнике.

Группа ферментов, содержащих экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин, направлена на коррекцию секреторной дисфункции желудка. Содержащиеся в их составе пепсин, катепсин, пептидазы расщепляют практически все природные белки. Эти препараты используются преимущественно при атрофическом гастрите, их не следует назначать при заболеваниях, протекающих на фоне нормального или повышенного кислотообразования.

Препараты, включающие панкреатические энзимы, используются для коррекции нарушений процесса пищеварения, а также для регуляции функций поджелудочной железы. Применяются комплексные препараты, содержащие основные ферменты поджелудочной железы домашних животных (прежде всего липазу, трипсин, химотрипсин и амилазу). Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности и способствуют купированию клинических признаков внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы, к которым относят снижение аппетита, тошноту, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорею. Препараты отличаются по активности компонентов, что следует учитывать при подборе у конкретного больного. Входящая в комплекс амилаза разлагает крахмал и пектины до простых сахаров - сахарозы и мальтозы. Амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген) и практически не участвует в гидролизе растительной клетчатки. Протеазы в ПФ представлены преимущественно химотрипсином и трипсином. Последний, наряду с протеолитической активностью, способен инактивировать холецистокинин-рилизинг-фактор, в результате чего снижаются содержание холецистокинина в крови и панкреатическая секреция по принципу обратной связи. Кроме того, трипсин является важным фактором, регулирующим моторику кишки. Это осуществляется в результате взаимодействия с RAP-2-рецепторами энтероцитов. Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира в тонкой кишке.

Комбинированные препараты наряду с панкреатином содержат желчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон, растительные желчегонные (куркума) и др. Введение в препарат желчных кислот существенно изменяет его действие на функцию пищеварительных желез и моторику желудочно-кишечного тракта. Препараты, содержащие желчные кислоты, увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Желчные кислоты увеличивают осмотическое давление кишечного содержимого. В условиях микробной контаминации кишечника происходит их деконъюгация, что способствует активации цАМФ энтероцитов с последующим развитием осмотической и секреторной диареи.

Комбинированные препараты, содержащие компоненты желчи и гемицеллюлазу, создают оптимальные условия для быстрого и полного расщепления белков, жиров и углеводов в двенадцатиперстной и тощей кишках. Препараты назначают при недостаточной внешнесекреторной функции поджелудочной железы в сочетании с патологией печени, желчевыводящей системы, при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни, кратковременных погрешностях в еде. Наличие в составе комбинированных препаратов, кроме ферментов поджелудочной железы, компонентов желчи, пепсина и гидрохлоридов аминокислот (панзинорм) обеспечивает нормализацию процессов пищеварения у больных с гипоацидным или анацидным гастритом. Гемицеллюлаза, входящая в состав некоторых препаратов (фестал), способствует расщеплению растительной клетчатки в просвете тонкой кишки, нормализации мик-

рофлоры кишечника. Многие ПФ содержат симетикон или диметикон, которые уменьшают поверхностное натяжение пузырьков газа, вследствие чего они распадаются и поглощаются стенками желудка или кишечника.

ПФ растительного происхождения содержат папаин или грибковую амилазу, протеазу, липазу (пепфиз, ораза). Папаин и протеазы гидролизуют белки, грибковая амилаза – углеводы, липаза, соответственно, – жиры. Данная группа является препаратами выбора для тех, кто по религиозным или каким-либо другим причинам отказывается от приема ферментов животного происхождения.

Также существуют небольшие группы комбинированных ПФ растительного происхождения в сочетании с панкреатином, витаминами (вобэнзим) и дисахаридазы (тилактаза).

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (хронический панкреатит, муковисцидоз, синдром Золлингера-Эллисона, кисты или опухоли поджелудочной железы, врожденная гипоплазия поджелудочной железы, хронический энтерит и др.);
- хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка и кишечника с недостаточной секреторной и переваривающей их способностью;
- заболевания печени и желчных путей (хронический холецистит, дисфункции желчного пузыря и (или) сфинктера Одди, холестатические болезни печени и др.);
- состояния после оперативных вмешательств или лучевой терапии органов желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии);
- для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта в случаях погрешностей в питании;
- нарушение жевательной функции;
- вынужденная длительная иммобилизация;
- малоподвижный образ жизни;
- подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованиям органов брюшной полости;

Наиболее часто ПФ используются в терапевтической (гастроэнтерологической) практике. Терапию ПФ необходимо проводить дифференцированно с учетом механизма развития заболевания, лежащего в основе нарушения пищеварения.

Выделяют *два аспекта действия ПФ*: первичный – гидролиз пищевых компонентов; вторичный – уменьшение абдоминального болевого синдрома и диспептических проявлений. Первичный аспект действия ПФ является основанием для их назначения по поздним показаниям, то есть в качестве заместительной терапии при внеш-

несекреторной недостаточности поджелудочной железы. Вторичный аспект позволяет использовать эти средства по ранним показаниям – для уменьшения болевого и диспептического синдромов при хроническом панкреатите.

Эффективность ПФ в отношении купирования болевого синдрома и диспепсии объясняется тем, что ферменты, входящие в препараты, как впрочем, и собственные панкреатические ферменты, разрушают секретирующиеся в просвет двенадцатиперстной кишки регуляторные белки – рилизинг-пептиды секретина и холецистокинина. В результате снижаются продукция и высвобождение соответствующих гормонов, а, следовательно, по механизму обратной связи тормозится секреция поджелудочной железы. Снижается давление в протоках и паренхиме органа, уменьшаются его ишемия, напряжение капсулы, в результате чего подавляется болевой синдром. Основную роль в реализации механизма обратной связи играют протеазы.

В клинической практике выбор и дозировка ПФ определяются следующими *основными факторами*:

- Составом и количеством активных пищеварительных ферментов, обеспечивающих расщепление нутриентов.
- Формой выпуска препарата:
 - обеспечивающей устойчивость ферментов к действию хлористоводородной кислоты;
 - обеспечивающей быстрое высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке;
 - обеспечивающей высвобождение ферментов при pH 5,0–7,0.
- Нетоксичностью.
- Хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций.
- Длительным сроком хранения.

При выборе средства учитывают характер нарушения стула пациентов: большие дозы липазы могут крепить, а желчегонные компоненты – слабить. Комбинации ферментов с желчными кислотами усугубляют явления рефлюкса. Препараты, содержащие желчь, противопоказаны при гепатитах, циррозах печени, выраженном обострении хронического панкреатита, эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки пищеварительного канала.

ПФ при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы назначают на длительное время, часто пожизненно. Дозы их могут быть снижены при соблюдении строгой диеты с ограничением жира и белка и должны увеличиваться при расширении диеты.

ПФ применяют в начале и во время приема пищи. Доза препарата зависит от степени недостаточности функции поджелудочной железы. Активность ПФ оценивают по активности липазы в стандартных международных единицах, принятых Международной Федерацией фармацевтики (Federation International Pharmaceutical

Unit) – ЕД FIP. Для обеспечения нормального процесса пищеварения необходимо в двенадцатиперстной кишке достичь содержания ферментов, составляющего 10–20 % от выделяющихся при максимальной стимуляции поджелудочной железы у здоровых лиц. Соответствующая суточная доза, которую назначают взрослым, равняется 150 000 ЕД FIP. При полной недостаточности поджелудочной железы необходимо замещение общей суточной потребности в липазе, как правило, до 400 000 ЕД в день. Не рекомендуется превышать ежедневную дозу ферментов в 15–20 тысяч ЕД FIP липазы на 1 кг массы тела. Прием капсул следует разделять в течение дня, проглатывать целиком, запивая большим количеством нещелочной жидкости (например, фруктовыми соками). Эффективность препаратов оценивают по копрограмме. При длительном применении необходимо назначать препараты железа.

Побочное действие

Побочные эффекты при применении ПФ встречаются крайне редко (менее 1 %) и чаще всего носят дозозависимый характер.

Наиболее важные побочные эффекты ПФ:

- Диарея.
- Запор.
- Тошнота.
- Аллергические реакции (чиханье, крапивница, бронхоспазм).
- Ощущения дискомфорта в области желудка.
- Острый панкреатит.
- Гиперурикемия и гиперурикозурия (при использовании высоких доз).
- Болевые ощущения в полости рта и анального отверстия (чаще у детей).

У больных муковисцидозом, длительно использующих высокие дозы ПФ, возможно развитие интерстициального фиброза. При целиакии на фоне атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в крови больных резко меняется обмен пуриновых оснований с накоплением высоких концентраций мочевой кислоты и увеличением ее экскреции. С осторожностью ПФ применяют у больных подагрой.

Противопоказания

- Острый панкреатит.
- Обострение хронического панкреатита.
- Механическая желтуха.
- Кишечная непроходимость.
- Повышенная чувствительность к препаратам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ПФ совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в клинической практике.

Антациды, содержащие кальций или магний, ослабляют действие ПФ.

A10. АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

A10A. ИНСУЛИН И ЕГО АНАЛОГИ

Историческая справка

Инсулин был открыт в конце 1921 г. канадским хирургом Фредериком Г. Бантингом и его ассистентом Чарльзом Г. Бестом в лаборатории физиологии профессора Джона Дж. Р. Маклеода в университете Торонто. Ими был выделен экстракт из поджелудочной железы (как позже выяснилось, содержащий аморфный инсулин), который снижал уровень глюкозы в крови у собак с экспериментальным сахарным диабетом. В 1921 г. на ежегодной встрече Американского Физиологического Общества Ф. Бантинг впервые доложил об успешном выделении инсулина из панкреатического. В январе 1922 г. Ф. Бантинг и Ч. Бест ввели экстракт поджелудочной железы первому пациенту (14-летнему подростку), страдающему сахарным диабетом (СД). В том же 1922 г. Ф. Бантинг и Ч. Бест совместно с Коллипом, Флетчером и Кемпбеллом опубликовали первую работу по использованию инсулина. На основе этих данных в июне 1923 года инсулиновый комитет университета Торонто объявил о том, что разработано безопасное и эффективное средство для лечения СД, пригодное для производства в больших объемах. В этом же 1923 г. Ф. Бантингу и Д. Маклеоду была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины. В 1926 г. Дж. Абель и В. Дю-Виньо получили инсулин в кристаллическом виде. В начале 1950-х годов Фредериком Сангером была полностью расшифрована аминокислотная последовательность инсулина, за что в 1958 г. ему присуждена Нобелевская премия. В 1963 г. синтезирован искусственный инсулин. Первый рекомбинантный человеческий инсулин был одобрен FDA (Food and Drug Administration) в 1982 г. Аналог инсулина ультракороткого действия (инсулин лиспро) одобрен этой же организацией в 1996 г.

Классификации инсулинов

АТС классификация

A: Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм

A10 Антидиабетические препараты

A10A Инсулин и его аналоги

A10AB Инсулины и аналоги для инъекций, быстрого действия

A10AB01 Инсулин человеческий

A10AB04 Инсулин лиспро

A10AB05 Инсулин аспарагин

A10AB06 Инсулин глулизин

A10AD Комбинации инсулинов короткой и средней продолжительности действия для инъекций

A10AD01 Инсулин (человеческий)

A10AE Инсулины и аналоги для инъекций, длительного действия

A10AE04 Инсулин гларгин

A10AE05 Инсулин детемир

Классификация по источникам получения

- Инсулины животного происхождения.
- Препараты инсулина человека полусинтетические (полученные методом ферментативной трансформации свиного инсулина).
- Препараты инсулина человека генно-инженерные (ДНК-рекомбинантные).

Классификация по происхождению

- Бычий.
- Свиной.
- Человеческий.
- Аналоги человеческого инсулина.

Классификация по продолжительности действия

- Инсулины короткого действия (пищевые).
- Короткий инсулин (регулятор, растворимый).
- Ультракороткий инсулин (аналоговый, соответствует человеческому).
- Пролонгированные инсулины (базальные).
- Инсулин средней продолжительности действия.
- Инсулин длительного действия.
- Инсулины комбинированного действия (бифазные).

Фармакокинетика

Препараты инсулина вводятся подкожно или внутримышечно. Внутривенная инфузия инсулинов короткого действия (ИКД) осуществляется только в экстренных случаях (диабетическая кома или прекоматозное состояние). Инсулины пролонгированного действия (ИПД), выпускаемые в виде суспензий, вводятся только п/к или в/м. Наиболее распространенным является п/к путь введения. Местом введения инсулина обычно являются область живота, плечо, подлопаточная область, ягодицы, бедро. Тип вводимого инсулина, доза, температура препарата, место введения, кровоток и мышечная активность данного участка тела являются факторами, определяющими скорость всасывания инсулина в кровь. Поскольку кровоток в жировой клетчатке передней брюшной стенки наибольший, именно там происходит наиболее интенсивное всасывание инсулина, медленнее всасывание происходит при введении инсулина в плечо и бедро, еще более медленно – в ягодичную и подлопаточную области. Низкая температура вводимого инсулина снижает его всасываемость, поэтому флакон с инсулином лучше хранить вне холодильника в темном месте.

Всасываясь из места введения в кровь или поступая туда непосредственно, 10–25 % инсулина связывается с альфа- и бета-глобулинами. Метаболизм инсулина происходит в печени и почках. При первом же прохождении его через печень, 50–60 % инсулина разрушается под действием фермента инсулиназы, небольшая часть неразрушившегося гормона поступает в кровоток, где связывается с белками и циркулирует в связанном состоянии. Другие 40–50 % инсулина метаболизируются в почках (что нужно учитывать у людей с почечной недостаточностью). Незначительное количество инсулина метаболизируется в мышечной и жировой ткани, а также в плаценте. $T_{1/2}$ инсулина после п/к его введения – около 40 мин., в то время как $T_{1/2}$ циркулирующего в крови эндогенного инсулина – 4 мин.

Уже через 10 мин. после п/к введения инсулина отмечается значительный подъем его концентрации в сыворотке. Примерно через 50–60 мин. достигается плато биодоступности инсулина, а снижение уровня циркулирующего инсулина до исходных величин занимает несколько часов, в то время как снижение уровня эндогенного инсулина до базального уровня происходит за несколько минут.

Активность инсулина определяют биологическим методом (по способности понижать содержание глюкозы в крови у кроликов) или физико-химическим методом (путем электрофореза или хроматографии на бумаге). За одну международную единицу (МЕ) или единицу действия (ЕД) принимают активность 42 мкг чистого вещества. Выведение из организма осуществляется почками (60 %) и печенью (40 %); менее 1,5 % выводится в неизменном виде с мочой.

Фармакодинамика

Инсулин является гормоном белковой природы. Вырабатывается в специфических β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Предшественником инсулина является пре-проинсулин – белок-предшественник, состоящий из 110 аминокислотных остатков. После переноса через мембрану эндоплазматического ретикулума от пре-проинсулина отщепляется сигнальный пептид и образуется проинсулин. Далее в аппарате Гольджи длинная цепь проинсулина размещается в гранулы, гидролизуется с отщеплением четырех аминокислотных остатков. В результате образуется инсулин и С-концевой пептид, физиологическое значение которого до настоящего времени не выяснено.

Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей – А и В. Цепь А содержит 21 аминокислотный остаток, цепь В – 30 аминокислотных остатков. Цепи соединены двумя дисульфидными мостиками. Третий дисульфидный мостик находится внутри цепи А. Общая молекулярная масса молекулы инсулина составляет около 5750 дальтон.

Действие инсулина блокирует ряд гормонов, выделяющихся при стрессе или усилении катаболических процессов: кортизола, катехоламинов, глюкагона и соматотропного гормона (СТГ) (с этим связано появление «стрессовой гипергликемии»).

Механизм действия инсулина опосредован через специфические рецепторы, находящиеся на плазматической мембране клетки, и образование инсулин-рецепторного комплекса. Количество этих рецепторов широко варьируется в зависимости от степени толерантности органа к инсулину. В клетках высокочувствительных к инсулину тканей и органов (мышцы, печень, жировая ткань) количество рецепторов достигает 300 тыс. на одной клетке, на толерантных к инсулину клетках (эритроцитах) количество рецепторов в тысячи раз меньше (до 40 рецепторов). Период жизни рецептора составляет 7–12 ч. Образую инсулин-рецепторный комплекс, инсулин проникает внутрь клетки и влияет на процессы фосфорилирования клеточных белков (в т. ч. белков – субстратов рецептора инсулина (Insulin receptor substrate) IRS-1, IRS-2, IRS-3 и IRS-4), а также запускает ряд внутриклеточных реакций, приводящих к поступлению внутрь клетки глюкозы.

Препараты инсулина широко варьируются по продолжительности действия в зависимости от вида инсулина (табл. 1).

Таблица 1

Классификация инсулинов по продолжительности действия

Вид инсулина	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Инсулины ультра-короткого действия	15 мин.	2 часа	4 часа
Инсулины короткого действия	30 мин.	2 часа	6 часов
Инсулины средней продолжительности действия	1–2 часа	6–8 часов	10–12 часов
Инсулины длительного действия	4–8 часа	8–18 часов	20–30 часов

Основное влияние в организме инсулин оказывает на печень, жировую и мышечную ткань, хотя, как было отмечено выше, рецепторы к инсулину находятся практически на всех клетках. Эндогенный инсулин – главный регулятор углеводного обмена, экзогенный – сахароснижающее средство. Подавляя гликогенолиз (расщепление гликогена с образованием глюкозы) и глюконеогенез (синтез глюкозы из неуглеводных источников), он оказывает гипогликемическое действие. Инсулин способствует прохождению глюкозы через клеточную мембрану и ее утилизацию тканями, в печени способствует превращению глюкозы в гликоген. Участвуя в метаболизме белков, инсулин уменьшает образование кетокислот, способствует прохождению аминокислот внутрь клетки. Инсулин оказывает влияние на выработку различных ферментов в организме (пируват-дегидрогеназа, гексокиназа). Влияя на жировой обмен, ин-

сулин способствует снижению кетоновых тел в организме, стимулирует синтез и эстерификацию жирных кислот (до триглицеридов), угнетает липолиз.

Показания и принципы использования инсулина в терапевтической клинике

Основные показания

- Сахарный диабет I типа.
- Сахарный диабет II типа:
 - при неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов с уровнем гликемии более 15 ммоль/л;
 - в предоперационном периоде;
 - при тяжелой сопутствующей патологии;
 - при декомпенсации СД, в т. ч. при лактацидемической или гиперосмолярной коме);
 - при быстром прогрессировании осложнений диабета (ретинопатии, полинейропатии, хронической почечной недостаточности (ХПН) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин.).
- Компонент терапии кахексии, фурункулеза, цирроза печени, тиреотоксикоза.
- Некоторые психические заболевания.
- Компонент поляризующей смеси.
- СД беременных, период лактации.

Особенности применения

При определении дозы инсулина руководствуются уровнем гликемии натощак и в течение суток, а также уровнем суточной глюкозурии. Окончательный подбор дозы проводится на основании общего состояния пациента, под контролем уровня гликемии и глюкозурии. Доза ИКД устанавливается индивидуально. При первоначальном назначении инсулина доза подбирается из расчета 0,5 ЕД на 1 кг массы тела пациента в сутки; в период «медового месяца» (ремиссия после манифестации СД) – 0,4 ЕД/кг в сутки, а при неудовлетворительной компенсации СД суточная доза до 0,7-0,8 ЕД/кг. В пубертатный и период беременности суточная доза может достигать 1 ЕД/кг, что связано с более активным обменом углеводов в этот период. Также необходимо помнить, что чувствительность больных к инсулину различается, поэтому при первоначальном его назначении следует использовать наименьшую эффективную дозу.

ИКД вводят п/к за 10–30 мин. до еды. При введении препарата п/к необходимо соблюдать осторожность, чтобы не попасть в кровеносный сосуд, глубина укола не должна превышать 8 мм. Место инъекции каждый раз меняют и после введения препарата не массируют. Для полного введения препарата в подкожную клетчатку, иглу следует оставить под кожей на несколько секунд.

ИПД, имея рН близкий к тканевому, практически не разрушается после введения, сохраняя 100 % активность. При переходе с терапии ИКД на ИПД, суточная потребность в инсулине покрывается на $1/3$ – $1/4$ ИКД и на $2/3$ – $3/4$ – ИПД.

Для расчета дозы инсулина по уровню гликемии применяется метод П. Форша: при гликемии свыше 8,33 ммоль/л на каждые последующие 0,22 ммоль/л вводить 1 ЕД ИКД каждые 6–8 ч.

Существует множество схем инсулинотерапии, однако общие для всех схем правила:

- доза ИКД в одной инъекции не более 12 ЕД;
- дневная доза не должна меняться более чем на 4 ЕД/сут.;
- суточная доза не должна меняться более чем на 6–8 ЕД/сут.;
- суммарная доза комбинированной инъекции не более 70–80 ЕД;
- соотношение дневной и ночной дозы 2:1 – 3:1;
- коррекция суточной дозы производится по уровню гликемии и глюкозурии.

Схемы инсулинотерапии СД I типа

- Режим дробного введения: малые дозы ИКД, вычисленные по методу Форша, вводятся каждые 2–4 ч. п/к. Этот метод наиболее приемлем при впервые выявленном СД или при декомпенсации СД, когда потребность больного в инсулине не определена или лабильна.
- Базис – болюсный метод 2+2: два раза в сутки вводят ИКД и два раза – ИПД: суточную дозу вычисляют по правилу « $1/3$ »: суммарная утренняя доза равна $1/3$ суточной дозы; доза ИКД равна $1/3$ утренней или вечерней дозы (напр., суточная доза ИКД равна $1/3$ от утренних доз суммы ИКД и ИПД). При такой схеме инсулинотерапии необходимо соблюдать диету с учетом суточного калоража пищи из расчета: на завтрак – 30 % от общего суточного калоража (ОСК); 1-й обед – 10 % ОСК; 2-й обед – 10 % ОСК; полдник – 10 % ОСК; ужин – 20 % ОСК; перед сном – 5 % ОСК.
- Базис – болюсный метод 3+2: перед завтраком, обедом и ужином вводится ИКД; ИПД действия вводится перед завтраком и ужином.
- Базис – болюсный метод 4+1: ИКД вводится 4 раза в сутки: перед завтраком, обедом, полдником и ужином (расчет дозы по уровню гликемии), ИПД – перед сном, соотношение доз 3,5:2,5:3:1.

Уровень гликемии проверяют перед каждым приемом пищи и введением инсулина, для более тщательного контроля подобранной дозы инсулина уровень гликемии целесообразно проверять и через 1–1,5 ч. после еды.

Начальная доза инсулина у взрослых пациентов обычно составляет от 8 до 24 ЕД/сут. У детей доза в начале инсулинотерапии составляет менее 8 ЕД/сут. Однако эти цифры могут широко варьировать в зависимости от чувствительности пациен-

та к инсулину. При высокой чувствительности доза может быть меньше 8 ЕД/сут., у пациентов с высокой резистентностью к инсулинотерапии суточная доза может превышать 24 ЕД. Превышение разовой дозы 40 ЕД допускается лишь в исключительных случаях. При суточной дозе более 0,6 ЕД/кг массы тела препарат следует вводить в разные места с помощью 2-х и более инъекций.

При диабетической коме инсулин вводят в вену струйно или капельно. У больных с почечной и/или печеночной недостаточностью уровень циркулирующего инсулина увеличен, что требует контроля гликемии и снижения дозы вводимого препарата. Поэтому потребность в инсулине может быть уменьшена.

Инсулинотерапия при СД II типа

Согласно рекомендациям Международной диабетической федерации по СД II типа 2005 года инсулинотерапию следует начинать, когда мероприятия по изменению образа жизни, диетотерапия и пероральные сахароснижающие препараты не позволяют поддерживать гликемию на целевом уровне.

После начала инсулинотерапии диетические мероприятия по изменению образа жизни продолжают. Каждое изменение дозы инсулина требует обязательного контроля гликемии. Важнейшим фактором является взаимопонимание между врачом и пациентом, поскольку большинство опасается перехода на инсулинотерапию и нуждается в разъяснениях эффективности и относительной безопасности этого вида лечения.

Начинать инсулинотерапию следует до развития клинических признаков неконтролируемой гликемии, обычно маркером начала инсулинотерапии является повышение уровня HbA_{1c} (по стандарту DCCT) более 7,5 % (при подтверждении данных) на фоне приема максимальных доз пероральных сахароснижающих препаратов. При этом лечение производными сульфонилмочевины, а также ингибиторами альфа-глюкозидазы следует продолжать.

Режимы инсулинотерапии СД II типа:

- пролонгированный инсулин (инсулин детемир, инсулин гларгин) 1 раз в сутки;
- двухфазный инсулин 2 раза в сутки, особенно при высоком уровне HbA_{1c};
- многократные ежедневные инъекции (инсулина короткого действия перед приемами пищи и базального инсулина) при лабильной гликемии, трудно поддающейся контролю или в случае гибкого графика приема пищи.

Инсулинотерапию следует начинать со схемы титрации дозы на 2 ЕД каждые 2 дня. Целевой уровень глюкозы перед завтраком и основным приемом пищи – не более 6,0 ммоль/л, если этот уровень не достигается, следует определять уровень гликемии в другое время суток для выяснения причины неудовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови.

Инсулиноterapia фурункулеза, кахексии, тиреотоксикоза, цирроза печени

Инсулин используется как анаболическое средство. Назначается на требуемый период в небольших дозах (по 5–10 ЕД) с последующим приемом пищи.

Инсулиноterapia при психических заболеваниях

Существуют коматозная и гипогликемическая методики инсулинотерапии. При методике коматозной инсулинотерапии пациенту ежедневно натошак вводится инсулин (в/м или п/к), начиная с 4 ЕД с ежедневным увеличением дозы на 4 ЕД, таким образом достигается доза, после введения которой через 3–5 ч. у пациента постепенно развивается оглушение, затем сонор, переходящий в гипогликемическую кому, характеризующуюся бессознательным состоянием (6–7 баллов по шкале ком Глазго), потливостью, слюнотечением, патологическими стопными знаками. В таком состоянии больной находится 15–30 мин., после чего вводят 20 мл 40 % раствора глюкозы в/в. После возвращения сознания пациенту дают выпить сладкий чай, а затем богатую углеводами пищу. Показанием к коматозной инсулинотерапии является, прежде всего, шизофрения. Противопоказания: любая тяжелая соматическая патология, органические заболевания мозга, коагулопатии.

При астенических и астено-депрессивных состояниях на фоне тяжелых неврозов используется методика гипогликемической (безшоковой) инсулинотерапии. Ее отличием от методики коматозной инсулинотерапии является то, что увеличение дозы инсулина прекращают после первых признаков гипогликемии (чувство голода, слабость, сонливость, повышенное потоотделение), не доводя до угнетения сознания.

Инсулин в составе поляризующей смеси

Чаще всего используется состав: раствора глюкозы 10 % – 200 мл, простой инсулин 8–10 ЕД, КСI 10 % – 10 мл, а также добавляют различные витаминные препараты.

Сахарный диабет у беременных

Поддержание нормогликемии при беременности позволяет избежать преждевременных родов и пороков развития плода, а также осложнений со стороны матери (прогрессирования диабетической ретинопатии, преэклампсии). При СД I типа в случае наступления беременности продолжают инсулинотерапию, проводимую ранее. При СД II типа временно отменяют пероральные сахароснижающие препараты, применяя только диетотерапию. При неэффективности диетотерапии начинают инсулинотерапию. Контролируемых исследований по применению инсулинов у беременных не проводилось, на сегодняшний день можно лишь ретроспективно судить о безопасности их применения. Имеются сообщения о прогрессировании диабетической ретинопатии у беременных, получавших инсулин лиспро. Однако сравнительный анализ применения простого инсулина и инсулина лиспро не выявил различий в частоте раз-

вития диабетической ретинопатии. Кроме того, установлено, что применение беременными женщинами инсулина лиспро обеспечивает хороший контроль гликемии, снижает уровень HbA_{1c} , улучшает качество жизни, не вызывает достоверного увеличения риска пороков развития плода и, в отличие от человеческих инсулинов, не повышает уровень антител в организме матери (риск образования антител класса Ig G связан с тем, что они проникают через плацентарный барьер, нейтрализуют собственный инсулин плода и вызывают у него гипергликемию). Опыт применения других препаратов инсулина пока недостаточен. В соответствии с рекомендациями FDA, препараты инсулина лиспро по действию на плод относятся к категории В (изучение репродукции на животных не выявило неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено), а инсулин гларгин и аспарагин – к категории С (изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено).

Лечение гестационного СД (диабет беременных) начинают с диетотерапии. При неэффективности диетотерапии применяют инсулин. Потребность в инсулине при ранее имевшемся или гестационном СД может уменьшаться в I триместре беременности и увеличиваться во II–III триместрах. Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может значительно снизиться в связи, с чем в этот период необходим тщательный контроль гликемии с целью предупреждения гипогликемического состояния.

Противопоказания

- Гипогликемия.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты

Гипогликемия. Нарушение диеты и режима, введение слишком больших доз инсулина или определенные состояния, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к инсулину (например, надпочечниковая недостаточность) может вызвать гипогликемическое состояние. После инъекции завышенной дозы ИКД это состояние может развиваться через 2–3 ч., на фоне ИПД – в период пика действия. Решающее значение в развитии гипогликемического состояния играет не достигнутый уровень гликемии, а скорость снижения уровня глюкозы в крови. Резкое снижение уровня гликемии до 5,5 ммоль/л грозит развитием гипогликемического состояния, в то время как постепенное достижение уровня гликемии менее 3 ммоль/л может быть не ощущаемо больным. Гипогликемическая кома проявляется адренергической симптоматикой: тахикардией, ощущением слабости, сильного голода, тошноты, потливостью, дрожью, судорожной готовностью и потерей сознания. При первых признаках

гипогликемии необходимо дать больному съесть несколько кусков сахара или выпить сладкий чай. При необходимости повторить через несколько минут. В случае ухудшения состояния, развития комы немедленно вводится 20–40 мл 40 % раствора глюкозы в/в. Дозу вводимой глюкозы можно увеличивать вплоть до появления эффекта, однако чаще всего достаточным бывает введение 40–60 мл. При необходимости повторных введений глюкозы следует сменить венозный доступ. Эффективным является введение 1 мг глюкагона п/к. Поскольку повторяющиеся эпизоды гипогликемии вызывают необратимые изменения психики и интеллекта, особенно у пожилых лиц, при лабильном течении СД предпочтение следует отдать умеренной гипергликемии.

Инсулинорезистентность. В некоторых случаях это осложнение может требовать увеличение суточной дозы инсулина более 200 ЕД. Существует несколько механизмов развития инсулинорезистентности при СД: уменьшение количества или аффинности рецепторов к инсулину или образование специфических антител как к рецепторам, так и к инсулинам. Третьей причиной может выступать разрушение инсулина протеазами. Инсулинорезистентность могут вызывать некоторые эндокринные заболевания, сопровождающиеся повышенной выработкой контринсулярных гормонов: феохромоцитомы, гиперкортицизм, акромегалия, тиреотоксикоз. Тактика ведения таких состояний включает в себя устранение заболеваний, способствующих инсулинорезистентности, замены одного вида инсулина на другой, к которому не произошла сенсibilизация; возможно сочетание инсулина с преднизолоном в течение 2–3 недель в целях иммуносупрессии.

Синдром Сомоджи (синдром «хронической передозировки инсулина» или «синдром постгипергликемической гипогликемии»). Для дифференциальной диагностики этого состояния от «синдрома зари» и недостаточной дозы ИПД накануне вечером, уровень гликемии набирается в 3–4 часа утра. При синдроме Сомоджи уровень гликемии в это время будет снижен, при «синдроме зари» уровень гликемии будет в пределах нормы, при введении недостаточной дозы ИПД накануне вечером – повышен. Проводимая коррекция инсулинотерапии будет кардинально различаться: при синдроме Сомоджи следует снизить дозу инсулина, действие которого приходится на ночные часы; при «синдроме зари» инъекцию ИПД сместить ближе к ночи (в 22 или 23 часа), а при недостаточной дозе инсулина, действие которого приходится на ночные часы, увеличить количество вводимого инсулина.

Увеличение массы тела при инсулинотерапии связано с повышением аппетита, стимуляцией липогенеза. Во избежание этого побочного эффекта, необходимо строгое соблюдение диеты с установленной калорийностью пищи.

Аллергические реакции на сегодняшний день встречаются достаточно редко в связи со все более высокой степенью очистки препаратов инсулина. Системная аллергическая реакция требует отмены препарата и проведения десенсибилизирующих мероприятий. Местные аллергические реакции, проявляющиеся зудом, покраснением,

образованием узелков в месте введения, чаще всего вызываются инсулинами животного происхождения, в этом случае необходимо произвести замену на человеческие инсулины.

Липодистрофия. Эта местная реакция на введение препарата проявляется одним из двух, разных по природе, состояний: липоатрофия и липогипертрофия. Липоатрофия – полное исчезновение подкожного жира в месте многократного введения инсулина, является иммунологической реакцией на плохо очищенные инсулины животного происхождения. Липогипертрофия – противоположная реакция, возникающая в ответ на анаболический эффект инсулина или при нарушении техники введения препарата. Во избежание этого побочного эффекта следует вводить препарат каждый раз в разные места, отступая от места предыдущего укола 10–12 мм. Для профилактики липодистрофий в случае склонности к ним, рекомендуется введение в одном шприце с инсулином равного количества 0,5 % р-ра новокаина.

Отеки. Это преходящие доброкачественные отеки, возникающие в первые недели приема инсулина в связи с задержкой жидкости в организме. Проходят самостоятельно.

Нарушение зрения – возникающее в первые недели прием инсулина нарушение рефракции хрусталика, проходит самостоятельно.

Взаимодействие с другими лекарственными веществами

Совместный прием инсулина с некоторыми лекарственными средствами может вызвать ряд побочных эффектов, связанный с изменением метаболизма глюкозы, что необходимо учитывать при назначении этих препаратов.

Гипогликемическое действие инсулина (соответственно риск гипогликемии) усиливают: пероральные гипогликемические средства, ингибиторы АПФ, акарбоза, дизопирамид, фибраты, клофибрат, ингибиторы МАО, флуоксетин, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты, сульфаниламиды, альфа-адреноблокаторы, амфетамин, анаболические стероиды, циклофосфамид, фенфлурамин, гуанетидин, ифосфамид, метилдопа, тетрациклины, тритоксин, трифосфамид. Под действием пентамида гипогликемия может перейти в гипергликемическое состояние.

Ослабляют действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, diaзоксид, тиазидные диуретики и салуретики, глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматотропин, симпатомиметики (адреналин, сальбутамол), тиреоидные гормоны, хлорпротиксен, пероральные контрацептивы, гепарин, никотиновая кислота, фенолфталеин, фенитоин, трициклические антидепрессанты.

Препараты адреноблокирующего действия (резерпин, бета-адреноблокаторы и др.) могут маскировать симптомы гипогликемии. Эти же препараты, а также соли лития могут как ослаблять, так и усиливать эффекты инсулина.

У пациентов, принимающих инсулин, снижена толерантность к алкоголю.

A10B. ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Историческая справка

История использования пероральных гипогликемических препаратов (ПГП) берет начало еще в Средних веках, тогда для лечения сахарного диабета (СД) использовали растение *Galega officinalis* (французская лилия). В начале XIX века из него был выделен алкалоид галегин (изоамиленгуанидин), который в чистом виде оказался, однако, очень токсичным.

В 1918–1920 гг. были разработаны первые ПГП – *производные гуанидина – бигуаниды*. В дальнейшем, когда был открыт инсулин, их широкое применение в лечении СД было приостановлено. И только с 1957 г. бигуаниды (фенформин, буформин, метформин) возвратились в клиническую практику. Первыми препаратами этой группы были фенформин и буформин, которые из-за высокого риска развития лактоацидоза и слабого гипогликемического действия вскоре были изъяты из употребления. В настоящее время из группы бигуанидов применяется один метформин.

Синтез первых производных сульфонилмочевины (ПСМ) осуществлен в 50-е гг. прошлого столетия (карбутамид – Германия, 1955 г. и толбутамид – США, 1956 г.) Гипогликемические свойства ПСМ были обнаружены случайно у получавших антибактериальные сульфаниламидные препараты для лечения инфекционных заболеваний. В связи с этим начался поиск производных сульфаниламидов с выраженным гипогликемическим эффектом. В 1969–1970-х гг. появились ПСМ II поколения (глибенкламид), а с 1972 г. – III поколения (гликлазид, гликвидон и глимепирид).

В 1997 г. для лечения СД 2 типа были разрешены препараты группы меглитинидов (репаглинид, натеглинид).

Тиазолидиндионы (глитазоны) впервые вошли в клиническую практику в 1997 г. (троглитазон). В 2000 г. использование троглитазона было запрещено из-за высокой гепатотоксичности. За ним были синтезированы пиоглитазон и розиглитазон. Однако, розиглитазон также исключен из списка ПГП, т. к. его использование повышало риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В настоящее время из группы применяется только пиоглитазон.

Классификации ПГП

АТС классификация

A: Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм

A10 Антидиабетические препараты

A10B Пероральные гипогликемические препараты

A10BA Бигуаниды

A10BA02 Метформин

A10BB Производные сульфонилмочевины

A10BB01 Глибенкламид

A10BB03 Толбутамид

A10BB06 Карбутамид

A10BB07 Глипизид

A10BB08 Гликвидон

A10BB09 Гликлазид

A10BB12 Глимепирид

A10BF Ингибиторы альфа-глюкозидазы

A10BF01 Акарбоза

A10BG Тиазолиндиионы

A10BG02 Розиглитазон

Классификация ПГП

В настоящее время ПГП условно разделяют на 2 большие группы:

- *Гипогликемические средства* – производные сульфонилмочевины и меглитиниды (глиниды). Препараты стимулируют синтез эндогенного инсулина (что сопровождается прибавкой веса) и способны вызывать гипогликемические состояния.
- *Антигипергликемические средства* – блокаторы альфа-глюкозидазы, бигуаниды, тиазолидиндионы. Препараты улучшают периферическую утилизацию глюкозы, но не оказывают стимулирующего действия на бета-клетки поджелудочной железы. Они не повышают уровень инсулина в крови и не вызывают гипогликемических состояний.

Классификация в зависимости от точки приложения фармакодинамического эффекта в организме

ПГП классифицируют также в зависимости от точки приложения их фармакодинамического эффекта в организме, что является главным критерием при выборе препарата (табл. 1):

- *Тощая кишка*. ПГП данной группы нарушают всасывание углеводов в кишечнике за счёт ингибирования фермента альфа-глюкозидазы (акарбоза).
- *Поджелудочная железа*. ПГП данной группы (секретогены) заставляют бета-клетки поджелудочной железы выделять эндогенный инсулин. Стимуляция секреции инсулина даёт два побочных эффекта: прибавка веса и риск развития гипогликемических состояний. К секретогенам относят:
 - препараты сульфонилмочевины: глибенкламид, гликлазид, глимепирид;
 - меглитиниды (глиниды): натеглинид, репаглинид.
- *Периферические ткани*. ПГП данной группы (сенситайзеры) повышают чувствительность периферических тканей и органов-мишеней к инсулину. Сенситайзеры включают в себя:
 - бигуаниды: метформин (точка приложения – гепатоциты);

- тиазолидиндионы: пиоглитазон (точка приложения – жировая ткань).

Таблица 1

Сравнительная характеристика ППГ

Лекарственное средство	Эффективность при монотерапии	Главный эффект	Препарат выбора
Препараты сульфанилмочевины	Снижение HbA _{1c} на 1,5–2 %	Стимуляция секреции инсулина	Препарат выбора при нормальном весе
Метформин	Снижение HbA _{1c} на 1,5–1,8 %	Преодоление ИР	Препарат выбора у лиц с ожирением
Пиоглитазон	Снижение HbA _{1c} на 0,5–1,4 %	Преодоление ИР	
Глиниды	Снижение HbA _{1c} на 0,5–0,8 %	Уменьшение ППГ	Препарат выбора при нежелании соблюдать диету
Акарбоза	Снижение HbA _{1c} на 0,5–0,8 %	Уменьшение ППГ	ППГ при нормальном сахаре натощак

Примечания:

ИР – инсулинорезистентность;

ППГ – постпрандиальная гипергликемия.

Производные сульфанилмочевины (ПСМ)

- I поколение: карбутамид, толбутамид, хлорпропамид, толазамид.
- II поколение: гликвидон, гликлазид, глибенкламид, глипизид.
- III поколение: глимепирид.

Фармакокинетика

ПСМ хорошо всасываются в ЖКТ, однако совместный прием пищи или выраженная гипергликемия у пациента могут уменьшать скорость всасывания. При гипергликемии угнетается моторная функция ЖКТ, в результате чего нарушается абсорбция препарата. Поэтому ПСМ рекомендуют принимать за 30 мин. до приема пищи.

Глибенкламид имеет наименьший показатель биодоступности (табл. 2) среди всех ПСМ, однако недавно разработана его микронизированная форма, обладающая улучшенными фармакокинетическими показателями.

В крови большая часть ПСМ связывается с белками плазмы (90–99 %). Действие ПСМ обычно начинается спустя 2–3 ч. после приема (микронизированная форма глибенкламида – через 1 ч.). Несмотря на короткие периоды полувыведения, длительность действия ПСМ существенно больше, что дает возможность принимать их 1–2 раза в день. Это объясняется склонностью ПСМ к распределению и кумуляции в организме, а также формированием активных метаболитов. Глипизид выводится несколько быстрее остальных ПСМ, поэтому его приходится принимать 3–4 раза в сутки, в связи с этим была разработана его новая форма с замедленным высвобождением. Она имеет осмотическую оболочку, пропускающую жидкость внутрь таблетки с постепенным высвобождением активного вещества. Эта форма глипизиды получила название гастроинтестинальная терапевтическая система (ГИТС) и его необходимо

принимать 1 раз в сутки.

Все ПСМ метаболизируются в печени, иногда с формированием активных метаболитов (глибенкламид, глимепирид). Выведение ПСМ осуществляется, как правило, через почки с мочой и только гликвидон – на 95 % выводится с желчью через ЖКТ.

Таблица 2

Фармакокинетические характеристики ПСМ

Препараты	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч.	Продолжительность действия, ч.	Путь элиминации, %	
					почечный	печеночный
ПСМ первого поколения						
Хлорпропамид	90	90	36	24–60	100	–
ПСМ второго поколения						
Глибенкламид	64–90	99	10–12	16–24	50	50
Глипизид ЗВ	90	98–99	2–5	24	80–85	–
Гликлазид	97	94	8–11	24	60–70	–
Гликлазид МВ	95	94	12–20	24	60–70	–
Гликвидон	95	98	1,5	6–8	–	95
ПСМ третьего поколения						
Глимепирид	100	99	5–8	24	60	40

Примечания:

МВ – модифицированного высвобождения;

ЗВ – замедленного высвобождения.

Фармакодинамика и ведущие фармакодинамические эффекты

Гипогликемический эффект. Механизм действия ПСМ связан с их влиянием на бета-клетки поджелудочной железы. При активации сульфонилмочевинных рецепторов β -клеток происходит закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов и деполяризация мембран β -клеток. Из-за деполяризации клеточных мембран происходит открытие Ca^{2+} -каналов, и ионы Ca^{2+} начинают поступать внутрь β -клеток. Результатом этого становится высвобождение запасов инсулина из внутриклеточных гранул и выброс инсулина в кровь. Как результат, ПСМ повышают чувствительность β -клеток к глюкозе крови, поэтому их применение оправдано только у пациентов с функционирующими β -клетками. При правильно подобранном режиме приема основная часть стимулированного выброса инсулина происходит после приема пищи, когда уровень глюкозы крови повышается. Наибольшим сродством к АТФ-зависимым K^+ -каналам β -клеток обладает глибенкламид, который имеет наиболее выраженный сахароснижающий эффект среди всех ПСМ.

Экстрапанкреатические эффекты: некоторые ПСМ (особенно глимепирид) в небольшой степени увеличивают количество рецепторов инсулина и транспортеров глюкозы в мышечной и жировой тканях, за счет чего уменьшается инсулинорезистентность.

ПСМ стимулирует высвобождение соматостатина, тем самым они в некоторой степени подавляют секрецию глюкагона.

Протекторное действие характерно преимущественно препаратам II и III поколений:

- тормозят переход состояния нарушения толерантности к глюкозе в манифестный СД 2 типа;
- снижают риск развития ретино-, нейро- и нефропатии;
- улучшают гематологические показатели, реологические свойства крови, положительно влияют на систему гемостаза и микроциркуляции;
- предупреждают развитие микроваскулитов, в т. ч. поражение сетчатой оболочки глаза;
- подавляют агрегацию тромбоцитов, значительно увеличивают индекс относительной дезагрегации, повышают гепариновую и фибринолитическую активность, увеличивают толерантность к гепарину, проявляют антиоксидантные свойства.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

ПСМ показаны при СД 2 типа, когда диета и физические нагрузки оказались неэффективными.

Производные сульфонилмочевины обладают наиболее выраженным гипогликемическим действием среди всех ПГП. Они снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1,5–2 %. Терапевтическая эффективность ПСМ II поколения, как минимум, в 100 раз выше по сравнению с ПСМ I поколения, что объясняет более редкое использование последних. Лечение рекомендуется начинать с более слабых препаратов (например, с гликлазида или глимепирида), а при неэффективности переходить на более сильные ПСМ (глибенкламид).

Обычно терапию препаратами ПСМ начинают с препаратов короткого действия (гликлазид, глипизид), для применения которых нет ограничений по возрасту и по состоянию функции почек. При необходимости дозу постепенно увеличивают (с интервалом в 1–2 недели). Глибенкламид можно принимать 1 раз/сут., он показан в более молодом возрасте, а пожилым больным его назначать не следует. Глимепирид также принимают 1 раз/сут., и он реже вызывает гипогликемию. Передозировка ПСМ может вызвать опасную гипогликемию, поэтому лечение начинают с минимальных доз (табл. 3). Если при приеме ПСМ развилась гипогликемия, его дозу необходимо снизить или отменить препарат.

ПСМ можно использовать как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими ПГП или инсулином.

Монотерапия ПСМ показана для компенсации СД 2 типа с нормальной массой тела и сниженным уровнем С-пептида. При этом необходимо помнить, что назначе-

ние двух ПСМ одновременно недопустимо. Со временем компенсация гипергликемии на фоне ПСМ у таких пациентов может ухудшаться из-за развития абсолютной недостаточности инсулина (при этом наблюдается прогрессирующее снижение массы тела, ацетонурия, кетоацидоз, значительное снижение С-пептида в плазме). При истинном дефиците инсулина показано назначение инсулина.

Таблица 3

Клиническая характеристика ПСМ второй и третьей генераций

Международное непатентованное название	Стартовая доза, мг	Суточная доза, мг	Кратность приема, раз/сут.
Гликвидон	15	30–120	1–3
Гликлазид	40	80–320	1–2
	30	30–120	1
Глибенкламид	5,0	5–15 (20)	1–2
	1,75–3,5	1,75–14	1–3
Глипизид	2,5–5,0	5–40	1–2
	5,0–10,0	5–40	1
Глимепирид	1,0	1–6 (8)	1
Гликвидон	15	30–120	1–3

В качестве комбинированной терапии ПСМ чаще сочетают с метформином. Это, как правило, пациенты с избыточной массой тела, у которых монотерапия метформином не принесла успеха. При достижении стойкой компенсации заболевания необходимо снизить дозу ПСМ и вернуться к монотерапии метформином. Необходимо избегать назначения очень высоких доз ПСМ, поскольку, с одной стороны, увеличивается риск развития гипогликемических состояний, а с другой – постоянная стимуляция β -клеток приводит к их истощению, развитию периферической инсулинорезистентности и формированию резистентности к действию ПСМ. При неэффективности комбинации ПСМ + метформин или при наличии противопоказаний к назначению метформина можно использовать комбинацию ПСМ + тиазолидиндионы.

Побочные действия

- Гипогликемия (возможна при передозировке препарата, пропуске пищи, злоупотреблении алкоголем).
- Диспепсические расстройства (в том числе тошнота, рвота, диарея), холестаз, повышение массы тела.
- Обратимые лейкопения, тромбоцитопения, в отдельных случаях – апластическая и гемолитическая анемия.
- Аллергические реакции (зуд, кожная сыпь, артралгия, повышение температуры тела, протеинурия).
- В начале лечения возможно преходящее расстройство аккомодации, фоточувствительность.

Противопоказания

- Сахарный диабет 1 типа.
- Беременность и кормление грудью.
- Гиперчувствительность (в том числе к сульфаниламидным препаратам, тиазидным диуретикам).
- Тяжёлые формы СД (при выраженной недостаточности бета-клеток, когда требуется инсулинотерапия), кетоацидоз, диабетическая прекома и кома.
- Нарушения функции щитовидной железы (некомпенсированный гипо- или гипертиреоз)
- Нарушение функции печени и почек.
- Лейкопения.
- Кахексия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При совместном применении ПСМ с сульфаниламидами, тетрациклинами, фторхинолонами, непрямыми антикоагулянтами, салицилатами возможно усиление сахароснижающего действия (риск гипогликемии).

Употребление алкогольных напитков также усиливает сахароснижающий эффект. Кроме того, ПСМ могут вызывать на фоне приёма алкоголя антабусоподобные реакции (тахикардия, головная боль, чувство жара).

Сочетание препаратов сульфонилмочевины с диуретиками тиазидового ряда или антагонистами кальция может вести к ослаблению сахароснижающего эффекта: тиазиды (гипотиазид) препятствуют открытию калиевых каналов, антагонисты кальция (нифедипин, дилтиазем, верапамил) нарушают поступление ионов кальция в β -клетки поджелудочной железы.

БИГУАНИДЫ (МЕТФОРМИН)**Фармакокинетика**

Метформин почти полностью абсорбируется в ЖКТ, в кале определяется 20–30 % дозы. После перорального применения метформина пик концентрации в плазме (C_{\max}) достигается через 1–3 ч. Абсолютная биодоступность метформина составляет около 50–60 %. При использовании рекомендуемых доз и обычном интервале дозирования равновесные концентрации в плазме крови достигаются за 24–48 ч. и составляют < 1 мкг/мл. После применения максимальных доз метформина максимальная его концентрация не превышала 4 мкг/мл. Употребление пищи снижает и замедляет всасывание метформина. Связывание с белками плазмы крови незначительное.

Метформин выводится в неизменном виде с мочой, метаболиты до настоящего времени не идентифицированы. Почечный клиренс метформина составляет

около 400 мл/мин., что свидетельствует об активной канальцевой секреции. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 9–12 ч., а через 24 ч. после однократного приема метформин не обнаруживается в плазме крови. При нарушениях функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина, поэтому $T_{1/2}$ пролонгируется, а концентрация препарата в плазме крови повышается.

Фармакодинамика и ведущие фармакодинамические эффекты

Антигипергликемический эффект метформина связан с его способностью подавлять глюконеогенез. Под действием препарата не только повышается аффинность инсулиновых рецепторов и изменяется их конформация, но и стимулируются рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала. Метформин усиливает киназную активность и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов, в том числе β -субъединицы. Параллельно с этим усиливаются такие эффекты инсулина, как транскрипция, трансляция и синтез ключевых ферментов, ответственных за транслокацию собственных транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Этот механизм является важнейшим звеном в антигипергликемическом действии метформина.

Метформин способен снижать как базовый уровень глюкозы в крови, так и ее уровень после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и потому не приводит к развитию гипогликемии и не вызывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц.

Положительный эффект на липидный обмен метформина обусловлен за счет уменьшения процессов окисления жиров и ингибирования продукции свободных жирных кислот: снижение общего холестерина на 10 %, триглицеридов – на 20–30 %, повышение уровня липопротеидов высокой плотности на 20–30 %.

Метформин – единственный ПГП, который способствует уменьшению массы тела у больных СД 2 типа, страдающих ожирением, за счет подавления аппетита, снижения абсорбции глюкозы в кишечнике и стимуляции анаэробного гликолиза.

Фибринолитическое действие метформина обусловлено снижением уровней ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора Виллебранда.

Метформин является единственным из антидиабетических препаратов, обладающим доказанным влиянием на снижение частоты осложнений СД 2 типа. В ряде клинических и экспериментальных исследований было выявлено прямое благоприятное воздействие метформина на микроциркуляцию и функцию эндотелия. Препарат тормозит развитие пролиферации гладкомышечных элементов стенки сосудов, положительно действуя на сердечно-сосудистую систему и предотвращая появление диабетической ангиопатии.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике***Показания:***

- сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии (особенно у пациентов с ожирением);
- сахарный диабет 1 типа в комбинации с инсулином.

Рекомендовано начинать прием метформина с низких доз – 500–850 мг, принимаемых вместе с пищей (завтрак и/или ужин). При необходимости, через неделю от начала терапии и при условии отсутствия побочных эффектов, дозу препарата можно увеличить до 500–850 мг дважды в сутки. Оптимальная суточная доза метформина составляет 1500–2000 мг (500 мг трижды или 850–1000 мг дважды в день). Если в ответ на увеличение дозы развиваются побочные эффекты, то доза снижается до первоначальной, с возможной попыткой увеличения дозы в последующем. При монотерапии снижение HbA_{1c} составляет 0,9–1,5 %.

Если изменения образа жизни и максимально переносимые дозы метформина не позволили добиться целей терапии и их удержания в течение 2–3 мес., должны быть назначены другие ПГП (препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы или инсулин). При этом, если уровень HbA_{1c} выше, чем 8,5 %, то комбинированная терапия должна назначаться на ранних этапах.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, отсутствие аппетита, метеоризм, диарея, боль в животе; часто – металлический привкус во рту. Эти симптомы возникают чаще в начале лечения и, как правило, исчезают самостоятельно. Выраженность данных симптомов уменьшается при назначении антацидов, производных атропина или спазмолитиков. Во избежание развития этих побочных эффектов, рекомендуют назначать препарат во время или в конце приема пищи 2–3 раза в сутки. Если диспепсические симптомы постоянны, лечение метформином следует прекратить.

Со стороны обмена веществ: редко – при продолжительном лечении – гиповитаминоз B_{12} (нарушение всасывания). Это следует учитывать у пациентов с мегалобластной анемией; очень редко – лактацидоз (требует отмены лечения).

Гепатобилиарные нарушения: отдельные сообщения – нарушение функции печени или гепатит, которые проходят после отмены метформина.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – мегалобластная анемия.

Со стороны кожи: очень редко – эритема, зуд, крапивница, высыпания.

Другие: нарушение вкуса.

Противопоказания

- Диабетический кетоацидоз.
- Диабетическая прекома, кома.
- Нарушения функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин.).
- Острые заболевания, протекающие с риском развития нарушений функции почек (дегидратация (при диарее, рвоте)).
- Лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания.
- Состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания).
- Выраженные клинические проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда и т. п.).
- Тяжелые хирургические операции и травмы (когда целесообразно проведение инсулинотерапии).
- Нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем.
- Лактатацидоз (в т. ч. в анамнезе).
- Применение не менее чем за 2 дня до и на протяжении 2 дней после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащих контрастных веществ.
- Соблюдение гипокалорийной диеты (< 1000 ккал/сут.).
- Период беременности и кормления грудью.
- Не рекомендуют применять препарат у лиц в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития лактатацидоза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Требует осторожности сочетание метформина с производными сульфонилмочевины и инсулином, поскольку есть риск развития гипогликемии.

Гипогликемический эффект метформина уменьшают системные и местные глюкокортикостероиды, симпатомиметики, глюкагон, адреналин, гестагены, эстрогены, гормоны щитовидной железы, производные кислоты никотиновой, тиазидные диуретики и фенотиазины. Риск развития лактатацидоза повышает этанол, поэтому при приеме препарата употребление алкоголя необходимо избегать. Это же касается и лекарственных препаратов, которые содержат алкоголь. Выведение Метформина из организма замедляет циметидин, что увеличивает риск возникновения молочнокислого ацидоза.

Ингибиторы АПФ, антагонисты бета-2-адренорецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы, производные циклофосфамида и сам циклофосфамид, производные кло-

фибрата, НПВП и окситетрациклин могут потенцировать гипогликемический эффект метформина.

Внутривенное или внутриартериальное применение йодсодержащих контрастных препаратов для проведения рентген-исследований может вызвать почечную недостаточность, в результате кумуляции метформина увеличивается риск развития лактоацидоза. Прием метформина в таких случаях прекращают до, во время и на протяжении 2 суток после проведения рентген-исследований. Терапию метформином восстанавливают после повторной оценки функция почек.

Не рекомендуется комбинация даназола с метформином, поскольку возможна гипергликемия. Амилорид, морфин, хинин, ванкомицин, хинидин, циметидин, триамтерен, ранитидин, прокаинамид, нифедипин (а так же другие ингибиторы кальциевых каналов), триметоприм, фамотидин и дигоксин секретируются почечными канальцами. При параллельном приеме метформина они способны конкурировать за тубулярные транспортные системы, поэтому при продолжительном употреблении вызывают повышение плазменной концентрации активного вещества метформина на 60 %.

Гуар и холестирамин тормозят всасывание метформина, что сопровождается снижением его эффективности. Эти препараты необходимо принимать только через несколько часов после приема метформина. Препарат усиливает эффекты внутренних антикоагулянтов класса кумаринов.

ТИАЗОЛИНДИОНЫ (ПИОГЛИТАЗОН)

Фармакокинетика

После приема внутрь пиоглитазон обнаруживается в плазме крови через 30 мин. с достижением максимальной концентрации через 2 ч. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Абсолютная биодоступность составляет более 80 %. Связь с белками плазмы – 99 %. Длительное применение препарата не сопровождается кумуляцией в организме пиоглитазона или его метаболитов.

Метаболизируется пиоглитазон в печени путем гидроксилирования и окисления, образуя метаболиты М-II, М-IV (гидрокси-производные пиоглитазона) и М-III (кетопроизводные пиоглитазона), которые тоже имеют фармакологическую активность. Они также частично превращаются в конъюгаты глюкуроновой или серной кислот.

Выводится преимущественно с желчью в неизмененном виде или в виде метаболитов; почками – только 15–30 % в виде метаболитов и их конъюгатов. Период полувыведения препарата от 3 до 7 часов и общего пиоглитазона – от 16 до 24 часов.

Фармакодинамика

Пиоглитазон селективно стимулирует γ -рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (γ -PPAR). Активация γ -PPAR модулирует транскрипцию генов,

чувствительных к инсулину и принимающих участие в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов. В результате, снижается инсулинорезистентность периферических тканей и печени, что приводит к увеличению затрат глюкозы в печени. Пиоглитазон не стимулирует секрецию инсулина и проявляет активность только при сохраненной инсулин-синтетической функции поджелудочной железы. Это способствует улучшению гликемического контроля больных СД 2 типа при низком риске развития гипогликемии.

У больных с нарушением липидного обмена на фоне применения пиоглитазона благодаря стимуляции PPAR-γ происходит активация катаболизма медиаторов воспаления, уменьшается толщина внутренней стенки артерий за счет устранения воспалительных и пролиферативных процессов, снижается уровень фибриногена в плазме крови, а также снижается уровень ТГ и повышается уровень ЛПВП.

Основные терапевтические эффекты

Гипогликемический эффект обеспечивается снижением инсулинорезистентности под действием пиоглитазона, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови, снижению уровня инсулина и гликированного гемоглобина (HbA1C) в плазме крови. Стойкий терапевтический эффект наступает через 4–7 дней приема препарата.

Гиполипидемический эффект проявляется в снижении уровня ТГ и повышении уровня ЛПВП, при этом уровень ЛПНП и ХС не меняется. За счет прямого действия препарата на сосудистую стенку реализуется также антиатерогенный эффект (снижение уровня С-реактивного белка). На фоне приема пиоглитазона улучшается метаболизм СЖК и уменьшается их концентрация в крови, снижается липолиз и уменьшаются жировые отложения в клетках печени.

Гипотензивный эффект обеспечивается прямой индукцией вазодилатации агонистами PPAR-γ за счет ингибирования внеклеточного поглощения ионов кальция кальциевыми каналами, и блокады рецепторов ангиотензина II типа.

Эффект задержки жидкости преимущественно обусловлен первичной задержкой натрия в почках, индуцируемой агонистами PPAR-γ и, частично, незначительным повышением проницаемости капилляров вследствие снижения инсулинорезистентности и усиления выработки сосудистого эндотелиального фактора роста.

Нефропротективный эффект заключается в реализации противовоспалительных, антипролиферативных и противofiбротических свойств агонистов PPAR-γ. В почечной ткани PPAR-γ в основном экспрессируются в собирательных трубочках, мезангиальных клетках, проксимальных канальцах и почечных сосудах. Прямое антифибротическое действие на мезангиальные клетки происходит за счет ингибирования экспрессии коллагена 1 типа и подавления экспрессии α-актина гладкомышечных клеток, фибронектина и ингибитора активатора плазминогена 1, трансформирующим

фактором роста β -1, за счет увеличения синтеза печеночного фактора роста (противовоспалительное и антипролиферативное действие). Как результат – агонисты PPAR- γ снижают экскрецию альбумина с мочой.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Пиоглитазон используется при СД 2 типа.

Препарат принимается перорально 1 раз в сутки независимо от приема пищи, дозировка подбирается индивидуально. Начальная доза составляет 15 мг, при необходимости доза может быть повышена до 30 мг. Возможно использование пиоглитазона как в качестве монотерапии (у пациентов с избыточной массой тела в случае непереносимости метформина и ПСМ), так и в комбинации с другими ППП или инсулином.

Максимальная суточная доза – 45 мг, при сочетании с другими ППП – 30 мг/сут. В составе комбинированной терапии с пиоглитазоном чаще используют:

- метформин у пациентов с избыточной массой тела при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином;
- ПСМ для пациентов, которым противопоказан метформин, при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии ПСМ;
- метформин и ПСМ при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне комбинации пиоглитазона с одним из этих ППП;
- инсулин, тогда начальная доза пиоглитазона составляет 15–30 мг в сутки, доза инсулина или остается такой же, или снижается на 10–25 %.

Побочные действия

Нервная система: головокружение, головная боль, гипостезия, бессонница.

Органы зрения: расстройства зрения (связаны с изменением уровня глюкозы в плазме крови).

Дыхательная система: фарингит, синусит.

Система кроветворения: анемия.

Со стороны обмена веществ: увеличение массы тела, гипогликемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: метеоризм.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности аланинаминотрансферазы и креатининфосфокиназы; снижение гематокрита и гемоглобина (клинически незначимое).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия; отеки (при применении препарата свыше 1 года (в 6–9 %) слабо или умеренно выраженные и, обычно, не требующие отмены терапии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату.

- СД 1 типа, диабетический кетоацидоз.
- СН III-IV ФК (по классификации NYHA).
- Тяжелая печеночная недостаточность (повышение активности ферментов печени в 2,5 раза выше верхней границы нормы).
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (клинические исследования безопасности и эффективности применения пиоглитазона у детей не проводились).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Производные сульфонамидов, метформин и инсулин взаимно потенцируют гипогликемию.

Эффект пиоглитазона ослабляют: кетоконазол, антациды, холестирамин, кишечные адсорбенты, пищеварительные ферменты.

Возможно ослабление эффективности пероральной контрацепции.

МЕГЛИТИНИДЫ (РЕПАГЛИНИД, НАТЕГЛИНИД)

Фармакокинетика

Препараты данной группы быстро и полностью всасываются из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1 ч.; при приеме с пищей – может уменьшаться на 20 %. Содержание препаратов в плазме быстро понижается (в течение 4 ч.). Абсолютная биодоступность репаглинида составляет 56 %, натеглинида – 73 %. Связывание с белками плазмы крови очень высокое (более 98 %). Практически полностью биотрансформируются в печени (окисление и связывание с глюкуроновой кислотой), образуя в несколько раз меньшие, по сравнению с исходным веществом (натеглинид), фармакологически активные или неактивные метаболиты (репаглинид). Период полувыведения у обоих препаратов – 1–1,5 ч. Выводятся в течение 4–6 ч., преимущественно через ЖКТ (репаглинид) или почки (натеглинид).

Фармакодинамика

Стимулируют высвобождение инсулина из функционирующих бета-клеток поджелудочной железы, блокируя АТФ-зависимые каналы в мембранах бета-клеток при посредстве белков-мишеней, что приводит к деполяризации бета-клеток, и открытию кальциевых каналов. Приток кальция индуцирует секрецию инсулина.

Инсулинотропный ответ на прием пищи развивается в среднем в течение 15–30 мин. после приема препаратов и сопровождается понижением уровня глюкозы в крови во время еды. В периоды между приемами пищи не отмечается повышения концентрации инсулина. Таким образом, основная направленность их действия – устранение постпрандиальных пиков гипергликемии, поэтому другое название этой группы – прандиальные регуляторы гликемии.

Основные терапевтические эффекты

Гипогликемический эффект осуществляется за счет стимуляции выделения инсулина поджелудочной железой и быстрого снижения содержания глюкозы в крови.

Органопротекторный эффект в отношении поджелудочной железы: происходит более медленное истощение β -клеток поскольку меглитиниды не вызывают прямого эксцитоза и не подавляют биосинтез инсулина в β -клетке.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Меглитиниды показаны при СД 2 типа на фоне неэффективности диеты и физических нагрузок.

Быстрое начало и короткая продолжительность действия препаратов данной группы обуславливает необходимость их приема перед едой или во время приема пищи. В случае пропуска приема пищи (например, обеда) прием препарата также пропускается. Это особенно важно для пациентов в пожилом возрасте, т. к. они должны иметь сохраненные когнитивные функции, чтобы избегать ошибок в приеме препаратов. При длительном использовании меглитинидов может наблюдаться снижение их эффективности.

Репаглинид: назначают внутрь, кратность приема равна кратности приемов пищи, начинают с 500 мкг, увеличивая дозу в зависимости от гликемии, но не ранее чем через 1–2 нед. Максимальная доза: разовая – 4 мг и суточная – 16 мг. Натеглинид практически не требует подбора дозы. Стандартная разовая доза 120 мг перед каждым основным приемом пищи.

Возможна комбинация репаглинида с метформином или пролонгированным инсулином перед сном в ситуации, когда у пациента остается повышенная гликемия натощак.

Побочные действия

Со стороны органов ЖКТ: диспепсия, тошнота, диарея, преходящее повышение активности трансаминаз (связанные с колебаниями уровня гликемии).

Со стороны обмена веществ: гипогликемические реакции (относительно редко).

Аллергические реакции (кожная сыпь).

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость (в т. ч. гиперчувствительность в анамнезе).
- СД 1 типа, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома.
- Микроангиопатия.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Инфекционные заболевания.
- Большие хирургические вмешательства.

- Сопутствующее лечение лекарственными препаратами, ингибирующими (ке-токоназол, итраконазол, эритромицин, флуконазол, мибефрадил) или индуцирующими (рифампицин, фенитоин) систему CYP3A4.
- Беременность и лактация.

С осторожностью применяют при: лихорадочном синдроме, алкоголизме, надпочечниковой недостаточности, заболеваниях щитовидной железы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

К препаратам-синергистам меглитинидов относятся ингибиторы АПФ, анаболические стероиды, бета-адреноблокаторы, фибраты, бигуаниды, хлорамфеникол, циметидин, кумарины, фенфлурамин, флуоксетин, гуанетидин, ингибиторы МАО, миконазол, пентоксифиллин, фенилбутазон, фосфамиды, тетрациклины, пролонгированные сульфаниламиды, противотуберкулезные средства, салицилаты, НПВС, пробенецид, аллопуринол, октреотид, этанол.

Препаратами-антагонистами меглитинидов являются барбитураты, хлорпромазин, ГКС, симпатомиметики, глюкагон, высокие дозы никотиновой кислоты, пероральные контрацептивы и эстрогены, салуретики, гормоны щитовидной железы, соли лития, рифампицин, фенитоин, даназол.

ИНГИБИТОРЫ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗЫ (АКАРБОЗА)

Фармакокинетика

Акарбоза является псевдотетрасахаридом микробного происхождения. После приема внутрь абсорбируется около 35 %, в большей степени в виде метаболитов. Биодоступность составляет 1–2 %. После перорального приема наблюдается два пика концентрации: через 1–2 ч. и через 14–24 ч. Появление второго пика обусловлено абсорбцией метаболитов из кишечника. Объем распределения – 0,39 л/кг. У больных с почечной недостаточностью (СКФ менее 25 мл/мин./1,73 м²) максимальная концентрация препарата в плазме увеличивается в 5 раз, у пожилых – в 1,5 раза.

Метаболизируется в ЖКТ, в основном кишечными бактериями и частично пищеварительными ферментами, с образованием не менее 13 соединений. Основные метаболиты представлены производными 4-метилпирогаллола (в виде сульфатных, метиловых и глюкуроновых конъюгатов). Один метаболит, продукт расщепления молекулы глюкозы в акарбозе, обладает способностью ингибировать альфа-глюкозидазу.

Период полувыведения в фазе распределения – 4 ч., в фазе выведения – 10 ч. Препарат элиминируется через ЖКТ (51 %) в виде продуктов метаболизма (неабсорбированная акарбоза); почки – 34 % в виде метаболитов и менее 2 % – в неизмененном виде и в виде активного метаболита.

Фармакодинамика

В результате подавления активности кишечного фермента альфа-глюкозидазы, расщепляющей ди-, олиго- и полисахариды, происходит дозозависимое удлинение времени всасывания углеводов, а следовательно, и глюкозы, которая образуется при расщеплении углеводов.

Основной терапевтический эффект – гипогликемическое действие – реализуется благодаря замедлению поступления глюкозы в кровоток и уменьшению концентрации глюкозы в крови после приема пищи. Гипогликемический эффект реализуется также благодаря регуляции всасывания глюкозы из кишечника, что приводит к снижению среднего уровня гликемии и, как результат, снижению уровня гликолизированного гемоглобина и постпрандиальной гиперинсулинемии.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Акарбоза показана для:

- лечения СД 2 типа в комплексе с диетотерапией (в виде монотерапии или в комбинации с другими ППП и инсулином);
- профилактики СД 2 типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе в комбинации с диетой и физическими упражнениями.

Преимуществом препаратов этой группы является относительная безопасность их применения – отсутствие гипогликемии, токсического влияния на печень и почки. Акарбоза эффективна при использовании непосредственно перед приемом пищи целиком, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости или разжевывая с первой порцией пищи.

Начальная доза составляет 50 мг 3 раза/сут. При недостаточной эффективности лечения после 4–8 недель терапии доза может быть увеличена до 200 мг 3 раза/сут. Средняя суточная доза – 300 мг. Максимальная суточная доза – 600 мг.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: эпигастральная боль, метеоризм, тошнота, диарея, редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз (при приеме в дозе 150–300 мг/сут.), кишечная непроходимость, желтуха, гепатит (в единичных случаях фульминантный с летальным исходом).

Аллергические реакции: кожная сыпь, гиперемия, экзантема, крапивница.

Редко – отеки.

Противопоказания

- Хронические заболевания ЖКТ с доминирующими синдромами мальдигестии и мальабсорбции (не рекомендуется пациентам с гастропарезом, обусловленным автономной диабетической нейропатией).

- Состояния, сопровождающиеся метеоризмом (синдром Ремхельда, грыжи больших размеров любой локализации, нарушение проходимости кишечника, язвенная болезнь).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (при СКФ < 25 мл/мин.).
- Повышенная чувствительность к акарбозе или любому из компонентов препарата.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.
- Беременность, лактация.

С осторожностью применяют при лихорадке, инфекционных заболеваниях, травмах, хирургических вмешательствах.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Акарбоза повышает биодоступность противодиабетических препаратов других групп, в т. ч. ПСМ, слабительных средств, инсулина (возможно развитие гипогликемии, вплоть до комы, что может потребовать коррекции назначаемых доз).

Акарбоза понижает биодоступность метформина, пропранолола, ранитидина, дигоксина.

Перепараты-синергисты: сочетание ПСМ/акарбоза: глибенкламид в дозе 0,3 мг в сутки позволяет снизить среднесуточный уровень гликемии на 10–29 %, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – на 1–2%. Сочетание инсулин/акарбоза (улучшение показателей и сокращение дозы экзогенного инсулина).

Препараты-антагонисты: антациды, холестирамин, кишечные адсорбенты, пищеварительные ферменты.

В: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗ

В01. АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В01А. АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В01АА. Антагонисты витамина К

Историческая справка

Фармакологические свойства антагонистов витамина К найдены случайно, когда в начале XX века в Северной Америке было выявлено новое заболевание крупного рогатого скота, сопровождавшееся серьезными кровотечениями, иногда спонтанными, а чаще после травм. Канадский ветеринар Ф. Шофильд в 1924 г. установил связь между кровотечениями у коров и использованием корма клевера, пораженного плесенью. К. Линк и соавт. в 1939 г. выделили первое вещество кумаринового ряда – дикумарол, вызвавший «болезнь сладкого клевера» – смертельного геморрагического диатеза коров. Сначала дикумарол применялся как крысиный яд «WARFARIN» (от названия фирмы, которая продавала его), а в 1941 г. впервые были проведены его изучения на человеке и в 1947 г. он был использован как лекарственное средство при остром инфаркте миокарда.

Антагонисты витамина К с начала 50-х годов широко используются для лечения и профилактики тромбозов. На сегодня выявлены преимущества кумаринов перед производными индандиона: они реже вызывают аллергические реакции и дают стабильный антикоагулянтный эффект.

По данным мировой литературы препаратом выбора для пероральной антикоагулянтной терапии стал варфарин (кумадин, мареван). Из производных индандиона в Великобритании, например, в настоящее время выпускается только фениндион (фенилин, диндеван).

В ближайшее время на фармацевтический рынок стали выходить новые антикоагулянты, действующие на фактор Ха.

Классификации антагонистов витамина К

АТС классификация

В: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗ

В01 Антитромботические средства

В01А Антитромботические средства

В01АА Антагонисты витамина К

B01AA02 Фениндион
B01AA03 Варфарин
B01AA07 Аценокумарол
B01AA08 Этил бискумацетат

Классификация в зависимости от характера химической группы

- Монокумарины (варфарин, синкумар, маркумар).
- Дикумарины (дикумарин, тромексан).
- Индандиона (фенилин, дипаксин).

Чаще всего используются монокумарины (прежде всего варфарин), поскольку имеют ряд существенных преимуществ перед последними антагонистами витамина К: более раннее начало действия и предполагаемый эффект при меньшей токсичности.

Фармакокинетика

Антикоагулянты этой группы – синтетические вещества, производные кумарина (этил бискумацетат, аценокумарол, варфарин, фепромарон, фенпрокурон, нитрофарин) и индандиона (фениндион, омефин и др.) Они плохо растворяются в воде, за исключением натриевой соли. По этой причине их назначают преимущественно перорально.

Связь антагонистов витамина К с белками плазмы очень высокая (до 99 %), преимущественно с альбумином. Препараты подвергаются полной печеночной биотрансформации, имеют кумулятивный эффект, увеличивает продолжительность их действия.

Элиминируются почками в виде неактивных метаболитов, им также свойственна печеночно-кишечная циркуляция. Еда замедляет всасывание. Период полувыведения составляет 40 часов (от 1,5 до 2,5 суток). Нарушение функции печени могут вызвать задержку разрушения, что требует коррекции дозы.

Антагонисты витамина К подавляют фермент, преобразующий витамин К в его эпоксидную форму, необходимую для карбоксилирования ряда факторов свертывания крови, образующиеся в печени (протромбин, VII, IX и X). Скорость достижения эффекта зависит от особенностей действия антагонистов витамина К и времени сохранения в крови тех, образовавшихся ранее полноценных факторов свертывания. $T_{1/2}$ факторов VII, IX и X составляет 6–24 ч., протромбина – от примерно 60 до 72 ч. Антикоагулянтное действие этих препаратов связывают в основном с уменьшением содержания протромбина.

Антагонисты витамина К различаются по своим фармакологическим свойствам (табл. 1).

Антагонисты витамина К действуют только *in vivo*, изменяют синтез факторов свертывания крови: II (протромбин), VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса), X (фактор Стюарта-Прауэра) в печени, влияя на действие витамина К. При прекраще-

нии терапии антагонистов витамина К или назначении фитонадиона, кровяная концентрация факторов свертывания возвращается к исходной.

Таблица 1

Основные фармакокинетические показатели антагонистов витамина К

Показатель	Варфарин	Аценокумарол	Фениндион	Этил бискумацетат
$T_{1/2}$, ч. ¹	36–42	10	5	2,5
Способность к кумуляции	++++	+++	++	+
Начало действия	12–72 ч.	8–10 ч.	8–10 ч.	2–3 ч.
Максимальный эффект ²	5–7 сут.	24–48 ч.	24–30 ч.	12–30 ч.
Сохранение эффекта после отмены ³	2–5 сут.	2–4 сут.	1–4 сут.	2 сут.

¹ Может существенно варьировать у разных больных и у одного и того же больного.

² Определяется по воздействию на международное нормализованное отношения (МНО), преимущественно отражает уменьшение содержания в крови функционирующего фактора VII ($T_{1/2}$ около 6 ч.).

³ Время, в течение которого МНО возвращается к значениям, отмеченных к лечению.

Фармакодинамика

Действие препаратов начинается через 12–48 ч., пик эффекта наступает на 3–5 сутки, продолжительность действия до 5 суток. Препараты препятствуют образованию активных прокоагулянтных факторов II, VII, IX, X в печени путем ингибирования стимулирующего действия витамина К на синтез предшественников белков.

Полный терапевтический эффект развивается после катаболизма циркулирующих факторов свертывания, с разной скоростью для каждого из препаратов. Протромбиновое время увеличивается через 12–24 ч., после распада VII фактора, имеет самый короткий период полувыведения. Выходной содержание протромбина восстанавливается через 2–10 суток после отмены.

Антагонисты витамина К не имеют фибринолитической активности и способны лишь ограничивать рост тромба.

Различают *ряд факторов*, влияющих на ответ антагонистов витамина К при их приеме:

- генетические;
- характер основного и сопутствующего заболеваний;
- взаимодействие с другими лекарственными средствами;
- особенности диеты;
- неточность лабораторных методов контроля;
- несоблюдение врачебных рекомендаций.

Факторы, которые ослабляют действие антагонистов витамина К:

- повышенное поступление витамина К с пищей (в частности в составе пищевых добавок).

- лекарственные взаимодействия (повышенное связывания в кишечнике, индукция цитохрома Р450 в печени, другие механизмы);
- хронический алкоголизм (увеличение печеночного клиренса);
- генетическая резистентность;
- снижение катаболизма факторов свертывания крови и витамина Д (гипотиреоз).

Факторы, которые усиливают действие антагонистов витамина К:

- недостаточное поступление витамина К с пищей (парентеральное питание);
- недостаточная абсорбция витамина К в кишечнике (синдром мальабсорбции, обструкция желчевыводящих путей);
- лекарственные взаимодействия (угнетение метаболизма антагонистов витамина К, угнетение образования витамина К в кишечнике, другие механизмы);
- генетические особенности (мутация пропептида IX фактора свертывания крови);
- нарушен синтез факторов свертывания крови (заболевания печени);
- повышенный катаболизм факторов свертывания крови и витамина К (гиперметаболические состояния – лихорадка, гипертиреоз).

Основным методом контроля эффективности и безопасности практического применения препаратов является международное нормализованное отношение (МНО). В практической медицине обычно используют три диапазона значений МНО: 2,5–3,5 (в среднем 3), 2–3 (в среднем 2,5) и в отдельных случаях – менее 2. Эффективность и безопасность антагонистов витамина К зависит от поддержки терапевтических значений МНО. Риск развития кровотечений растет с увеличением МНО и при МНО > 3 становится особенно высоким. При МНО < 2 эффективность антагонистов витамина К заметно снижается.

Антагонисты витамина К способны достаточно быстро подавить синтез полноценных факторов свертывания крови в печени, однако из-за длительного $T_{1/2}$ циркулирующего протромбина полное антикоагулянтное действие проявляется не меньше, чем через 4 суток. Быстрое снижение содержания в крови антикоагулянтного белка С с коротким $T_{1/2}$ может стать причиной гиперкоагуляции и тромботических осложнений в первые 36 ч. после начала применения антагонистов витамина К. Опасность существует у больных с дефицитом белка С. С целью предупреждения таких осложнений необходимо начинать применять антагонисты витамина К с малых доз и одновременно назначать гепарин. Вместе с тем, использование гепарина в начале подбора дозы антагонистов витамина К у больных, не имеющих дефицита белка С или других тромбофилий, считают неоправданным. Высокие начальные дозы антагонистов витамина К не ускоряют снижение уровня протромбина, но при развитии полного анти-тромботического эффекта уровень гипокоагуляции чаще оказывается чрезмерным (МНО > 3). Использование нагрузочных (ударных) доз антагонистов витамина К не рекомендуется.

Показания и принципы использования антагонистов витамина К

(VI **согласительная** конференция по антитромботической терапии Американской коллегии торакальных врачей, 2000) (уровень доказательств – I)

- Профилактика и лечение тромбозов, обусловленных фибрилляцией предсердий.
- Профилактика и лечение тромбозов, обусловленных протезованными клапанами сердца.
- Первичная и вторичная профилактика ишемической болезни сердца.
- Профилактика и лечение венозного тромбоза и тромбозов легочной артерии (ТЭЛА).
- Профилактика рецидива тромбозов.
- Предупреждения тромбозов центральных венозных катетеров.
- Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

Особенности дозирования антагонистов витамина К

- В начале лечения препараты рекомендуют назначать в средней поддерживающей дозе (для варфарина около 5 мг). МНО ≥ 2 ожидается через 4–5 суток. В пожилых, при нарушении питания, заболеваниях печени и почек, использовать лекарственные средства, усиливающие действие антагонистов витамина К, повышенному риску возникновения кровотечения, используют низкие начальные дозы. В зависимости от достигнутого МНО доза антагонистов витамина К может быть увеличена или уменьшена.
- МНО определяют до начала лечения и затем ежедневно до тех пор, пока в течение двух последовательных дней не будет сохраняться терапевтическое значение показателя. В последующие 1–2 недели МНО рекомендуют определять 2–3 р./неделю, потом реже (частота зависит от устойчивости результата). При сохранении желаемых значений МНО кратность определений уменьшают до 1 г/мес. Дополнительный контроль МНО нужен при нарушении функции печени, возникновении интеркуррентных заболеваний, применении препаратов, влияющих на эффективность антагонистов витамина К, выраженных изменениях в диете (особенно, включающий салаты и овощи) и характере использования алкоголя. При изменении дозы антагонистов витамина К вновь необходимо частое определение МНО.

Таблица 2

Дозирование и режим применения некоторых антагонистов витамина К

Препараты	Форма выпуска, таблетки	Поддерживающая доза, мг
<i>Монокумарины</i>		
Варфарин	2,5 мг	2,5–1,0

Маркумар	3 мг	0,75–6
Синкумар	2 мг	1–8
<i>Дикумарины</i>		
Дикумарин	50, 100 мг	25–150
Тромексан	50, 100 мг	150–1200
<i>Индандионы</i>		
Фенилин	30 мг	50–150
Дипаксин	50 мг	50–150

Длительность терапии антагонистами витамина К

- Первый эпизод идиопатической венозной тромбоэмболии или венозная тромбоэмболия с наличием устраненных факторов риска – 3–6 месяцев.
- Первый эпизод венозной тромбоэмболии с факторами риска, которые сохраняются, – до устранения факторов риска.
- Повторный эпизод идиопатической венозной тромбоэмболии или первичный эпизод тромбоэмболии у пациента с тромбофилией – не менее 12 месяцев.
- Больные с фибрилляцией предсердий, с протезованными клапанами сердца, при ревматических заболеваниях сердца, артериальным трансплантантом и тромбофилии – пожизненный прием препаратов.

Противопоказания к применению

- Недостаточный интеллект, психические заболевания, алкоголизм.
- Преклонный возраст, беременность (особенно I и III триместры).
- Трудности контроля антикоагуляционного эффекта.
- Умеренная и тяжелая гипертензия.
- Аневризма аорты, инфекционный эндокардит, острый перикардит.
- Пептическая язва.
- Заболевания печени.
- Колит, опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
- Хирургическое повреждение мочевого тракта.
- Нарушение функции почек умеренного или тяжелой степени.
- Зарегистрирован дефект гемостаза геморрагического характера (например, геморрагический диатез).
- Недавно перенесенная травма и хирургическая операция на головном мозге, спинном мозге, глазах, перенесенный геморрагический инсульт, недавно проведенная биопсия печени или почек (временные противопоказания).
- Гиперчувствительность.
- Высокий риск развития кровотечений.
- Внутричерепное кровотечение.
- Внезапные падения в анамнезе или повышенный риск внезапных падений.
- Несоблюдение врачебных рекомендаций.

Побочные эффекты

- Кровотечение.

Факторы риска:

- интенсивность антикоагуляции (значения МНО);
- сопутствующие заболевания (почечная недостаточность);
- лекарственные взаимодействия;
- возраст старше 65 лет;
- инсульт или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Кровотечения при МНО менее 3 часто связаны с травмой, наличие источников кровопотери из ЖКТ или мочевыводящих путей.

Для быстрого устранения действия антагонистов витамина К используют витамин К1, а также внутривенное (в/в) введения свежемороженой плазмы или концентрата протромбинового комплекса, содержащие недостающие факторы свертывания крови. Витамин К1 накапливается в печени и его применение в дозе более 5 мг может стать причиной невосприимчивости к антагонистам витамина К до 1 недели.

Другие побочные эффекты:

- аллергические реакции;
- некрозы кожи (возникают в начале лечения из-за тромбоза венул и карилляриов в подкожно-жировой клетчатке; риск повышен при дефиците белков С и S);
- головная боль, астения, летаргия, лихорадка;
- анорексия, тошнота, рвота, понос, боль в животе, нарушение вкуса, образование язв во рту;
- парестезии, остеопороз;
- приапизм;
- сыпь, дерматит, буллезные висим, зуд, облысение;
- холестериновые микроэмболии (обычно после нескольких недель лечения);
- лейкопения, агранулоцитоз, лейкомоидные реакции;
- нарушение функции печени, повышение активности аминотрансфераз, желтуха, токсический гепатит;
- нарушение функции почек.

Предостережение

Больные от 75 лет более чувствительны к действию антагонистов витамина К (возможно, из-за снижения клиренса) с повышенным риском развития геморрагических осложнений. Поэтому у этих больных рекомендуют поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (при повышенном риске возникновения кровотечений даже чуть меньше), тщательнее контролировать МНО, избегать его

чрезмерного увеличения, а также регулярно повторно оценивать сохранения необходимости и соотношение пользы и риска применения антагонистов витамина К.

При использовании эффективной дозы антагонистов витамина К важно избегать травматизации (в частности десен при чистке зубов), нежелательные внутримышечные (в/м инъекции).

Перед операцией может потребоваться отмена антагонистов витамина К. Прием варфарина прекращают за 4–5 суток и выполняют вмешательства после нормализации МНО (менее 1,2). При этом больной оказывается незащищенным течение примерно 2–3 суток. Сократить этот опасный промежуток времени может отмена препарата за 2 суток до операции по назначению внутрь витамина К1 в дозе 2,5 мг. Прием антагонистов витамина К восстанавливают после операции.

При повышенном риске развития тромбоэмболических осложнений на период отмены антагонистов витамина К до восстановления терапевтических значений МНО назначают гепарин (особенности применения зависят от риска тромбоэмболических осложнений). При стоматологических процедурах, как правило, достаточно местных кровоостанавливающих средств (аминокапроновая кислота, транексамовая кислота).

Антагонисты витамина К проникают через плаценту и могут вызвать ранний аборт, эмбриопатию и преждевременные роды. Риск развития эмбриопатии особенно высок между 6-й и 12-й неделями беременности, однако существует и в более поздние сроки. Использование антагонистов витамина К до родов связано с риском возникновения внутричерепных кровоизлияний у новорожденного. Поэтому эти препараты не рекомендуется назначать в I триместре беременности и за 4–6 недели до родов; при случае их следует избегать в течение всей беременности. Если отмена приводит к значительному увеличению риска развития тромботических осложнений, предлагают использовать подкожное введение терапевтической дозы низкофракционированного гепарина (НФГ) под контролем активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ) в I триместре беременности, отмена антагонистов витамина К в II и III триместрах вплоть до 36–38-й недели с последующим использованием терапевтической дозы гепарина до родов или кесарева сечения.

Варфарин практически не проникает в грудное молоко, и его использование не считают препятствием для кормления грудью. У кормящей матери следует избегать чрезмерного уровня антикоагуляции; оценку степени антикоагуляции у ребенка проводить не нужно.

Взаимодействие с другими препаратами

Уменьшение антикоагулянтного действия

- Индукция ферментов: барбитураты, карбамазепин, глутетимид, гризеофульвина.

- Фенитоин, рифампицин, алкоголь (хроническое употребление).
- Увеличение содержания прокоагулянтных факторов: эстроген, гормональные контрацептивы.
- Уменьшение абсорбции: гидрохлорид алюминия, холестирамин, колестипол.
- Повышенное поступление витамина К: яйца, говяжья и свиная печень, зеленый чай и покрыты листвой зеленые овощи (люцерна, спаржа, брокколи, капуста, салат, шпинат, зеленый репа), некоторые пищевые добавки.
- Другие механизмы: мочегонные препараты (гемоконцентрация), сукральфат.

Усиление антикоагулянтного действия

- Уменьшение образования витамина К в кишечнике: антибиотики для приема внутрь (возможен и обратный эффект), сульфонамиды.
- Дополнительная антикоагулянтное действие: ацетаминофен, хлоралгидрат, клофибрат, диазоксид, этакринова кислота, миконазол, налидиксовая кислота, фенилбутазон, салицилаты (более 1,5 г/сут.), сульфонамиды, производные сульфонилмочевины.
- Угнетение метаболизма: аллопуринол, амиодарон, хлорамфеникол, хлорпропамид, циметидин, омепразол, цефалоспорины II и III поколений, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол, дисульфирам, этанол (острый прием), флютамид, изониазид, метронидазол, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, фенилбутазон, фенитоин, пропафенон, пропоксифен, хинидин, статины (особенно лова-статин и флувастатин), сульфипиразон, сульфонамиды, тамоксифен, толбутамид, зафирлукаст, зилеутон.
- Другие механизмы: ацетаминофен, анаболические стероиды, цецекоксиб, капецитабин, кларитромицин, клофибрат, даназол, эритромицин, гемфиброзил, глюкагон, противогриппозная вакцина, пропранолол, пропилтиоурацил, ранитидин, рофекоксиб, сулиндак, тетрациклин, тиреоидные гормоны, витамин Е (400 МЕ/сут. и более).
- Хроническое и чрезмерное использование алкоголя способно как уменьшить, так и усилить действие антагонистов витамина К.

Новые антикоагулянты, действующие на фактор Ха

Ингибирование любого фермента в каскаде свертывания крови может в конечном счете привести к уменьшению образования полимеров фибрина, и соответственно, тромба. Но только фактор Ха и тромбин являются общими для внутреннего и внешнего путей коагуляции. Ингибирование фактора Ха эффективнее воздействий на тромбин: 1 молекула фактора Ха катализирует образование ~1000 молекул тромбина. Тромбин обладает множественными функциями, и ингибирование фактора Ха не препятствует уже реализуемым его эффектам, в том числе сохраняется способность к гемостазу при возникновении необходимости в нем.

Прямые ингибиторы фактора Ха не взаимодействуют с фактором 4 тромбоцитов и не могут вызвать тромбоцитопению, что стало основанием для разработки прямых ингибиторов фактора Ха, активных при приеме внутрь.

Дабигатрана этексилат – про лекарство, которое сывороточной эстеразой быстро трансформируется в дабигатран – сильный прямой ингибитор тромбина. Метаболизм дабигатрана не связан с системой цитохрома Р-450, его эффективность менее подвержена влиянию принимаемой пищи и не зависит от генотипа больного. Применение дабигатрана не требует мониторингования коагулограммы и титрования доз, как в случае с варфарином. Биодоступность дабигатрана составляет 6,5 %, период полувыведения – от 12 до 17 часов. 80 % принятой дозы экскретируется почками. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) сравнивалась эффективность и безопасность варфарина и дабигатрана в профилактике инсульта у пациентов ФП.

Ривароксабан – высоко избирательный ингибитор фактора Ха. После приема внутрь быстро достигается максимальная концентрация в плазме (через 2,5–4 ч.). Период полужизни – от 5 до 9 часов у здоровых (возможно он более продолжителен у больных и лиц пожилого возраста). Не выявлено существенного фармакокинетического взаимодействия ривароксабана с эноксапаринном, и эти средства очевидно могут использоваться как последовательно, так и одновременно.

В испытаниях по предупреждению венозных тромбозов у больных, подвергаемых крупным ортопедическим операциям, и по предупреждению глубоких венозных тромбозов ривароксабан оказался не менее эффективным и безопасным, чем эноксапарин.

Апиксабан – высокоселективный и активный ингибитор фактора Ха, как свободного, так и связанного с протромбиназой с высокой биодоступностью после приема внутрь. Имеет несколько пути выведения (через почки, с калом). У больных после ортопедических операций (замещения коленного сустава) оказал достоверно лучшее действие на конечную точку эффективности при небольшой частоте крупных кровотечений. При тромбозе глубоких вен апиксабан сравнивается с низкомолекулярным гепарином, фондапаринуксом и антагонистом витамина К.

V01AB. Группа гепарина

Группа гепарина – класс лекарственных средств, угнетающих активность циркулирующих в крови факторов свертывания крови.

Историческая справка

Джей Маком Лин в 1922 г. открыл антикоагулянт гепарин (от греч. гепар – «печень», гепарин извлекался преимущественно из печени), который сначала стал лабораторным реактивом в предотвращении свертыванию при процедурах взятия крови.

В 1924 г. Массон начал ставить эксперименты над добровольцами для проверки антикоагуляционного эффекта гепарина.

В 1935 г. Маррей и Крафоорд независимо друг от друга начали первые клинические испытания гепарина как средства лечения послеоперационных тромбозов.

В 1949 г. выпущен препарат «Гепарин Шоаи», исследования которого были начаты в трех направлениях: систематическая профилактика тромбозов вен, лечение тромбозов вен и геморрагий. В 1966 г. создан «Кальципарин» – первый концентрированный гепарин, который использовался для подкожных инъекций, что позволило вводить его в меньших дозах и проводить коррекцию дозировки.

В 50-е годы прошлого столетия Маркивардт выделил в чистом виде гирудин, после определения химической структуры которого в восьмидесятые годы стало возможным промышленное производство на основе ДНК-рекомбинантного метода.

В 1971 г. Вижаи В. Каккаром доказана эффективность «Кальципарина» в слабых дозах (3 подкожных инъекции в день) для профилактики тромбозов глубоких вен и эмболии легочной артерии.

В 1978 г. лаборатория Шоаи запатентовала фракцию гепарина, получившая название СУ 216, – первый фракционный гепарин или гепарин с низким молекулярным весом (в среднем 4 500 дальтон, вместо 15 000 дальтон – молекулярного веса стандартного гепарина).

В 1985 г. получен официальное разрешение по допуску гепарина с низким молекулярным весом (надропарина кальция) как лекарственного препарата для профилактики послеоперационных тромбозов глубоких вен в практике общей хирургии.

Классификации группы гепарина

АТС классификация

В: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗА

V01A Антитромботические средства

B01AB Группа гепарина

- B01AB01 Гепарин
- B01AB02 Антитромбин III
- B01AB04 Далтепарин
- B01AB05 Эноксапарин
- B01AB06 Надропарин
- B01AB08 Ревипарин
- B01AB11 Сулодексид
- B01AB12 Цертопарин натрий

Классификация в зависимости от влияния на антитромбин III

- *Зависимые от антитромбина III* ингибиторы тромбина или косвенные ингибиторы тромбина:
 - Обычный (стандартный, нефракционированный) гепарин.
 - Низкомолекулярные (фракционированный) гепарины (НМГ):
 - ардепарин;
 - дальтепарин;
 - надропарин;
 - парнапарин;
 - ревинарин;
 - сандопарин;
 - тинзапарин;
 - эноксапарин.
 - Сулодексид.
 - Гепариноид данапароид.
- *Независимые от антитромбина III* ингибиторы тромбина или прямые (селективные, специфические) ингибиторы тромбина:
 - гирудин (нативным и рекомбинантный);
 - гируген;
 - гирулог;
 - бивалирудин.
 - Олигопептиды:
 - PPACK (D-Phenylalanine-1-propyl-l-arginyl-chloromethyl ketone);
 - аргатробан;
 - иногатран;
 - новостан;
 - тромстоп;
 - ефегатран;
 - DuP 714.

Фармакокинетика

Биодоступность гепарина при введении подкожно низкая, максимальная концентрация в крови (C_{\max}) достигается через 2–4 ч.; $T_{1/2}$ составляет 1–2 ч. В плазме крови находится в связанном с белками состоянии. Связывается эндотелиальными клетками мононуклеарно-макрофагальной системы, концентрируется в печени и селезенке при ингаляционном способе введения поглощается альвеолярными макрофагами, эндотелием капилляров, больших кровеносных и лимфатических сосудов. Под влиянием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов гепарин десульфатируется. Десульфатированные молекулы под влиянием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты.

После внутривенного (в/в) введения гепарина в его элиминации различают две фазы – быструю и медленную. Во время быстрой фазы происходит связывание гепарина с мембранными рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов, где и начинается его частичная деполимеризация, десульфатирование. Небольшие фрагменты высвобождаются в кровоток, а затем частично разрушаются в печени под действием гепариназы или выводятся почками. Медленная фаза начинается, когда происходит насыщение всех клеточных рецепторов для гепарина. $T_{1/2}$ обычного гепарина зависит от вводимой дозы. После в/в болюсного введения в дозе 25 ЕД/кг $T_{1/2}$ составляет примерно 30 мин., в дозе 100 ЕД/кг – 60 мин., в дозе 400 ЕД/кг – 150 мин.

Гепарин экскретируется почками в виде метаболитов и только при введении высоких доз возможна экскреция в неизмененном виде. Препарат не выводится при помощи гемодиализа. Гепарин плохо проникает через плаценту вследствие большого молекулярного веса, не выделяется с грудным молоком.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) имеют длительную антитромботическую активность. Период полувыведения в плазме крови ($T_{1/2}$) НМГ после в/в введения колеблется от 1,5 до 4,5 ч., что позволяет назначать их 1 или 2 раза в сутки. Биодоступность большинства НМГ после глубокой подкожной инъекции составляет около 90 %. Клиренс работает медленнее и более равномерно, поскольку НМГ менее сульфатированы и потому хуже связываются с мембранами эндотелиальных клеток и плазменными белками. Выведение почками служит основным путем элиминации НМГ из организма. Период полувыведения этих гепаринов при почечной недостаточности значительно удлиняется.

Гирудин является полипептидом, содержит 65 или 66 аминокислотных остатков, с молекулярной массой около 7 000 Д. Препарат является сильным и специфическим ингибитором тромбина, с которым быстро соединяется, образуя стабильный комплекс.

Фармакодинамика

Нефракционный гепарин (НФГ) связывается с антитромбином III, вызывает

изменения в его молекуле и ускоряет соединение антитромбина III с сериновыми протеазами системы коагуляции В результате блокируется тромбин, ферментативная активность факторов IX, X, XI, XII, плазмينا и калликреина. Гепарин в результате конформационных изменений резко усиливает свою активность (примерно в 1000 раз), инактивирующим тромбин (IIa) и другие факторы свертывания, в первую очередь протромбиназы (Xa), а также IXa, XIa, XIIa, плазмин и калликреин.

Следствием нейтрализации тромбина является угнетение функции тромбоцитов, поскольку тромбин является мощным активатором их агрегации.

После завершения реакции гепарин высвобождается из комплекса «IIa + ATIII + гепарин» и может вновь использоваться организмом, а комплекс «IIa + AT III» удаляется с помощью эндотелиальной системы.

Тромболитическое действие гепарин не проявляет. Введение в кровь в малых дозах сопровождается незначительным и непостоянным повышением фибринолитической активности крови. Большие дозы вызывают, как правило, торможение фибринолиза.

Гепарин снижает вязкость крови, препятствует развитию гемостаза. Он также способен сорбироваться на поверхности эндотелиальных мембран и мембранах форменных элементов крови, увеличивая их отрицательный заряд и препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов. Молекулы препарата, имеющие низкое сродство с антитромбином III, вызывают торможение гиперплазии гладких мышц, а также подавляют активацию липопротеинлипазы, препятствуя развитию атеросклероза. Гепарин имеет противоаллергический эффект: связывает некоторые компоненты системы комплемента и снижая его активность препятствует кооперации лимфоцитов и образованию иммуноглобулинов, связывает гистамин, серотонин. Угнетает активность гиалуронидазы, оказывает слабое сосудодилатирующее действие.

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) гепарин (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) уменьшает риск развития острых тромбозов коронарных артерий, острого инфаркта миокарда (ОИМ) и внезапной смерти. Снижает частоту повторных инфарктов и летальность больных, перенесших ИМ. В высоких дозах эффективен при эмболии легочных сосудов и венозном тромбозе, в малых – для профилактики венозных тромбоэмболий, в т.ч. после хирургических операций.

Гепарин действует быстро, но относительно кратковременно при в/в введении свертывание крови замедляется почти сразу, при внутримышечном (в/м) – через 15–30 мин., при подкожном введении – через 40–60 мин., после ингаляции максимальный эффект наблюдается через сутки; продолжительность антикоагуляционного эффекта, соответственно, составляет 4–5 ч., 6 ч., 8 ч., 1–2 недели, терапевтический эффект (предотвращение тромбообразования) сохраняется значительно дольше. Дефицит антитромбина III в плазме или в месте тромбоза может ограничить антитромботический эффект гепарина.

Данные, касающиеся свойства и особенности применения гепаринов, сведены в табл. 1.

Таблица 1

Свойства и особенности применения группы гепаринов

Показник	Гепарин	
	Нефракционированный	Низкомолекулярный
Молекулярная масса	15 000 дальтон	4 000–6 000 дальтон
Биодоступность	25–30 %	90–95 %
Период полувыведения	1,5 ч.	3 ч.
Связывание с белками плазмы, эндотелием, макрофагами	Значительно	Незначительно
Различия в индивидуальной чувствительности	Значительно	Незначительно
Ингибирование факторов Ха/Па	1/1	Около 3/1
Эффективный путь выведение	Лечение – постоянно в/в Профилактика – п/к 2–3 раза в сутки	Лечение – п/к 2 раза в сутки Профилактика – п/к 1–2 раза в сутки
Лабораторный контроль подбора дозы	Добиться увеличения АЧТВ в 1,5–2,5 раза	В большинстве случаев нет необходимости
Контроль за безопасностью лечения	Количество тромбоцитов в крови	Количество тромбоцитов в крови
Осложнения	Синдром отмены, тромбоцитопения, остеопороз	Редко – тромбоцитопения, синдром отмены

Препараты НМГ отличаются друг от друга не только по молекулярной массе, но и нейтрализующие активности отношении фактора Ха и тромбина (т. е. фактора Па), что мешает сравнению их антикоагулянтной активности. Доза НМГ часто выражается в условных единицах по соотношению активности против факторов Ха и Па. Тогда как у обычного гепарина это соотношение составляет 1:1, в НМГ оно колеблется от 4:1 до 2:1. Для международного стандарта НМГ активность против фактора Ха определена в 168 ЕД/мг, для активности против фактора Па – в 68 ЕД/мг, т.е. соотношение между ними составляет 2,47:1 (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов

Препарат	Молекулярная масса, Д	Соотношение активности факторов Ха и Па	T _{1/2} , мин.
Ардепарин	6200	2,0:1	200
Дальтепарин	5000	2,0:1	119–139
Надропарин	4500	3,2:1	132–162
Парнапарин	5000	2,4:1	–
Ревипарин	4000	3,5:1	–
Сандопарин	6300	–	–
Тинзапарин	4850	1,9:1	111
Эноксапарин	4500	3,7:1	129–180

Примечание:

«–» – сведения в литературе отсутствуют.

Гирудин предотвращает всем эффектам тромбина – не только превращению фибриногена на фибрин, но и активации факторов V, VIII и XIII. Он также тормозит индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов. Гирудин – селективный индуктор тромбина, и в противоположность гликозаминогликанами не угнетает активности других сериновых протеаз.

После подкожной (п/к) инъекции Гирудин быстро всасывается в кровь; удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) наблюдается уже через 30 мин., причем степень его зависит от дозы препарата. Через 30 мин. АЧТВ удлинится примерно в 1,5 и 2 раза после п/к введения гирудина в дозах 0,2 и 0,4 мг/кг соответственно, а максимальное удлинение АЧТВ происходит между 3-м и 4-м часом. Через 8 ч. АЧТВ остается удлинённым, затем постепенно нормализуется к двадцати четырем часам. Желаемого удлинения АЧТВ в 1,7–1,9 раз по сравнению с нормальными значениями удавалось достичь при п/к введении гирудина в дозе 0,3–0,5 мг/кг 2 или 3 раза в сутки.

Для поддержания АЧТВ на уровне в 1,5–2 раза выше нормы при в/в введении гирудина скорость его инфузии должна составлять 0,02–0,05 мг/кг в час.

Показания к применению

- Острая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (лечение).
- Нестабильная стенокардия (лечения).
- Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (профилактика и лечение).
- ОИМ (дополнение к тромболитической терапии, профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском).
- Баллонная коронарная ангиопластика (профилактика реокклюзии в первые часы или сутки).
- Транзиторное нарушение мозгового кровообращения (лечение в случае неэффективности ацетилсалициловой кислоты).
- Острый тромбоэмболический инсульт кардиогенного происхождения (лечение, например, больного с фибрилляцией предсердий или протезами клапанов сердца).
- Другие артериальные и венозные тромбозы (лечение и профилактика).
- Фибрилляция предсердий (в т. ч. сопровождающаяся эмболизацией).
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС)-синдром.
- Профилактика и терапия микротромбообразования и нарушения микроциркуляции.
- Тромбоз почечных вен.
- Гемолитико-уремический синдром.
- Недостаточность митрального клапана (профилактика тромбообразования).
- Гломерулонефрит, вовчаночный нефрит.

- Профилактика свертывания крови во время операций по использованию экстракорпоральных методов кровообращения, при проведении гемодиализа, гемосорбции, перитонеального диализа, цитофереза, форсированного диуреза, при промывании венозных катетеров.

Противопоказания к назначению

- Известная повышенная чувствительность к НМГ, производным гепарина или компонентам препарата.
- Нарушения в системе свертывания, гипокоагуляция, геморрагический диатез, например, гемофилия, пурпура, тромбоцитопения, повышенная проницаемость капилляров (за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином).
- Геморрагический инсульт, энцефаломалиция, травмы центральной нервной системы (ЦНС), острые внутричерепные кровотечения, аневризмы артерий головного мозга, оперативные вмешательства на ЦНС, спинальная и эпидуральная пункции.
- Офтальмологические операции, кровоизлияния в стекловидное тело, ретинопатия при сахарном диабете.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, желудочно-кишечные кровотечения, рак органов брюшной полости.
- Легочные кровотечения, активный туберкулез.
- Тяжелые заболевания печени или поджелудочной железы.
- Тяжелые заболевания почек или почечные кровотечения.
- Неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия (диастолическое давление выше 105 мм рт. ст.).
- Бактериальный (септический) эндокардит.
- Угрожающий аборт.
- Беременность (I триместр).
- Симпатическая блокада, одновременное применение местной анестезии (при лечении острого тромбоза глубоких вен).
- Остро развившаяся аневризма (выпячивание стенки) сердца, венозные гангрены.

Дозы и способы применения

Дозы и способы применения должны быть индивидуализированы.

При ИМ рекомендуется уже в условиях оказания скорой помощи начинать (при отсутствии противопоказаний) с введения гепарина в/в в дозе 15 000–20 000 ЕД и продолжать в больничных условиях минимум 5–6 дней подкожно (п / к) введение по 40 000 ЕД в сутки (по 5 000–10 000 ЕД каждые 4 ч.). Вводят препарат под контролем свертываемости крови, наблюдая, чтобы его время было в 2–2,5 раз выше нормы.

За 1–2 дня до отмены дозу гепарина постепенно снижают (на 5 000–2 500 ЕД при каждой инъекции без увеличения интервалов между введениями). С 3–4-го дня лечения присоединяют антагонисты витамина К (неодикумарин, фенилин, варфарин и др.). После отмены гепарина продолжают лечение антагонистами витамина К. Иногда переходят полностью на применение антагонистов витамина К после 3–4 дней введения гепарина.

Гепарин может вводиться также в виде капельных инфузий. При массивном тромбозе легочной артерии обычно вводят капельно в дозе 40 000–60 000 ЕД в течение 4–6 ч. с последующим в/м введением по 40 000 ЕД в сутки.

При периферических (особенно венозных) тромбозах вводят сначала 20 000–30 000 ЕД гепарина в/в, затем по 60 000–80 000 ЕД в сутки (под контролем за коагулирующими свойствами крови). Применение гепарина обеспечивает улучшение состояния за счет непосредственного действия на тромб и развития коллатерального кровообращения, ограничения дальнейшего развития тромба и антиспастическое (что препятствует развитию резкого сужения просвета сосудов) действия.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений обычно вводят гепарин в п/к жировую клетчатку в дозе 5 000 ЕД 1–2 раза в сутки до и после проведенных оперативных вмешательств. Действие его при однократном введении продолжается 12–14 ч.

При прямом переливании крови донору вводят в/в гепарин в дозе 7 500–10 000 ЕД. Действие гепарина контролируют путем определения времени свертывания крови. После его введения наблюдаются значительное замедление рекальцификации плазмы (показателя интенсивности процесса свертывания крови), понижение толерантности к гепарину, удлинение тромбинового времени (показателя интенсивности процесса свертывания крови), резкое увеличение свободного гепарина (за счет введения антикоагулянта). Время свертывания крови определяют в течение первых 7 суток лечения не реже 1 раза в 2 дня, далее 1 раз в 3 дня. При использовании гепарина при оперативном лечении острой венозной или артериальной непроходимости (при тромбэктомии) время свертывания крови определяют в 1-й день послеоперационного периода не реже 2 раз, в 2-й и 3-й день – не реже 1 раза в сутки. При дробном введении гепарина пробы крови берут перед очередной инъекцией препарата.

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения НМГ при беременности и в период лактации не проводилось, поэтому при беременности они не рекомендуются. Противопоказаны в первом триместре беременности, а также у беременных с пороками митрального клапана. Могут использоваться только по рекомендации врача для профилактики сосудистого тромбоза (ограниченный опыт применения).

Исследования на лабораторных животных не показали тератогенного или фетотоксического эффекта. Однако клинические данные о проникновении НМГ через плацентарный барьер ограничены. Нельзя исключить повышенный риск аборта, а также

развития осложнений в ходе лечения. НМГ не рекомендуются в период лактации или требуют прекращения вскармливания.

Побочные явления

Со стороны системы кроветворения и свертывания: тромбоцитопения 80 000–150 000/мкл (обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии), кровотечения различной локализации (при применении высоких доз, например, мочевого пузыря, реже кровоизлияния в кору надпочечники), возможны кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, гематомы в местах введения, обратимая эозинофилия. Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелой иммунной тромбоцитопении < 80 000/мкл, сочетающейся с артериальным и/или венозным тромбозом или тромбоэмболией (синдром белого тромба). В тяжелых случаях может развиваться коагулопатия потребления (снижение уровня фибриногена). При затяжной тяжелой тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 50 000/мкл) и связанных с ней геморрагических осложнениях может потребоваться отмена НМГ.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны эндокринной системы: у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом в результате подавления синтеза альдостерона возможно развитие вторичного гипoadлюстеронизма, сопровождающегося метаболическим ацидозом и гиперкалиемией.

Со стороны лабораторных показателей: повышение содержания свободных жирных кислот; ложное снижение уровня холестерина, ложное повышение содержания сахара в крови и ложные результаты бромсульфалеиновой пробы; повышение величины ТЗ/Т4.

Аллергические реакции: общие и местные проявления аллергических реакций: крапивница, зуд, одышка, бронхоспазм, ринит, слезотечение, повышение температуры тела, боли в конечностях, редко – анафилактический шок.

Местные реакции: на месте инъекции, особенно при нарушении техники введения, возможны местные мелкие кровоизлияния, подкожные гематомы, болезненность; в отдельных случаях – некрозы в месте введения (при этом следует немедленно прекратить введение препарата).

Прочие: головная боль, артериальная гипотония или гипертония, алопеция, остеопороз.

При тяжелых кровотечениях для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина можно использовать в/в введение *протамина сульфата*. Считается, что 1 мг протамина сульфат связывает 100 ед. гепарина. Соответственно, после внутривенного введения 5 000 ед. гепарина требуется ввести 50 мг протамина. В расчет следует принимать только гепарин, введенный в предшествующие 3–4 ч., так как период полувы-

ведения гепарин равен примерно 60 мин. Больному, который получал инфузию гепарин со скоростью 1 250 ЕД/час, требуется примерно 30 мг протамина. Протамин следует вводить медленно (за 1–3 мин.), так как он может вызывать гипотензию и брадикардию. Для подтверждения нейтрализации гепарин целесообразно использовать определение АЧТВ.

Меры предосторожности и особые указания

НМГ являются взаимозаменяемыми, их вводят строго по инструкции. НМГ отличаются по способу производства, молекулярному весу и активности. В связи с этим не рекомендуется в ходе лечения заменять один препарат другим.

Следует применять под тщательным контролем врача. Нельзя вводить внутримышечно (ввиду опасности развития гематом)!

С большой осторожностью следует применять при состояниях:

- гипокоагуляционных состояниях, геморрагиях, потенциальном риске развития кровотечения;
- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе;
- нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- недавней травме или оперативном вмешательстве на мозге;
- неконтролируемой артериальной гипертензии (в ходе лечения необходимо проводить мониторинг артериального давления (АД));
- тромбозе церебральных сосудов;
- заболеваниях почек, печени, поджелудочной железы с нарушением функций;
- вмешательствах на предстательной железе;
- внутримышечных инъекциях, спинномозговой пункции, спинномозговой/эпидуральной анестезии, пункции органов (следует воздерживаться от проведения этих манипуляций);
- сахарном диабете;
- при гипертонической или диабетической ретинопатии;
- одновременном использовании с пероральными антикоагулянтами;
- неврологических или офтальмологических операциях;
- раннем послеоперационном периоде;
- у женщин старше 60 лет (риск развития кровотечения на фоне гепарина увеличивается);
- в течение 36 ч. после родов.

Пожилым пациентам препараты гепарина назначают в меньших дозах. При возникновении профузных кровотечений профилактика с помощью НМГ должна быть прекращена и выполнены исследования показателей свертывающей системы крови, которые нормализуются после отмены гепарина.

Прием пероральных антикоагулянтов и ингибиторов агрегации тромбоцитов должен быть прекращен не менее, чем за 5 дней до операции, поскольку эти препараты могут увеличивать риск интраоперационных и/или послеоперационных кровотечений.

С осторожностью назначают при тромбоцитопении и дефектах тромбоцитов. Риск тромбоцитопении обуславливает необходимость регулярного контроля число тромбоцитов в периферической крови (после первых и четвертых суток лечения и далее дважды в неделю). Следует учитывать возможность возникновения иммунно-аллергической тромбоцитопении, которая проявляется между 5–21 днем. При снижении числа тромбоцитов на 30–50 % от исходной величины, при прогрессировании начального тромбоза в ходе терапии, при развитии нового тромбоза или дессиминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) следует немедленно отменить НМГ и назначить соответствующую терапию. В случае развития иммунно-аллергической тромбоцитопении пациент должен быть информирован о том, что в дальнейшем ему противопоказана любая гепаринотерапия (в т. ч. НМГ, поскольку имеется перекрестная повышенная чувствительность). При необходимости продолжения антикоагулянтной терапии у больных с вышеуказанными эффектами следует назначать рефлюдан (лепирудин, рекомбинантный гирудин). При подозрении на возможность развития реакций повышенной чувствительности рекомендуется ввести пробную дозу 500 МЕ. Введение препарата можно продолжать через 20–30 мин. только при отсутствии реакции на пробное введение.

Во время лечения требуется определение анти-Ха активности с помощью антиХа-анализа с использованием хромогенного белкового субстрата (во избежание передозировки и кровотечений). При уровне активности подавления фактора Ха более 1,5 МЕ/мл резко увеличивается риск кровотечения. Если этот показатель находится в пределах 0,2–0,4 МЕ/мл – сомнительно, что НМГ является причиной кровотечения. Основные тесты на свертывание, такие как АЧТВ, не годятся для контроля антикоагулянтного действия. Повышение дозы НМГ с целью увеличения АЧТВ может привести к передозировке и кровотечениям.

Возникшие уплотнения в местах инъекций исчезают через несколько дней. В случаях, когда требуется точный контроль антикоагулянтной терапии, например, при операциях с искусственными клапанами сердца, рекомендуется профилактика тромбозов с помощью цельного гепарина и одновременный контроль системы АЧТВ или тромбинового времени.

Основные недостатки гепарина как антикоагулянта перед НМГ

- Отсутствие достоверной прямой связи между величиной дозы и выраженностью эффекта.
- Необходимость частых повторных определений показателей гемостаза.

- Отсутствие клинически значимого действия на тромбин, связанный с тромбом.
- Зависимость эффекта от активности антитромбина III в плазме крови.
- Возможность развития послеоперационных кровотечений.
- Реакции повышенной чувствительности, в которых гепарин играет роль аллергена.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гепарин может вытеснять фенитоин, хинидин, пропранолол, бензодиазепины и билирубин из их связи с белками плазмы. При одновременном применении с базисными препаратами, например, с трициклическими антидепрессантами, в результате связывания препаратов друг с другом возможно общее снижение эффективности.

НМГ совместим с изотоническим раствором натрия хлорида (9 мг/мл) или изотоническим раствором глюкозы (50 мг/мл). Не допускается набирать другие лекарственные вещества в шприц из НМГ (с дигидроэрготаминром – образуются соли и осадок).

Необходим тщательный врачебный контроль при одновременном применении медикаментов, которые повышают уровень калия в сыворотке крови.

Усиливают гипокоагуляцию пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, фибринолитики и антиагрегантные препараты (например, дикумарол, ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, тиклопидин) – возможно развитие геморрагических осложнений. Как минимум за 5 дней перед операцией их необходимо отменить.

Если такой комбинации не удастся избежать, НМГ следует применять под тщательным контролем за показателями свертывания крови. Декстран, фенилбутазон, индометацин, сульфинпиразон, пробенецид, системные кортикостероиды и цитостатики, этакриновая кислота (в/в введение), пенициллин (в/в введение) могут потенцировать действие гепарина.

Одновременное использование с аскорбиновой кислотой, антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами (дигоксин), никотиновой кислотой, тетрациклиновыми антибиотиками, нитроглицерином (в/в) может приводить к снижению действия НМГ.

Новые направления в фармакологии препаратов группы гепарина

С 2003 года активно обсуждаются новые антитромботические препараты, которые разделяют на три категории. К первой категории относятся вещества, действующие на этапе запуска каскада коагуляции – препараты, взаимодействующие с комплексом тканевого фактора/фактора VIIa или его компонентами – ингибитор пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), и рекомбинантный антикоагулянтный белок нематод c2, (recombinant nematode anticoagulant protein c2, rNAPc2).

Ко второй относят такие, действующие на поздних этапах свертывания крови, а именно ингибиторы факторов IX, X, XI или их кофакторов – препараты, действующие на активированный фактор X, – пентасахариды фондапаринукс и идрапаринукс, ингибирующие фактор X с помощью антитромбина III, а также DX9065a, прямой ингибитор фактора X. К последней категории отнесены ингибиторы тромбина (ксимелагатран).

В настоящее время активно внедряются в клиническую практику ксимелагатран, пентасахариды фондапаринукс и идрапаринукс.

Новый класс антикоагулянтов – специфические (прямые) антагонисты тромбина. Их потенциальные преимущества перед гепарином: селективная блокада тромбина, отсутствие активирующей действия на тромбоциты, а также отсутствие зависимости эффекта от АД III. Представители первого поколения прямых антагонистов тромбина (гирудина, гирулог) по данным рандомизированных исследований не обнаружили ощутимых преимуществ перед гепарином при лечении ОИМ. Могут быть полезны, когда гепарин вызывает тромбоцитопению.

Ксимелагатран

Основным механизмом действия препарата является прямое ингибирование тромбина. Это пероральное пролекарство, имеющие активный метаболит мелагатран. Преимущества его в прямом ингибировании тромбина, что позволяет препарат инактивировать как свободный, так и связанный с фибрином тромбин. Отсутствуют пищевые или лекарственные взаимодействия, освобождает больного и врача от необходимости частого контроля уровня антикоагуляции и частой смены дозы. Препарат имеет быстрое начало действия, исключает необходимость в сопутствующем парентеральном введении антикоагулянтов в начале лечения. Обеспечивает определенную безопасность лечения отношении кровотечений.

Препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, обладает биодоступностью 20 %, пик концентрации ксимелагатрана в крови определяется через 30 мин. и мелагатрана через 2 ч. Связывания с белками плазмы составляет 15 %. Период полувыведения равен 3 часам у добровольцев и 4–6 часам у пожилых. Выводится почками, не метаболизируется системой цитохрома P450. Основной областью внедрения является лечение и профилактика тромбоэмболий. Попытка продолжить профилактику рецидива тромбозов ксимелагатраном больных после венозных тромбоэмболий была сделана в исследовании THRIVE III.

Фондапаринукс

Механизм действия фондапаринукса и мощного препарата этой группы идрапаринукса – специфическое ингибирование фактора Ха с помощью антитромбина III. Фондапаринукс и идрапаринукс имеют 100 % биодоступность при п/к введении, не метаболизируются и выводятся в основном с мочой, имеют линейный дозозависимый фармакокинетический профиль. В крови пик концентрации достигается через 1–3 ч.

Период полувыведения фондапаринукса составляет 13,5 ч. Не отмечено значительного связывания препаратов с другими белками крови или эндотелия. Фондапаринукс вводится 1 раз в день, идрапаринукс – 1 раз в неделю.

Сравнительная эффективность и безопасность фондапаринукса в лечении больных вторичные тромбоэмболии оценена в исследованиях группы MATISSE (эффективность и безопасность лечения фондапаринуксом и гепарина у больных острой ТЭЛА, подтвержденной при сканировании легких).

Идрапаринукс имеет большой период полувыведения, что позволяет вводить его один раз в неделю. Данная особенность делает препарат перспективным в клинической практике (доказано в рандомизированном открытом исследовании PERSIST, где сравнивали идрапаринукс и варфарин в профилактике рецидивов венозных тромбоэмболий), поскольку позволяет значительно упростить лечение больных.

Другие новые средства

Созданный рекомбинантный человеческий растворимый *тромбомодулин* получил название ART-123. Функцией тромбомодулина как природного антикоагулянта является активация протеина С, что ведет к инактивации фактора Va и комплекса протромбиназы с уменьшением образования тромбина. ART-123 успешно ингибировал тромбообразование на модели животных. В исследовании 1 фазы этого препарата оценивали фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность ART-123. При подкожном введении различных одноразовых доз биодоступность ART-123 составила 66–67 % и период полувыведения в плазме – 49,0–74,3 ч. До 50 % препарата, введенного в/в, выводится почками. Эффективная концентрация в крови сохраняется до 6 дней после однократной дозы в 0,45 мг/кг веса тела и 12 дней после двух доз по 0,30 мг/кг веса тела, введенных п/к с интервалом в 5 дней. Тяжелых побочных явлений при введении ART-123 не отмечено. ART-123 хорошо переносится и имеет длительный период полувыведения. Препарат рекомендован для дальнейшего изучения в клинических исследованиях второй и третьей фазы в профилактике тромбозов и тромбоэмболий в виде одноразовой п/к дозы 0,45 мг/кг или двух доз 0,3 мг/кг с интервалом в 5 суток.

V01AC. Антиагреганты

Антиагреганты – группа лекарственных средств, влияющих на свертывание крови путем предотвращения агрегации клеточных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов) и разрушение таких агрегатов.

Историческая справка

Впервые ацетилсалициловая кислота (АСК) синтезирована Чарльзом Фредериком Герхардт в 1853 г.

10 августа 1897 г. Артур Эйхенгрин, работавший в лабораториях «Bayer» в Вуппертале, первый раз получил образцы АСК для медицинского применения. Первоначально был известен лишь жаропонижающий эффект АСК, далее обнаружено ее болеутоляющее и противовоспалительное свойства. В первые годы АСК продавалась как порошок, а с 1904 г. в форме таблеток.

В 1953 г. Калган опубликовал первое сообщение о применении АСК для профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС).

Блокатор АДФ-рецепторов клопидогрель был открыт компанией Санофи-Синтелабо и разрешен к продаже в Европейском Союзе в 1998 г., а в США – в 1997 г.

В 1983 г. разработаны антагонисты Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов для лечения больных тромбастенией Гланцмана. В последние годы они широко используются в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема ST (в сочетании с гепаринами или АСК), для профилактики тромбоза и реокклюзии в связи с проведением чрескожных вмешательств (ЧКВ).

Классификации антиагрегантов

АТС классификация

V: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗА

V01A Антитромботические средства

V01AC Антиагреганты

V01AC04 Клопидогрель

V01AC05 Тиклопидин

V01AC06 Кислота ацетилсалициловая

V01AC07 Дипиридамол

V01AC56 Кислота ацетилсалициловая, комбинации

Классификация антиагрегантов в зависимости от мишени

- Эритроцитарные и тромбоцитарные антиагреганты: пентоксифиллин, алпростадил, клопидогрель.
- Тромбоцитарные антиагреганты: ацетилсалициловая кислота, дипиридамол,

тиклопидин, ксантинола никотинат.

Классификация антиагрегантов зависимости от механизма действия

- Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:
 - ингибиторы циклооксигеназы:
 - АСК, индobufен, трифлузал;
 - блокаторы тромбоксана:
 - пикотамид, ридогрел, вапипрост;
- Препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тромбоцитах:
 - ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) тромбоцитов:
 - дипиридамо́л, трифлузал;
 - стимуляторы аденилатциклазы:
 - илопрост.
- Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины):
 - тиклопидин; клопидогрель.
- Антагонисты IIв/IIIа гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов:
 - абциксимаб; эптифибатид, тирофибан, ламифибан.

Фармакокинетика

Блокаторы АДФ-рецепторов (клопидогрель, тиклопидин)

Клопидогрель

Биодоступность высокая, максимальная концентрация в плазме создается через 1 ч. Клопидогрель относится к пролекарствам, его метаболит обладает активностью после биотрансформации в печени. Период полувыведения составляет 8 ч. Экскретируется с мочой и фекалиями.

Тиклопидин

Биодоступность составляет 80–90 % (увеличивается после приема пищи). Максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч. Период полувыведения после приема первой дозы составляет 12–13 ч., и увеличивается до 4–5 дней при регулярном приеме. Концентрация в плазме создается на 2–3-й неделе лечения. Метаболизм происходит в печени, экскреция метаболитов осуществляется с мочой, частично в неизменном виде выделяется с желчью.

Ингибиторы циклооксигеназы – АСК

Биодоступность АСК при приеме внутрь составляет 50–68 %, максимальная концентрация в плазме создается через 15–25 мин. (4–6 ч. для кишечнорастворимой формы с замедленным высвобождением). При всасывании АСК частично метаболизируется в печени и кишечнике с образованием салициловой кислоты – более слабого антиагреганта. В ургентной ситуации для повышения биодоступности и ускорения наступления эффекта первую таблетку АСК разжевывают во рту, что обеспечивает

всасывание в системный кровоток, минуя печень. Период полувыведения АСК составляет 15–20 мин., салициловой кислоты – 2–3 ч. Экскреция АСК происходит в виде свободной салициловой кислоты через почки.

Ингибиторы ФДЭ тромбоцитов – дипиридамол

Быстро всасывается из желудка (большая часть) и тонкой кишки (незначительное количество). Почти полностью связывается с белками плазмы. C_{\max} – в течение 1 ч. после приема. $T_{1/2}$ – 20–30 мин. Накапливается в первую очередь в сердце и эритроцитах. Метаболизируется печенью путем связывания с глюкуроновой кислотой, выводится с желчью в виде моноглюкуронида.

Фармакодинамика

Блокаторы АДФ-рецепторов (клопидогрель, тиклопидин).

Препараты селективно и необратимо ингибируют связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его рецепторами на поверхности тромбоцитов, блокируют активацию тромбоцитов и подавляют их агрегацию. Через 2 ч. после приема внутрь разовой дозы клопидогреля наблюдается статистически значимое и зависящее от дозы торможение агрегации тромбоцитов (угнетение агрегации на 40 %). Максимальный эффект (60 % подавление агрегации) наблюдается на 4–7 сутки постоянного приема поддерживающей дозы препарата и сохраняется на протяжении 7–10 дней.

При повторном применении эффект усиливается, стабильное состояние достигается через 3–7 дней лечения (до 60 % ингибирования). Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню по мере обновления тромбоцитов, что в среднем составляет 7 дней после прекращения приема препарата.

После приема внутрь в дозе 75 мг быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Концентрация препарата в плазме крови через 2 ч. после приема незначительная (0,025 мкг/л) в связи с быстрой биотрансформацией в печени.

Активный метаболит клопидогреля (тиоловое производное) образуется путем его окисления в 2-оксо-клопидогрель с последующим гидролизом. Окислительный этап регулируется в первую очередь изоферментами цитохрома P450 2B6 и 3A4 и в меньшей степени – 1A1, 1A2 и 2C19. Активный тиольный метаболит быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, при этом в плазме крови его не выявляют. Максимальная концентрация метаболита в плазме крови (около 3 мг/л после повторного перорального приема в дозе 75 мг) происходит через 1 ч. после приема препарата.

Клопидогрель и основной циркулирующий метаболит обратно связываются с белками плазмы крови. После приема препарата внутрь около 50 % принятой дозы выделяется с мочой и 46 % – с калом. Период полувыведения основного метаболита составляет 8 ч.

Действие тиклопидина начинается медленно, через 2 дня после приема препа-

рата в дозе 250 мг 2 раза в сутки, пик эффекта приходится на 3–6 день лечения, а продолжительность действия достигает 4–10 суток. Терапевтический эффект сохраняется еще не менее 1 недели после его отмены, поэтому и не является средством «первой линии» для лечения ГКС.

После однократного приема внутрь в терапевтической дозе тиклопидин быстро и почти полностью всасывается, биодоступность препарата отмечается при его приеме после еды. Эффект торможения агрегации тромбоцитов не зависит от уровня в плазме крови. Около 98% тиклопидина обратимо связывается с белками плазмы крови.

Тиклопидин быстро метаболизируется в организме с образованием одного активного метаболита выводится преимущественно с мочой (50–60 %) и желчью (23–30 %). Период полувыведения – 30–50 ч.

Ингибиторы циклооксигеназы – АСК

АСК ингибирует циклооксигеназу в тканях и тромбоцитах, что вызывает блокаду образования тромбоксана А₂, одного из главных индукторов агрегации тромбоцитов. Блокада циклооксигеназы тромбоцитов носит необратимый характер и сохраняется в течение всей жизни пластинок (в течение 7–10 дней), что обуславливает значительную продолжительность эффекта и после вывода лекарств из организма. В дозах свыше 300 мг/сут. АСК тормозит продукцию эндотелием антиагреганты и вазодилататоры простагличина, что служит одной из дополнительных оснований для использования ее низших доз (75–160 мг/сут.) в качестве антитромбоцитарного средства. Дозы АСК до 7 мг вероятные менее эффективны, а дозы от 160 мг/сут. повышают угрозу кровотечений.

Действие АСК начинается уже через 5 мин. после приема внутрь и достигает максимума через 30–60 мин., оставаясь стабильным на протяжении следующих 24 ч. Для восстановления функционального состояния тромбоцитов нужно не менее 72 ч. после однократного приема малых доз АСК. АСК снижает частоту случаев ГКС и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных нестабильной стенокардией продолжая приема АСК после стабилизации состояния больных достигается отдаленный профилактический эффект.

Ингибиторы ФДЭ тромбоцитов – дипиридамол

Препарат снижает сопротивление коронарных артерий на уровне мелких ветвей и артериол, увеличивает число коллатералей и коллатеральный кровоток, повышает концентрацию аденозина и синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в миокарде, улучшает его сократимость, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), тормозит агрегацию тромбоцитов (улучшает микроциркуляцию, предупреждает артериальный тромбоз), нормализует венозный отток. уменьшает сопротивление мозговых сосудов, корректирует плацентарный кровоток; при угрозе преэклампсии предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода,

способствует накоплению в них гликогена; предоставляет модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

Показания к применению

- Лечение и профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности (дипиридамол).
- Как индуктор интерферона и иммуномодулятор для профилактики и лечения гриппа, острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (АСК, дипиридамол).
- Лечение ОКС.
- Вторичная профилактика инфаркт миокарда (ИМ), тромбозов периферических артерий.
- Профилактика тромбоза и реокклюзии после чрескожного вмешательства (ЧКВ), после аортокоронарного шунтирования (АКШ).
- Профилактика тромбоза и реокклюзии после пластики периферических артерий.
- Профилактика тромбоэмболий при постоянной форме фибрилляции предсердий.
- После протезирования клапанов сердца.
- При транзиторной церебральной ишемии, дисциркуляторной энцефалопатии.
- Профилактика повторного инсульта.
- Заболеваниях периферических сосудов.

Особенности применения антиагрегантов при ОКС

- **Клопидогрель:** если раньше пациент не принимал клопидогрель, первая доза составляет 300 мг (4 табл.) внутрь однократно (доза нагрузки), далее ежедневная поддерживающая доза – 75 мг (1 табл.) один раз в сутки независимо от приема пищи на протяжении от 1 до 9 мес. Если пациенту планируют выполнение АКШ (но не ЧКВ), клопидогрель не назначают или отменяют за 5, лучше 7 дней до операции для предупреждения опасных кровотечений.
- **Тиклопидин:** по 250 мг 2 раза в день после еды. При почечной недостаточности дозу уменьшают. Сочетание тиклопидина с АСК требует большой осторожности из-за высокого риска кровотечений. В первых 3 мес. лечения раз в 2 недели выполняют анализ крови с подсчетом форменных элементов и тромбоцитов.
- **АСК:** одноразовая суточная доза АСК показана при всех клинических состояниях, когда антитромбоцитарная профилактика имеет благоприятный профиль польза/риск: если пациент до поступления не принимал, первую дозу лекарств

(325–500 мг) ему следует разжевать во рту (используют обычный, а не кишечнорастворимый аспирин).

Доказательные данные поддерживают применение АСК для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском в суточной дозе 75–100 мг (можно использовать кишечнорастворимые формы) один раз в сутки после еды. В ситуациях, когда необходим немедленный антитромботический эффект (ОКС или острый ишемический инсульт), необходимо ввести дозу нагрузки 160 мг.

- **Дипиридамо́л:** комбинацию низких доз АСК и дипиридамола (200 мг 2 раза в сутки) рассматривают как приемлемую для стартовой терапии у пациентов с некардиоэмболическими церебральными ишемическими событиями, однако оснований для рекомендации этой комбинации пациентам с ИБС нет.

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость.
- Активное кровотечение.
- Эрозивно-язвенные процессы в ЖКТ или другие источники кровотечения из ЖКТ или мочевых путей.
- Склонность к кровотечениям.
- ОИМ, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, декомпенсированная сердечная недостаточность, гипотензия (тяжелые формы), аритмия (для дипиридамо́ла).
- Тяжелая аллергия в виде приступов бронхоспазма (в т. ч. бронхиальная астма, сочетающаяся с риносинусопатией, – «аспириновая астма»).
- Гемофилия и тромбоцитопении; активные кровотечения, в т. ч. кровоизлияния в сетчатку.
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ).
- Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.
- Геморрагический диатез.
- Гематологические нарушения: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения; желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние (и указания на них в анамнезе).
- Возраст до 18 лет.
- Беременность и кормление грудью.
- Гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты

- Диспепсия и диарея.
- Желудочно-кишечные кровотечения.

- Эрозивно-язвенные поражения эзофагогастродуоденальной зоны.
- Внутричерепные кровоизлияния, нейтропении (в основном, в первые 2 недели лечения).
- Аллергические реакции (кожная сыпь).
- Бронхоспазм.
- Острый приступ подагры из-за нарушения экскреции уратов.
- Шум в голове, головокружение, головная боль.
- Мимолетная гиперемия лица.
- Боль в области сердца.
- Тахи- или брадикардия.

Лекарственные взаимодействия

Повышение риска кровотечений при назначении АСК с непрямыми антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС); ослабление действия гипотензивных и мочегонных средств; потенцирование действия гипогликемических средств.

Ослабляют эффект дипиридамола производные ксантина (например, кофеин), антациды; усиливают – пероральные непрямые антикоагулянты, бета-лактамы, антибиотики (пенициллин, цефалоспорины), тетрациклин, хлорамфеникол. Дипиридамолом повышает гипотензивное действие антигипертензивных средств, ослабляет антихолинергические свойства ингибиторов холинэстеразы. Гепарин повышает риск развития геморрагических осложнений.

Меры предосторожности

Следует избегать употребления натурального кофе и чая (возможно ослабление эффекта) при приеме дипиридамола.

Другие антиагреганты

В новую группу антиагрегантов относят блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Абциксимаб, тирофибан и эптифибатид – представители группы антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. IIb/IIIa-рецепторы (альфа_{IIb}бета₃-интегрины) расположены на поверхности кровяных пластинок. В результате активации тромбоцитов конфигурация этих рецепторов меняется и повышает их способность к фиксации фибриногена и других адгезивных белков. Связывание молекул фибриногена с IIb/IIIa рецепторами различных тромбоцитов приводит к их агрегации.

Фармакокинетика

Абциксимаб быстро и достаточно прочно соединяется с гликопротеинами

IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов после внутривенного (в/в) введения болюс около 2/3 лекарственного вещества в ближайшие несколько минут связываются с гликопротеинами IIb/IIIa. При этом $T_{1/2}$ составляет около 30 мин. и для поддержания постоянной концентрации препарата в крови необходима в/в инфузия. После ее окончания концентрация абциксимаба снижается в течение 6 ч. Молекулы абциксимаба, находящиеся в связанном состоянии, способны переходить на гликопротеины IIb/IIIa новых тромбоцитов, поступающих в циркуляцию. Поэтому антитромбоцитарная активность препарата сохраняется достаточно долго – до 70 % рецепторов тромбоцитов остаются неактивными через 12 ч. после в/в введения и небольшого количества абциксимаба, связанного с тромбоцитами, выявляется в течение по крайней мере 14 сут.

Тирофибан и **эптифибатид** являются конкурентными антагонистами гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов, прочной связи с ними не образуют, и антитромботическое действие этих средств быстро исчезает после уменьшения их концентрации в плазме крови. Максимальная концентрация достигается быстро. Степень связывания с белками 25 %. Период полувыведения 2,5 ч. Экскреция лекарств примерно на 50 % осуществляется с мочой.

Фармакодинамика

Абциксимаб – Fab-фрагмент химерных человеческо-мышинных моноклональных антител 7E3, он обладает высоким сродством к IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и связывается с ними на длительное время (до 10–14 дней). Агрегация тромбоцитов нарушается на ее конечном этапе в результате блокады более 80 % рецепторов после прекращения введения препарата происходит постепенное (в течение 1–2 сут.) восстановление агрегационной способности кровяных пластинок.

Абциксимаб – неспецифический лиганд, он также блокирует рецепторы витронектина эндотелиоцитов, которые вовлечены в миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также рецепторы Mac-1 на активированных моноцитах и нейтрофилах. Однако клиническое значение этих эффектов пока не ясно. Наличие антител к абциксимабу или его комплекса с рецептором тромбоцитов может быть причиной анафилаксии и опасной тромбоцитопении.

Доказана способность препарата существенно улучшать прогноз у пациентов, ЧКВ, подвергшихся в первую очередь, у больных с ОКС, а также у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность абциксимаба при консервативном лечении ОКС не доказана (в отличие от эптифибатид и тирофибана). Исследуются возможности комбинации препарата и другим антагонистами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов с тромболитиками при лечении ОКС с подъемом ST.

Эптифибатид – блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов из класса RGD-миметиков. Принципиально механизм действия сходен с абциксимабом, однако эптифибатид обладает селективностью в отношении IIb/IIIa рецепторов.

Действие эптифибатида наступает сразу же после внутривенного введения в дозе 180 мкг/кг. Подавлении агрегации носит обратный характер. Через 4 ч. после прекращения в/в инфузии в дозе 2 мкг/кг/мин. функция тромбоцитов достигает более 50 % первоначального уровня. В отличие от абциксимабу препарат, вероятно, эффективен при консервативном лечении ГКС.

Сравнительная характеристика блокаторов гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша приведена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика блокаторы гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша

Препарат	Тип препарата	Молекулярный вес, дальтон	Период полувыведения из плазмы	50 % нормализация ф-ции тромбоцитов (после прекращения введения)
Абциксимаб	Антитело	50 000	Короткий (мин.)	12 ч.
Эптифибатид	Пептид	800	Продолжительный (2–3 ч.)	4 ч.
Тирофибан	Непептидный препарат	500	Продолжительный (2–3 ч.)	4 ч.

Показания к применению

- Профилактика тромбоза и реокклюзии в связи с проведением ЧКВ (в т. ч. с установкой стента) у пациентов с ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), у пациентов из группы высокого риска.
- ОКС без подъема ST (в сочетании с АСК, нефракционированным гепарином (НФГ) или низкомолекулярным гепарином (НМГ), а также возможно с тиклопидином) для предотвращения тромбообразования.
- При лечении больных ДВС-синдром (в комбинации с гепарином), при инфекционном токсикозе, септицемии (шок) – для **дипиридамола**.
- При обезвоживании; у больных с протезами клапанов сердца; при проведении гемодиализа – для **дипиридамола**.

Применение при ОКС

Абциксимаб вводят в/в болюсно (за 10–60 мин. до ЧКВ в дозе 0,25 мг/кг, затем 0,125 мкг/кг/мин. (макс. 10 мкг/мин.) в течение 12–24 ч.

Эптифибатид вводят в/в струйно болюс в дозе 180 мкг/кг в течение 1–2 мин., затем капельно – в дозе 2 мкг/кг/мин. (При уровне сывороточного креатинина до 2 мг/дл), в дозе 1 мкг/кг/мин. (При уровне креатинина 2–4 мг/дл) в течение 72 ч. или выписки. При необходимости, время лечения можно увеличить до 96 ч. максимально. Если планируют ЧКВ, эптифибатид начинают вводить непосредственно перед операцией и продолжают не менее 12 ч. Активированное время свертывания крови необходимо контролировать на уровне 200–300 с.

Меры предосторожности

Абциксимаб необходимо набирать в шприц через фильтр 0,2–0,22 микрон с низким уровнем связывания белков для уменьшения вероятности развития тромбоцитопении из-за наличия белковых примесей. Не рекомендуется применять абциксимаб после ангиопластики, если после операции вводился декстран. Контроль коагуляции осуществляют изначально, каждые 15–30 мин. в течение ангиопластики и каждые 12 ч. к удалению катетеров. Оценивают показатели: активированное время свертывания крови (на уровне 300–350 с), содержание гемоглобина, гематокрит, число тромбоцитов.

Противопоказания

- Внутреннее кровотечение; кровотечение из ЖКТ в анамнезе (в течение последних 6 недель).
- Нарушения мозгового кровообращения (в т. ч. в анамнезе в пределах 2 лет, или при наличии значительных резидуальных неврологических проявлений);
- Внутричерепные новообразования.
- Предыдущие нарушения коагуляции (геморрагический диатез, тромбоцитопения $< 100 \text{ г } 109/\text{л}$).
- Лечение непрямыми антикоагулянтами в течение 7 и более дней).
- Обширная хирургическая операция или тяжелая травма в предыдущие 1,5 месяца.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Васкулиты.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность и кормление грудью.
- Большие хирургические вмешательства в течение последних 6 недель.
- Зависимость от гемодиализа в связи с почечной недостаточностью.
- Одновременное применение другого ингибитора IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для парентерального введения.
- Гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты

- Кровотечения (в т.ч. внутричерепное, забрюшинное).
- Брадикардия, АВ-блокада, гипотензия.
- Диспепсия (тошнота, рвота).
- Спутанность сознания, нарушение зрения.
- Гипериммунные реакции (тромбоцитопения, анемия, лейкоцитоз, плевральный выпот, пневмонит, кожный сыпь, анафилактический шок).

Риск кровотечений повышен у лиц старше 70 лет и массой тела менее 70 кг. Лечение тяжелых кровотечений предусматривает переливание тромбоцитарной массы.

Новые блокаторы рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa, выпускаемых в формах для приема внутрь (ксемилофибан, фрадафибан и др.), существенно расширяют возможности применения лекарственных средств этой группы с профилактической целью.

Новые направления в фармакологии антиагрегантные препаратов

Ридогрель – комбинированный ингибитор тромбосан A_2 -синтазы и антагонист рецепторов к тромбосану A_2 /эндопироксиду простагландина прошел испытания в исследовании RAPT (Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial – Ридогрель против аспирина в открытии коронарных артерий) по сравнению с АСК у больных ОИМ, которым вводили стрептокиназу. Ридогрель не улучшил раскрытия коронарных сосудов по данным ангиографии, но при ретроспективном анализе отмечено снижение частоты новых возникших ишемических приступов.

Тербогрель – другой препарат этой группы, является активным при пероральном применении ингибитором тромбосана A_2 -синтазы и антагонист рецепторов к тромбосану A_2 . В доклинических исследованиях показал способность предупреждать развитие тромбозов. У пациентов с первичной легочной гипертензией тербогрель снижал содержание метаболитов тромбосана на 98 %. У большого количества пациентов его прием сопровождался резкой болью в нижних конечностях, что ограничивало клиническое применение.

На сегодняшний день не удалось превзойти АСК в ее угнетающем действии на тромбосан A_2 . Определенные клинические перспективы могут иметь другие модификации АСК, например, как его производные, способствующие высвобождению окиси азота. В эксперименте АСК, высвобождающая окись азота, снижала частоту рестенозов в сравнении с традиционной формой АСК.

Кангрелор и AZD6140

В стадии клинического изучения находятся два обратных антагониста рецепторов $P2Y_{12}$: *кангрелор* и *AZD6140*. Их химическая структура существенно отличается от структуры средств, необратимо блокируют рецептор $P2Y_{12}$.

Кангрелор вводится в/в. Для проявления антитромбоцитарной активности не требуется дополнительное преобразование кангрелора. Его действие на тромбоциты наступает быстро (практически немедленно) и также быстро прекращается. Проведенные отдельные испытания показали, что у больных, подлежащих ЧКВ, эффекты кангрелора сопоставимы с эффектами ингибитора гликопротеинов IIb/IIIa абцик-симаба.

Сравнение эффективности кангрелора и клопидогрела осуществляется в CHAMPION-PCI – крупном рандомизированном исследовании у больных ОКС, которым требуется выполнение ЧКВ. В испытании изучаются преимущественно острые эффекты применяемых лекарств, поскольку составленной первичной конечной точ-

кой являются события (смерть, инфаркт миокарда, или реваскуляризация из-за ишемии), события в первые 48 часов.

AZD6140 – перовое средство для приема внутрь, что обратно подавляет функцию тромбоцитов (первый «обратимый антитромбоцитарный агент»). *AZD6140* воздействует непосредственно на рецептор P2Y₁₂, и не требует предварительного метаболического активирования. Действие наступает быстро, пик подавления индуцированной агрегации тромбоцитов достигается через 2–4 ч. после приема.

Антагонисты рецепторов, активируемых протеазами

Мощным стимулятором тромбоцитов является тромбин. Его образование происходит на поверхности активированных тромбоцитов после взаимодействия тканевого фактора с факторами свертывания плазмы крови. Действие тромбина на тромбоцит частично осуществляется через 2 сцепленных с G-протеин G-protein coupled) специфических рецептора, таких, которые активируются протеазами (protease-activated receptors) – PAR1 и PAR4. PAR1 – рецептор с высокой аффинностью – является основным объектом действия тромбина на тромбоцит. PAR4 связывает тромбин менее эффективно и дополняет действие PAR1 на поздних стадиях активации тромбоцитов.

Созданы и испытываются в качестве антитромбоцитарных терапевтических средств антагонисты как PAR1, так и PAR4. Изучается возможность одновременного действия на PAR1 и PAR4, которая предположительно позволит добиться более эффективного ингибирования вызванного тромбином активации тромбоцитов, чем влияние только на один из этих рецепторов.

В настоящее время проходят клинические испытания двух антагонистов PAR1 – E5555 и SCH530348. Изучаются безопасность и переносимость E5555 у больных с ОКС без подъема сегмента ST, а также его воздействие на маркеры воспаления. SCH530348 сравнивается со стандартным лечением (АСК, клопидогрель) в многоцентровом рандомизированном крупном испытании TRA • CER также на больных с ОКС с подъемом сегмента ST. В испытании будет оценена способность SCH530348 предупреждать сосудистые события в течение не менее, чем 1 года лечения.

Антагонисты адгезии тромбоцитов

Адгезия тромбоцитов признана первичным этапом тромбогенеза, важна как для возникновения атеросклеротического процесса, так и для его прогресса. Создаются средства, способные влиять на адгезию тромбоцитов, препятствуя их взаимодействию с субэндотелиальными компонентами поврежденной сосудистой стенки. Изучается ингибитор коллагена *C1qTNF-связанный протеин-1*, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, блокируя способность фактора Виллебранда связываться с коллагеном, таким образом, прерывая адгезию и тромбогенез.

Другое вещество изучаемого – *DZ-697b* – способно селективно ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном или фактором Виллебранда у человека *ex vivo*. В эксперименте на животных она производила более выраженное антитром-

боцитарное и антитромботическое действие, чем АСК, с меньшим риском кровотечения.

К вмешательствам, потенциально способных тормозить адгезию тромбоцитов относится и применение *моноклональных антител* против фактора Виллебранда и гликопротеинов Ib и VI.

B01AD. Ферменты

Антитромботические средства, ферменты – класс лекарственных средств, разрушающих фибрин недавно образованного тромба; активаторы плазминогена, переводящие неактивный белок плазминоген крови в активный фермент плазмин лизисом фибрина и разрушением тромба.

Историческая справка

Первые предпосылки антитромботической терапии в 1933 г. описал Тиллет В. С. В 1938 г. установлено выделение бета-гемолитическим стрептококком группы А фермента стрептокиназы и в 1940 г. описан механизм его действия.

Клинические применения тромболитических препаратов при остром инфаркте миокарда (ОИМ) были сделаны в 1958 г. Джоном Флетчером. Е. И. Чазов, Г. В. Андреев в 1961 г., В. М. Панченко в 1964 г., Л. И. Олейникова в 1965 г. опубликовали результаты наблюдений, которые показали, что введение фибринолизина больным ОИМ уменьшает объем поражения миокарда и способствует более быстрому восстановлению электрокардиограммы (ЭКГ) с уменьшением смертности среди пациентов.

В 1976 г. Чазов Е. И. и др. осуществили успешное введение фибринолизина в коронарную артерию при ОИМ, а также опубликовали статью о внутрикоронарном лизисе тромба с помощью «Стрептазы».

В 1977 г. выделен одноцепочечный профермент урокиназы, получивший название проурокиназы. С 1978 г. применяется технология рекомбинантной ДНК, в том числе для получения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена – РТАП и тканевого активатора плазминогена – ТАП.

В 1985 г. начато коммерческое производство рекомбинантного ДНК-производного тканевого активатора плазминогена (РТАП).

В 1986 г. Ван де Верф сделал первое сообщение о применении проурокиназы (саруплазы) у человека.

С начала 90-х годов тромболитическая терапия вошла в перечень обязательных мероприятий при ОИМ.

Классификации ферментов

АТС классификация

В: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗА

B01A Антитромботические средства

B01AD Ферменты

B01AD01 Стрептокиназа
B01AD02 Альтеплаза
B01AD04 Урокиназа
B01AD11 Тенектеплаза
B01A005 Фибринолизин

Классификация антитромботических ферментов в зависимости от механизма действия

- Прямого действия:
 - фибринолизин.
- Непрямого действия:
 - стрептокиназа;
 - урокиназа.

Классификация антитромботических ферментов по поколениям

- ферменты I поколения – фибриннеспецифические (фибринолиз и фибринолиз).
- ферменты II поколения – фибринспецифические (обладающие высокой тропностью к фибрину тромба и вызывающие только фибринолиз).

К **I поколению** относятся стрептокиназа (стрептаза, стрептолиза, стрептодеказа) – продукт жизнедеятельности бета-гемолитического стрептококка и урокиназы, получаемый из мочи.

Ко **II поколению** относятся:

- ацетилированный плазминоген-стрептокиназный активированный комплекс (1:1) (АПСАК, анистреплаза), представляющий собой стрептокиназу, окруженную на человеческом плазминогене, который в свою очередь служит проводником к фибрину тромба;
- альтеплаза – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (РТАП, получают из культуры клеток меланомы человека);
- проурокиназа (образуется в почках).

Фармакокинетика

Стрептокиназа

Максимальный фибринолитический эффект наблюдается через 45 мин. $T_{1/2}$ составляет 23 мин. После окончания инфузии эффект сохраняется в течение нескольких часов, удлинение тромбинового времени сохраняется до 24 ч. вследствие одновременного снижения фибриногена и увеличения числа циркулирующих продуктов деградации фибрина и фибриногена. Стрептокиназа активирует не только тканевой фибринолиз (действие направлено на растворение тромба), но и системный фибринолиз (расщепление фибриногена крови), в связи с этим может развиваться кровотечение (вследствие гипофибриногенемии). Наиболее эффективна при свежих сгустках фиб-

рина (до ретракции). При интракоронарном введении тромболизис наступает через 1 ч. Стрептокиназа биотрансформируется в печени путем гидролиза; выводится в небольшом количестве почками. При заболеваниях печени клиренс замедленный, почечная недостаточность не влияет на клиренс.

Альтеплаза

Препарат быстро выводится из кровеносного русла и метаболизируется печенью (клиренс из плазмы крови 550–680 мл/мин.). Соответствующий период полувыведения составляет 4–5 мин. (через 20 мин. менее 10 % начальной концентрации препарата остается в плазме крови). Содержание остаточного количества вещества в глубоких тканевых структурах составляет 40-минутный период полувыведения препарата.

Урокиназа

Препарат метаболизируется в печени. Неактивные продукты деградации выводятся с желчью и мочой. $T_{1/2}$ урокиназы – около 10–20 мин. Клиническое время действия зависит от продолжительности воздействия активированного плазмина. Снижение уровня пламиногена и фибриногена, а также повышение содержания продуктов распада фибрина и фибриногена, вызванное введением урокиназы, сохраняется в течение 12–24 ч. после окончания инфузии.

Тенектеплаза

Препарат выводится из крови после связывания со специфическими рецепторами печени и метаболизируется с образованием пептидных фрагментов. Связывание с рецепторами печени меньше, что обеспечивает самый длительный период полувыведения. После однократного в/в болюсного введения пациентам с ОИМ отмечают двухфазную элиминацию антигена тенектеплазы из плазмы крови. Клиренс не зависит от дозы (в пределах терапевтических доз). Первичный период полувыведения составляет $24 \pm 5,5$ мин. Терминальный период полувыведения составляет 129 ± 87 мин., клиренс из плазмы крови – 119 ± 49 мл/мин. При повышенной массе тела наблюдается умеренное увеличение показателя клиренса плазмы, с увеличением возраста отмечается уменьшение этого показателя. У женщин показатели клиренса плазмы обычно ниже, чем у мужчин, что может объясняться низкой массой тела у женщин.

Фармакокинетика **фибринолизина** не изучалась.

Сравнительная характеристика наиболее распространенных антитромботических ферментов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика наиболее распространенных антитромботических ферментов

Препарат	Фибрин-специфичность	Метаболизм	$T_{1/2}$, мин	Антигенность	Способ введения
Стрептокиназа	–	Печень	18–23	+	В/в инфузия
Альтеплаза (рекомбинантный)	++	Печень	3–8	–	В/в болюс+

тканевой активатор плазминогена)					инфузия
Урокиназа	—	Печень	14–20	—	В/в инфузия
Тенектеплаза	+++	Печень	18–20	—	В/в болюс

Фармакодинамика

Результирующим действием препаратов I поколения является фибринолиз и фибриногенолиз, что приводит к повышенной кровоточивости.

Особенностью ферментов II поколения является высокая тромбофибриноспецифичность. Если все фибринолитики расположить в ряду снижения тромбоспецифичности, он будет следующим: ТАП > проурокиназа > АПСАК > стрептокиназа > урокиназы. Системное действие (фибриногемолиз) практически отсутствует. Механизм действия препаратов прямой (сразу взаимодействуют с плазминогеном) и по эффективности они превосходит фибринолитики I поколения: реперфузия наблюдается в среднем в 75–80 % против 40–50 % для препаратов I поколения.

Стрептокиназа

Препарат имеет фибринолитическую активность, что обусловлено способностью взаимодействовать с плазминогеном крови. Комплекс стрептокиназы с плазминогеном способен вызывать лизис фибрина в сгустках крови, инактивировать фибриноген, а также факторы V и VII свертывания крови, также растворять тромбы, действуя как на их поверхности, так и изнутри.

Стрептокиназа - это стрептококковый белок с антигенными свойствами, поэтому возможна ее нейтрализация в организме соответствующими антителами.

При в/в инфузии снижает артериальное давление (АД) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) с последующим уменьшением минутного объема крови (МОК), у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ). Уменьшает число тромботических осложнений при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС) и смертельных исходов от тромбоэмболии легочной артерии.

Альтеплаза

Рекомбинантный человеческий активатор плазминогена тканевого типа, гликопротеин, который превращает плазминоген непосредственно в плазмин. При в/в введении находится в кровотоке в неактивном виде до тех пор, пока не связывается с фибрином, после чего стимулирует образование плазминогена в плазмин, который растворяет сгустки фибрина.

В связи с относительной фибриноспецифичностью альтеплаза в дозе 100 мг вызывает снижение уровня циркулирующего фибриногена примерно на 60 % в течение 4 ч. Этот уровень обычно восстанавливается более чем на 80 % через 24 ч. Плазминоген и альфа-2-антиплазмин снижаются, соответственно, на 20 и 35 % через 4 ч.; через

24 ч. их уровень снова возрастает до 80 %. Только у нескольких пациентов отмечали значительное и продолжительное снижение уровня циркулирующего фибриногена.

Урокиназа

Является протеолитическим ферментом с аминокислотой серина, как активный центр (сериновая протеаза). Фермент способен проникать в тромб и, как прямой активатор плазминогена, превращать плазминоген в плазмин посредством гидролиза аргинин-валиновой связи. Плазмин разрушает фибрин, в результате чего происходит растворение тромба (в отличие от действия антикоагулянтов, которые лишь ингибируют образование тромба. Активность урокиназы приводит к дозозависимому снижению уровней плазминогена и фибрина, а также увеличивает уровни продуктов распада фибрина и фибриногена, что обуславливает антикоагулянтный эффект и усиливает эффект гепарина.

Тенектеплаза

Рекомбинантный фибринспецифический активатор плазминогена, полученный из природного тканевого активатора плазминогена (ТАП) путем модификации структуры белка в трех местах. Связывается с компонентами фибринового тромба и избирательно превращает связанный с тромбом плазминоген в плазмин, который расщепляет фибриновую основу тромба. По сравнению с нативным ТАП тенектеплаза имеет большую фибриноспецифичность и большую устойчивость к инаktivации под влиянием эндогенного ингибитора (РА-1).

После назначения отмечают дозозависимое поглощение альфа-2-антиплазмина с последующим повышением уровня системного плазмина, что не влияет на эффект от активации плазминогена. Сниженную концентрацию фибриногена (менее 15 %) и плазминогена (менее 25 %) отмечают у пациентов, получавших тенектеплазу в максимальной дозе (10 000 единиц действия (ЕД)). Образование антител к тенектеплазе не отмечается (за период 30 дней).

Фибринолизин

Компонент крови человека, которую получают при ферментативной активации трипсином профибринолизина плазмы крови человека. Активность определяют биологическим путем по способности лизировать свежий нормальный сгусток фибрина в течение 30 мин. при температуре 37 °С.

По характеру действия фибринолизин может рассматриваться как тканевая протеиназа (тканевый протеолитический фермент). Механизм действия связан с его способностью расщеплять нити фибрина (действует как протеолитический фермент). Наибольший эффект достигается при раннем применении при патологических процессах, сопровождающихся выпадением сгустков фибрина и образованием тромбов.

В связи с указанными свойствами, фибринолизин применяют для лечения заболеваний, сопровождающихся внутрисосудистым выпадением сгустков фибрина и образованием тромбов.

Показания к применению

- Массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с тяжелыми расстройствами гемодинамики давностью до 5–7 дней.
- Тромбоз магистральных артерий при невозможности экстренного хирургического лечения (тромбоз центральной артерии и вены сетчатки, тромбоз артериовенозных шунтов) давностью до 3 дней (стрептокиназа и урокиназа).
- ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ давностью не более 6 ч.
- Тяжелый проксимальный тромбоз глубоких вен.
- Нестабильная стенокардия.

Противопоказания к назначению***Абсолютные противопоказания:***

- остро развившаяся аневризма сердца;
- легочные кровотечения, активный туберкулез;
- недавно перенесенная операция или биопсия (не менее 2 недель), травма или хирургическое вмешательство;
- острое внутреннее кровотечение;
- недавнее (до 10 дней) серьезное кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей;
- недавняя (в течение 10 дней) обширная операция, травма с возможным повреждением внутренних органов (например, после сердечно-легочной реанимации) или биопсия внутренних органов;
- недавняя (в течение 2 мес.) травма или операция на головном или спинном мозге;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (АД выше 200/120 мм рт. ст.);
- геморрагический диатез, включая тромбоцитопению (число тромбоцитов менее 100 000 в 1 мм³);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения и 1 месяц после рубцевания), рак органов брюшной полости;
- геморрагический инсульт в анамнезе, остаточные явления после перенесенного инсульта;
- подозрение на расслаивающую аневризму аорты;
- аллергическая реакция на тромболитические препараты (при необходимости повторного введения стрептокиназы или АПСАК).

Относительные противопоказания:

- в случае получения сопутствующей пероральной антикоагулянтной терапии (международное нормализованное отношение (МНО) 1,3);
- тяжелая артериальная гипертензия (АГ, АД 180/110 мм рт. ст. и выше);

- заболевания, сочетающиеся с повышенным риском развития кровотечения, включая тяжелые заболевания печени или почек;
- сосудистое заболевание головного мозга;
- травма головного мозга, операция на головном или спинном мозге;
- кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей в анамнезе;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- наличие тромба в полостях сердца;
- острый перикардит или инфекционный эндокардит.
- диабетическая геморрагическая ретинопатия;
- обширные ожоги;
- беременность;
- переломы костей;
- предыдущая терапия стрептокиназой или АПСАК (особенно в первые 4–9 мес.), если предполагается повторное введение этих препаратов (другие тромболитические препараты не противопоказаны).

Дозы и способы применения

Антитромботические ферменты могут назначаться в/в системно и локально (интракоронарно).

Стрептокиназа вводят коротким (при ОИМ) и длительным (при периферических артериальных тромбозах) курсом. В последнее время для уменьшения геморрагических осложнений применяют короткий курс. Короткий курс: сначала вводят медленной инфузией в течение 30 мин. 100–250 тыс. ЕД (начальная доза) в комбинации с преднизолоном в дозе 30 мг. Далее инфузионная введение продолжают в течение 1–3 ч. до суммарной дозы примерно 1,5–2 млн ЕД под контролем ЭКГ.

Длительный курс: начальная доза – 100–250 тыс. ЕД медленно 30 мин.; далее в течение 16–20 по 100 тыс./ч., суммарная доза примерно 2 млн ЕД. При внутрикоронарном введении начальная доза 20 тыс. ЕД, что поддерживает, – 2–4 тыс. в 1 мин. (30–90 мин.).

При тромбозе периферических артерий или вен для кратковременного лизиса – в начальной дозе 250 тыс. международных единиц (МЕ) в/в капельно за 30 мин., затем поддерживающие дозы по 1 500 000 МЕ каждый час в течение 6 ч., максимальная доза за цикл – 9 млн МЕ. Повторение 6 прием введения следующего дня, которое проводится не позднее 5 дня с момента первого курса. В случае длительного тромбоза – 250 тыс. МЕ в/в капельно в течение 30 мин., затем по 1 млн МЕ/ч. в виде инфузии продолжительностью от 12 ч. до 3–5 дней (не более) при необходимости – продолжение терапии после перерыва и с возможной заменой на другой гомологичный тромболитик.

При тромбозе коронарных сосудов – 1,5 млн МЕ в течение 60 мин. с последующим введением гепарина в дозе 1 тыс. МЕ/ч. Эффект контролируют, определяя тромбиновое или частичное тромбопластиновое время. Для длительного лизиса при тромбозе периферических сосудов вводят 250 тыс. МЕ в течение 30 мин. Поддерживающая доза составляет 100 тыс. МЕ/ч. При этом достигается 2–4-кратное увеличение тромбинового времени через 6–8 ч. после начала лизиса. Концентрация фибриногена в плазме не должна быть ниже 1 г/л. Если через несколько часов тромбиновое время возрастает более чем в 4 раза, поддерживающая доза должна быть уменьшена в 2 раза и применяться до тех пор, пока показатель тромбинового времени вновь не стабилизируется в вышеупомянутом интервале.

Для лизиса внутрикоронарного тромба вводят интракоронарно, с помощью катетера 20 тыс. МЕ, затем 2–4 тыс. МЕ/мин., общая доза – 140 тыс. МЕ в течение 30–40 мин. или по 250–300 тыс. МЕ в течение 30–60 мин. Введение не прекращают ранее чем через 1 ч., хотя реканализация может развиваться быстрее. Детям – 1–10 тыс. МЕ/кг в течение 20–30 мин., с последующим длительным вливанием по 1 тыс. МЕ/кг/ч. Введение прекращают, когда наблюдается значительное кровотечение в месте введения. Для профилактики ретромбоза назначают гепарин. Продолжительность лечения не должна превышать 5 дней.

Больным с острыми, подострыми, хроническими периферическими тромбозами и тромбоэмболиями вводят по 1–2 тыс. МЕ с интервалами 3–5 мин. Продолжительность и количество зависят от локализации и глубины окклюзии сосуда, максимум – 120 тыс. МЕ за 3 ч. Возможно одновременное проведение ангиопластики.

Альтеплаза

Альтеплазу следует вводить как можно раньше после появления симптомов тромбоза. Краткий курс: суммарная доза ТАП – 100 мг вводят в течение 3 ч. За 1 час вводят 10 мг болюс в/в и 50 мг в/в капельно; в дальнейших 2 ч. – по 20 мг/ч в/в капельно. Длительный курс продолжается 6 ч. В течение часа вводят 6 мг болюс в/в и 54 мг в/в капельно; в течение второго часа – 20 мг в/в капельно, последующие 4 ч. – со скоростью 5 мг/ч. в/в.

Инфаркт миокарда:

- 90-минутный (ускоренный) режим ввода для больных ИМ, лечение которых начали течение 6 ч. после возникновения симптомов: 15 мг в/в болюсно, 50 мг в виде инфузии в течение 30 мин., затем инфузия 35 мг в течение 60 мин. для достижения максимальной дозы 100 мг. Для пациентов с массой тела менее 65 кг общую дозу следует рассчитывать по массе тела: 15 мг в/в болюсно и 0,75 мг/кг в течение 30 мин. (максимум 50 мг), затем инфузия 0,5 мг/кг в течение 60 мин. (максимум 35 мг);
- 3-часовой режим введения для пациентов, лечение которых начали на протяжении 6–12 ч. после возникновения симптомов: 10 мг в/в болюсно, 50 мг

в виде в/в капельной инфузии на протяжении первого часа, следующие 2 ч. – инфузия по 10 мг каждые 30 мин. до достижения максимальной дозы 100 мг на протяжении 3 ч.

Для пациентов с массой тела 65 кг общая доза не должна превышать 1,5 мг/кг.

Максимально допустимая доза альтеплазы при ОИМ составляет 100 мг.

Вспомогательная терапия – сопутствующая антитромботическая терапия рекомендуется действующими международными рекомендациями относительно лечения пациентов с ИМ и элевацией сегмента ST.

Тромбоэмболия легочной артерии

Общую дозу 100 мг следует ввести на протяжении 2 ч. Наиболее распространен опыт применения в таком режиме: 10 мг в/в струйно на протяжении 1–2 мин., 90 мг в виде в/в капельной инфузии на протяжении 2 ч. Для пациентов с массой тела ≤ 65 кг общая доза не должна превышать 1,5 мг/кг. *Вспомогательная терапия* – после применения альтеплазы следует начать (или продолжить) лечение гепарином, если значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) меньше двойной верхней границы нормы. Инфузию следует регулировать соответственно АЧТВ на протяжении 50–70 с (в 1,5–2,5 раза больше исходного уровня).

Ишемический инсульт

Рекомендуемая доза составляет 0,9 мг/кг (максимум 90 мг) и вводится инфузионно капельно на протяжении 60 мин. 10 % общей дозы изначально назначают в/в струйно. Терапию следует начать как можно раньше на протяжении первых 3 ч после возникновения симптомов. *Вспомогательная терапия* – безопасность и эффективность этого режима с сопутствующим применением гепарина и ацетилсалициловой кислоты в первые 24 ч. после возникновения симптомов в достаточной мере не исследованы. Поэтому в первые 24 ч. после терапии альтеплазой при ишемическом инсульте следует избегать назначения ацетилсалициловой кислоты или гепарина в/в. Если гепарин необходимо применять по другим показаниям (например предотвращение тромбоза глубоких вен), его доза не должна превышать 10 000 МЕ в сутки п/к.

Урокиназа

Препарат вводится внутривенно капельно или струйно, дозу подбирают индивидуально. Увеличение тромбинового времени в 3–5 раз по отношению к норме считается оптимальным для достижения адекватного эффекта. Контролируются стандартные параметры свертываемости крови с целью выбора на их основе дозировки.

Внутриартериальное (в/а) и в/в капельное, местное (внутриглазное, внутриплевральное, внутрикоронарное) введение. Активное вещество разводят непосредственно перед употреблением в 0,9 % растворе NaCl или 5 % растворе декстрозы. Терапию сочетают с постоянной в/в инфузией гепарина под контролем АЧТВ.

Тромбоз глубоких вен: начальная доза – 4 400 МЕ/кг, для пациентов с повышенным риском – 150 000 МЕ в течение 10–20 мин.; поддерживающая доза – 100 000

МЕ/ч., для пациентов с повышенным риском – 40 000–60 000 МЕ в течение 2–3 дней. Если желаемого эффекта не удастся достигнуть через 72 ч., доза может быть увеличена.

Тяжелая легочная эмболия: начальная доза – 4 400 МЕ/кг в течение 10–20 мин.; поддерживающая доза – 4 400 МЕ/кг/ч. в течение 12 ч. Если желаемого эффекта не удастся достигнуть через 24 ч., доза может быть увеличена.

Окклюзия периферических сосудов: 4 000 МЕ/мин. (240 000 МЕ/ч.) вводится инфузионно в интраартериальный катетер в первые 2–4 ч., либо до восстановления антероградного тока крови (проходимости), затем – 1 000–2 000 МЕ/мин. Инфузия должна быть прекращена после завершения лизиса тромба, если артериография показывает отсутствие дальнейшего прогресса, либо по истечении 48 ч. после начала инфузии.

Блокирование фибриновыми сгустками гемодиализных шунтов: для применения в целях лизиса тромбов в артериовенозных шунтах препарат растворяют в 2–3 мл физиологического раствора для получения раствора с концентрацией от 5 000 до 25 000 МЕ/мл. Раствор вводят в обе ветви артериовенозного шунта. В случае необходимости введение повторяют через 30–45 мин. Общее время применения препарата не должно превышать 2 ч.

Для предупреждения повторного образования сгустков после применения урокиназы должно быть начато лечение гепарином и пероральными антикоагулянтами в обычных дозах с контролем стандартных параметров коагулограммы.

Тромбоэмболия легочной артерии: начальная доза – 4 000 МЕ/кг в течение 15 мин., поддерживающая доза – 4 000 МЕ/кг в течение 12–24 ч. Регионарное введение в дозе 0,03–1 млн МЕ, разведенной в 50 мл 0,9 % раствора NaCl, в течение от 5 мин. до 2 ч., проводят с использованием ангиографического катетера.

Артериальный и венозный тромбоз, артериальная тромбоэмболия: начальная доза – 1 500 МЕ/кг, в течение 30–60 мин., поддерживающая доза – 1–2 тыс. МЕ/кг/ч, которая при применении в течение 24 ч. не вызывает генерализованного протеолиза, но обеспечивает фибринолиз на уровне тромба; лечение в сочетании с гепаринотерапией продолжается до дезоблитерации тромба.

При инфаркте миокарда и при тяжелой тромбоэмболии легочной артерии – 15 тыс. МЕ/кг в виде единственной инъекции длительностью 10 мин. Интракоронарно вводят совместно с профибринолизином (плазминогеном). Местные инстилляции: при тромбозе шунтов, кровотечении в передней камере глаза – 5–30 тыс. МЕ. При гемофтальме: раствор, содержащий 5–25 тыс. МЕ в 0,3–0,5 мл бидистиллированной воды, вводят в стекловидное тело.

При гифеме (кровоизлиянии в переднюю камеру глаза): 5–25 тыс. МЕ разводят в 2 мл стерильной бидистиллированной воды и вводят в стекловидное тело (после аспирации эквивалентного ему объема).

При тромбозе артериовенозного шунта: 5–25 тыс. МЕ разводят в 0,9 % рас-

творе NaCl, вводят непосредственно в тромбированный шунт и оставляют в нем на 1–2 ч. После прекращения терапии – в/в капельно, гепарин 5–10 тыс. ЕД с интервалом 12 ч, под контролем тромбинового времени.

Тенектеплаза

Доза тенектеплазы рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5–10 сек.

Установленный ранее катетер для внутривенного введения только 0,9 % раствора натрия хлорида, может быть использован для введения тенектеплазы.

Объем раствора для введения необходимой дозы: 6 мл (6 тыс. ЕД или 30 мг тенектеплазы) – при массе тела менее 60 кг, 7 мл – при массе тела 60–70 кг (7 тыс. ЕД или 35 мг), 8 мл (8 тыс. ЕД или 40 мг) – при массе тела 70–80 кг, 9 мл (9 тыс. ЕД или 45 мг) – при массе тела 80–90 кг, 1 мл (10 тыс. ЕД или 50 мг) – при массе тела более 90 кг. Установленный ранее катетер для в/в введения только 0,9 % раствора NaCl, может быть использован для введения тенектеплазы. Для эффективности терапии тенектеплазой необходимо применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) и гепарина (доза определяется в зависимости от веса). Рекомендуемая начальная доза АСК для приема внутрь составляет 150–325 мг/сут.

Фибринолизин

Вводят препарат внутривенно капельно. Фибринолизин, находящийся в сухом виде во флаконе, растворяют в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 100–160 ЕД препарата в 1 мл. Растворы готовят непосредственно перед употреблением, так как при стоянии (в условиях комнатной температуры) они теряют активность. К раствору фибринолизина добавляют гепарин из расчета 10 000 ЕД на каждые 20 000 ЕД фибринолизина и смесь вводят в вену с начальной скоростью 10–15 капель в мин. При хорошей переносимости скорость введения увеличивают до 15–20 капель в мин. Суточная доза фибринолизина составляет обычно 20 000–40 000 ЕД; продолжительность введения 3–4 ч. (5 000–8 000 ЕД в час). После окончания введения фибринолизина с гепарином продолжают вводить гепарин по 40 000–60 000 ЕД в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 2–3 сут.; затем дозу гепарина постепенно уменьшают и переходят на прием внутрь антикоагулянтов непрямого действия.

Применять фибринолизин следует под контролем показателей свертывающей системы крови. Сразу же после окончания введения фибринолизина определяют содержание протромбина (которое должно снизиться до 40–30 %), время общего свертывания крови (которое должно увеличиться не более чем в 2 раза), а также содержание фибриногена в плазме (которое должно уменьшаться, но не ниже 1 г/л).

Побочные эффекты

Возможно возникновение кровотечения любой локализации или полости тела.

Типы кровотечений, связанных с тромболитической терапией, могут быть разделены на две основные категории:

- поверхностные кровотечения, обычно из места инъекции;
- внутренние кровотечения любой локализации или полости тела.

С внутричерепным кровоизлиянием могут быть связаны такие неврологические симптомы, как сонливость, афазия, гемипарез, судороги.

Нарушения со стороны иммунной системы (1/1000, \leq 1/100): анафилактикоидные реакции (включая кожную сыпь, крапивницу, бронхоспазм, отек гортани) – для препаратов, содержащих стрептокиназу.

Нарушения со стороны ЦНС (1/1000, \leq 1/100): внутричерепное кровоизлияние (например кровоизлияние в мозг, внутричерепная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, субарахноидальное кровоизлияние).

Нарушение зрения (\leq 1/10 000): внутриглазное кровоизлияние.

Кардиологические нарушения (1/10): реперфузионные аритмии (асистолия, ускоренная идиовентрикулярная аритмия, аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, передсердно-желудочковая блокада (от I стадии до полной), брадикардия, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая фибрилляция, желудочковая тахикардия). Реперфузионные аритмии могут привести к прекращению сердечной деятельности с угрозой для жизни, поэтому могут нуждаться в применении традиционной антиаритмической терапии; (1/10 000, \leq 1/1000): гемоперикард. Гипотензия (для стрептокиназы); ретромбозы (особенно высока частота при использовании ТАП – 24–48 %, для стрептокиназы и урокиназы составляет не более 15–20 %).

Сосудистые нарушения (1/1000, \leq 1/100): эмболия (тромботическая эмболия – для препаратов, содержащих стрептокиназу). Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения (1/100, \leq 1/10): эпистаксис; (1/1 000, \leq 1/100): легочное кровотечение.

Нарушения со стороны ЖКТ (1/100, \leq 1/10): кровотечение в ЖКТ (например, желудочное, язвенное, ректальное кровотечение, гематемезис, мелена, кровотечение из ротовой полости), тошнота, рвота; (1/1000, \leq 1/100): кровотечение в ретроперитонеальном пространстве (например, ретроперитонеальная гематома).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (1/100, \leq 1/10): экхимоз.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы (1/100, \leq 1/10): урогениальное кровотечение (например, гематурия, кровотечение из мочеполовых органов).

Общие нарушения и реакции в месте введения (1/10): поверхностное кровотечение, обычно из пункции или поврежденного сосуда.

При клиническом обследовании (1/10): снижение АД; (1/100, \leq 1/10): повышение температуры тела.

Нарушения, отравления и процедурные осложнения ($\leq 1/10\ 000$): жировая эмболия (эмболизация кристаллами холестерина), что может привести к соответствующим последствиям в связанных с ней органах.

Хирургические и медицинские процедуры: ($1/100, \leq 1/10$): необходимость переливания цельной крови.

Особые указания к применению

Лечение антитромботическими ферментами необходимо проводить под тщательным контролем системы свертывания крови. Следует соблюдать особую осторожность при назначении пациентам в возрасте старше 70 лет.

При передозировке рекомендуется введение ингибиторов фибринолиза (непрямого типа действия): эпсилон-аминокапроновая кислота, контрикал, транексамовая кислота.

При возникновении ретромбозов рекомендуется введение ТАП. Препараты стрептокиназы вводить повторно противопоказано в связи с образованием антител.

В случае возникновения серьезного кровотечения следует помнить о возможности назначения протамина. В редких случаях, когда перечисленные мероприятия консервативного лечения являются неэффективными, может быть показано рациональное введение трансфузионных препаратов. Трансфузионное введение криопреципитата, свежзамороженной плазмы и тромбоцитов может быть назначено в соответствии с клиническими и лабораторными данными, определяемыми повторно после каждого введения. Инфузию криопреципитата желательно проводить до достижения концентрации фибриногена около 1 г/л. Возможно применение антифибринолитических средств.

Коронарный тромболизиса может сопровождаться возникновением аритмии, связанной с реперфузией.

Применение тенектеплазы может сопровождаться увеличением риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбозом левых отделов сердца, в т. ч. при стенозе митрального клапана или фибрилляции предсердий. Образование антител к молекуле тенектеплазы после лечения не обнаружено, однако опыт повторного применения тенектеплазы отсутствует.

Фибринолизин является белком и обладает антигенными свойствами. Поэтому при введении могут развиваться неспецифические реакции на белок: гиперемия лица, боль по ходу вены, в которую вводят раствор, боли за грудиной и в животе, озноб, повышение температуры тела, крапивница и другие. Для снятия явлений уменьшают скорость введения, а при более выраженной реакции и вовсе прекращают его. Применяют также антигистаминные препараты.

Беременность и лактация

Стрептокиназу противопоказано вводить в первом триместре беременности.

Клинический опыт применения **альтеплазы** при беременности ограничен. В экспериментальных исследованиях показано, что альтеплаза не проникает через плацентарный барьер у крыс; негативного влияния на плод не обнаружено.

Урокиназа – при беременности концентрация антиурокиназных тел постепенно увеличивается до родов, делая лечение неэффективным.

Опыт применения **тенектеплазы** у беременных женщин отсутствует. Нет данных о выведении тенектеплазы с грудным молоком.

Фибринолизин – опыт применения препарата у беременных и у женщин, в период лактации, отсутствует.

Следует соотносить степень возможного риска и предполагаемой пользы при назначении препарата в случае развития острого инфаркта миокарда во время беременности и лактации.

Взаимодействие антитромботический ферментов с другими лекарственными средствами

Антикоагулянты – усиление риска геморрагических осложнений; уменьшение риска ретромбоза.

Гипотензивные средства – усиление артериальной гипотензии при сочетании с стрептокиназой.

Цефалоспорины (цефамандолом, цефоперазон, цефотетан) – усиление гипотромбинемии и увеличение риска геморрагических осложнений.

Кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, этакриновая кислота – язвочерогенность, увеличение риска кровотечений из ЖКТ.

Антиагреганты – профилактика ретромбозов, увеличение риска геморрагических осложнений.

В03. АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В03А. ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

Физиологическая роль железа в организме человека

Основной функцией железа в организме является перенос кислорода и участие в окислительно-восстановительных процессах (с помощью десятков железосодержащих ферментов). Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов. Кроме эритроцитов, много железа находится в клетках мозга. Железо играет важную роль в процессах выделения энергии, в ферментативных реакциях, в обеспечении иммунных функций, в метаболизме холестерина.

В организм человека железо поступает алиментарным путем. Пищевые продукты животного происхождения содержат железо в легко усваиваемой форме. Некоторые растительные продукты также богаты железом, однако его усвоение организмом происходит труднее. Считается, что организм усваивает до 35 % «животного» железа. Больше всего его в говядине, говяжьей печени, рыбе (тунец), тыкве, устрицах, овсяной крупе, какао, горохе, листовой зелени, пивных дрожжах, инжире и изюме.

В организме взрослого человека содержится около 3–5 г железа; 2/3 его входит в состав гемоглобина. Оптимальная интенсивность поступления железа в организм человека составляет 10–20 мг/сут. Дефицит железа может развиваться, если поступление в организм будет менее 1 мг/сут. Порог токсичности железа для человека составляет 200 мг/сут.

Классификации препаратов железа

АТС классификация

В: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗ

В03 Антианемические средства

В03А Препараты железа

В02АА Железа 2 + препараты для перорального назначения

В03АА02 Железа фумарат

В03АА03 Железа глюконат

В03АА07 Железа сульфат

В03АВ Железа 3 + препараты для перорального назначения

В03АВ05 Железа полиизомальтозат

В03АВ09 Железа протеинсукциниллат

В03АС Железа 3 + препараты для парентерального назначения

В03АС01 Декстриферон

В03АС02 Железа оксида сахарин

В03АС06 Железа 3 + гидроксид декстран

В03АД Препараты железа в комбинации с фолиевой кислотой

В03АД02 Железа фумарат в комбинации с фолиевой кислотой
В03АД04 Декстриферон
В03АЕ Препараты железа в комбинации с другими препаратами
В03АЕ01 Препараты железа в комбинации с витамином В₁₂ и фолиевой кислотой
В03АЕ03 Препараты железа в комбинации с поливитаминами
В02АЕ10 Препараты железа в комбинации с другими препаратами

Классификация по химической структуре

В клинической практике используют также *классификацию препаратов железа по химической структуре*:

- Соли железа (двухвалентного – чаще, и трехвалентного – очень редко):
 - сульфат (ферроплекс, феррокаль, ферроградумет, тардиферон, сорбифер);
 - глюконат (ферронал);
 - хлорид (гемофер);
 - фумарат (хеферол);
 - аскорбинат;
 - лактат.
- Комплексы трехвалентного железа с белками и сахарами (комплекс полимальтозы с гидроксидом железа – мальтофер, ферлатум, феррум лек).
- Комбинированные препараты:
 - с солями меди и марганца – тотема;
 - с фолиевой кислотой – гино-тардиферон, ферро-фольгамма;
 - с аскорбиновой кислотой – сорбифер-дурулес, ферроплекс.

Классификация по способу введения препаратов железа

- Препараты железа для приема внутрь.
- Препараты железа для парентерального введения (комплекс декстрана с гидроксидом железа (III)).

Фармакокинетика

Обмен железа в организме человека включает следующие процессы:

1. Всасывание в кишечнике

Железо абсорбируется преимущественно в двенадцатиперстной и проксимальных отделах тощей кишки. В кишечнике человека из пищи всасывается примерно 1–2 мг железа в сутки. Степень абсорбции железа зависит как от его количества в потребляемой пище, так и от биодоступности.

2. Транспорт к тканям (трансферрин)

Обмен железа между тканевыми депо осуществляется специфическим переносчиком – плазматическим белком трансферрином, который является J3-глобулином, синтезирующимся в печени. В норме концентрация трансферрина в плазме составляет 250 мг/дл, что позволяет плазме связывать 250–400 мг железа на 100 мл. Это так

называемая общая железосвязывающая способность сыворотки (ЖССС). В норме трансферрин насыщен железом на 20–45 %.

3. Утилизация тканями (миоглобин, гем, негемовые ферменты)

Чем выше насыщение трансферрина железом, тем выше утилизация железа тканями.

4. Депонирование (ферритин, гемосидерин)

В молекуле ферритина железо локализуется внутри протеиновой оболочки (апоферритина), которая может поглощать Fe^{2+} и окислять его до Fe^{3+} . Синтез апоферритина стимулируется железом. В норме концентрация ферритина в сыворотке тесно коррелирует с его запасами в депо, при этом концентрация ферритина, равная 1 мкг/л, соответствует 10 мкг железа в депо. Гемосидерин является деградированной формой ферритина, в которой молекула теряет часть протеиновой оболочки и денатурируется. Большая часть депонированного железа находится в виде ферритина, однако, по мере увеличения его количества увеличивается его часть в виде гемосидерина.

5. Экскреция и потери

Физиологические потери железа с мочой, потом, калом, кожей, волосами, ногтями не зависят от пола и составляют 1–2 мг/сут.; у женщин с метrorрагиями – 2–3 мг/сут. Суточная потребность в железе для мужчин составляет 10 мг, для женщин – 20 мг, в период беременности, родов, лактации суточная потребность увеличивается до 30 мг.

Эффекты применения препаратов железа

Эффекты применения препаратов железа оцениваются по показателям гемограммы:

- ретикулоцитоз (максимальный в первую неделю) – показатель стимуляции железом эритроидного ростка красного костного мозга;
- увеличение количества эритроцитов;
- повышение уровня гемоглобина крови;
- увеличение цветного показателя крови.

Показания к применению

- Железодефицитная анемия (ЖДА):
 - снижение железа сыворотки крови меньше 14,3 мкмоль/л;
 - снижение гемоглобина менее 100 г/л;
 - эритроцитов менее $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$.
- Острые и хронические тяжелые инфекционные заболевания (большой расход железа на нейтрализацию токсинов, фиксацию железа в области воспаления, фагоцитоз железа).

Особенности применения

Существует два показателя при выборе дозы (табл. 1) препарата: общее содержание соли железа и содержание свободного железа. Например, гемостимулин содержит 240 мг соли железа, а свободного железа – только 50 мг; ферроплекс – 50 мг соли, свободного железа – 10 мг. При назначении препаратов железа доза рассчитывается не по солевому составу, а по содержанию свободного железа.

Минимальная суточная доза свободного железа должна составлять не менее 100 мг. Оптимальной суточной дозой является 150–200 мг. Оптимальная доза хорошо переносится, можно увеличить ее до 300–400 мг (максимальная пероральная доза). Дальнейшее увеличение дозы к положительному эффекту не приводит, поскольку всасывание не увеличивается. Терапевтический диапазон доз железа составляет 100–400 мг. Выбор зависит от индивидуальной переносимости железа, тяжести анемии. Обычно суточная доза делится на 3–4 приема. При назначении высоких доз (более 200 мг) целесообразно делить их на 6–8 приемов, поскольку считается, что переносимость высоких доз улучшается при дробном приеме. Чтобы улучшить переносимость и улучшить всасывание препаратов железа, за час до приема препаратов железа рекомендуется принимать панкреатин, фестал и другие ферментные препараты. Если при приеме железа до еды появляются диспепсические расстройства, его можно назначать через 2 часа после еды.

Лечение железодефицитных анемий всегда начинают с приема железа. Только при особых показаниях переводят на парентеральный прием. Результаты лечения оценивают по изменению содержания ретикулоцитов. Считается, что ретикулоцитарный криз появляется на 3–7 сутки от начала лечения препаратами железа. Содержание ретикулоцитов может при этом возрасти до 10–20 %. Максимальная ретикулоцитарная реакция наступает на 7–10 сутки от начала лечения. При правильном лечении прирост гемоглобина начинается с 5 суток. Отсутствие прироста в течение этого периода не свидетельствует о плохом усвоении. Нормальным считается прирост гемоглобина 1 % в сутки, или на 0,15 г/сут. Восстановление нормального уровня гемоглобина при правильном лечении должно состояться до 3–6 недель от его начала, а полная нормализация происходит через 2–3 месяца. Восстановление запаса железа наступает на 4–6 месяцев от начала лечения, а курс лечения железодефицитной анемии должен составлять не менее 4–6 месяцев.

Если в течение месяца гемоглобин не имеет тенденции к восстановлению, надо проанализировать всю тактику лечения и сделать выводы.

После проведения курса лечения препаратами железа рекомендуют для закрепления эффекта повторять курсы 2–3 раза через полгода. В целом, процесс лечения анемии составляет около 2 лет.

Таблица 1

Препараты железа для энтерального использования

Соль железа	Моно-препараты	Доза, мг	Комплексные препараты		
			Название	Состав	Доза железа, мг
Сульфат железа	Ферро-градумет	80	Ферроплекс	+ витамин С	10
	Гемофер пролонгатум	105	Сорбифер дурулес		100
			Актиферин (капсулы, капли, сироп)	+ серин	35
			Ферумаксин (сироп)		26,9/5 мл
			Тардиферон	+ витамин С + мукопротеаза	80
			Гинотардиферон	+ витамин С + мукопротеаза + фолиевая кислота	80
			Фенотек	+ витамин С + никотинамид + витамины группы В + пантотеновая кислота	150 мг FeSO ₄
			Фенюльс	+ витамин С + никотинамид + витамины группы В	45
Карбонат железа			Глобиген (капсулы)	+ фолиевая кислота + В ₁₂ , токоферол + натрия селенит + цинка сульфат	100
Хлорид железа	Гемофер (капли)	45 мг/мл			
Железа амонийного цитрат			Гемоферон	+ фолиевая кислота + В ₁₂	42 мг/5 мл
			Ранферон-12 (эликсир)	+ фолиевая кислота + В ₁₂ , спирт этиловый	42 мг/5 мл
Фумарат железа			Ранферон-12 (капсулы)	+ витамин С, В ₁₂ + фолиевая кислота + сульфат цинка	100
			Гемсинерал ТД	+ В ₁₂ + фолиевая кислота	66 мг
			Глобирон Н (капсулы)	+ фолиевая кислота + В ₁₂ , +В ₆ + докузат натрия	100
Глюконат железа			Тотема (ампулы, per os)	+ меди глюконат + марганца глюконат	50
Гидрооксид железа полимальтозный комплекс	Глобирон Глобиген Мальтофер	сироп 10 мг/мл	Биофер Мальтофер-фол	+ фолиевая кислота	100
	Мальтофер капли	50 мг/мл			

Противопоказания к назначению препаратов железа

Абсолютные противопоказания:

- Любая аллергическая реакция на прием препаратов железа (слабость, лихорадка, артралгия, сыпь, увеличение лимфоузлов).
- Повышенное содержание железа в организме (гемолитическая анемия, гемохроматоз).
- Нарушение усвоения железа – псевдожелезодефицит (апластическая анемия вследствие отравления свинцом, гипотиреоз, врожденная аномалия конституции и др.).
- Анемии, вызванные дефицитом витамина В₁₂ (анемия Аддисона-Бирмера).
- Гемобластозы.

Относительные противопоказания:

- Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, энтерит).
- Хронические заболевания печени и почек.
- Хронические воспалительные заболевания.

Возможное побочное действие и симптомы передозировки

Аллергические реакции.

Осложнения, вызванные приемом препаратов железа, зачастую связаны с передозировкой и делятся на:

– ***Острые:***

- Связанные с энтеральным приемом:
 - диспепсические расстройства (тошнота, рвота, запоры);
 - коллаптоидное состояние (изменение проницаемости тканей при введении больших доз железа);
 - коматозные состояния и смерть (особенно у детей);
 - некроз слизистой оболочки кишечника при однократном назначении больших доз железа перорально;
 - ацидоз;
 - поражения печени.
- Связанные с парентеральным приемом:
 - аллергические реакции: чаще лихорадка, флебиты, лимфаденит, возможны генерализованные реакции, вплоть до анафилактического шока; отмечаются, главным образом, при использовании декстранов железа; сахарат железа не вызывает анафилактические реакции (DIAR – декстран-индуцированные анафилактические реакции), поскольку не содержит декстран;
 - боли за грудиной (массивное поступление железа в органы кроветворения).

- покраснение шеи и лица;
 - депигментация кожи при длительном применении;
 - АВ-блокады.
- **Хронические:** возникают при длительном чрезмерном введении железа – гемохроматоз (отложение железа в органах и тканях, прежде всего в печени и поджелудочной железе (фиброз, диабет)).

При первых признаках острого или хронического отравления препаратами железа, необходимо прекратить введение препарата, а также назначить средства, которые выводят железо – катацин кальция, дисферал, дефероксамин.

Взаимодействие с другими веществами и лекарственными препаратами

Абсорбцию железа тормозят: танины, содержащиеся в чае, карбонаты, оксалаты, фосфаты, этилендиаминтетрауксусная кислота (применяется как консервант). Такой же эффект при приеме вызывают препараты: магния, кальция, гидрооксида алюминия (антацид – снижает секрецию желудочного сока, который необходим для всасывания железа), а также антибиотики некоторых групп: тетрациклин, левомицетин и D-пеницилламин (образуют комплексные соединения, уменьшающие всасывание и антибиотиков и железа).

Аскорбиновая, лимонная, янтарная, яблочная кислоты, фруктоза, цистеин, сорбит, никотинамид усиливают всасывание железа.

ВОЗВ. ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА В₁₂ И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) – первое естественное соединение, в составе которого был обнаружен кобальт. Это растворимый в воде витамин, активный в очень малых дозах, практически полностью поступает в организм человека с пищей. В природе синтезируется только микроорганизмами.

Витамин В₁₂ необходим для функционирования всех клеток человеческого организма. Он активно участвует в жировом и углеводном обмене при тесном взаимодействии с витамином С, фолиевой и пантотеновой кислотами. Витамин В₁₂ необходим для функционирования нервной системы, образования эпителиальных клеток, благотворно влияет на жировой обмен в печени (предупреждает ее жировую инфильтрацию), запускает синтез ДНК и РНК, необходим для кроветворения, синтеза эритроцитов, функционирования иммунной системы, участвует в обмене железа.

Еще одной из основных функций витамина В₁₂ является участие в синтезе метионина и холина, которые обеспечивают синтез норадреналина, серотонина, ацетилхолина и способность человека получать положительные эмоции, хранить память, концентрацию внимания, равновесие. Без витамина В₁₂ клетки не могут удерживать фолиевую кислоту, что приводит к психическим и нервным расстройствам. Он участвует в синтезе белковых и жировых структур защитного миелинового слоя и формировании костей, что особенно важно в периоды роста организма и у женщин климактерического возраста при гормонально обусловленной потере костной массы.

Витамин В₁₂ впервые синтезирован в 1955 г.

Фолиевая кислота – фолацин, водорастворимый фолат, витамин В₉. Имеет противонаемическое действие, предотвращает внутриутробные аномалии развития плода, повышает умственную и физическую работоспособность, восстанавливает структуру нервной ткани, стимулирует выработку соляной кислоты, укрепляя кишечную стенку, а также имеет ноотропное, антидепрессантное, антиатеросклеротическое и др. действия. Фолиевая кислота необходима для нормального течения процессов роста, развития, пролиферации тканей и эмбриогенеза; в организме превращается в тетрагидрофолиевую кислоту, необходимую для созревания мегалобластов и их трансформации в нормобласты. Ее производные участвуют в образовании коферментов в ферментативных реакциях при обмене аминокислот (серин, глицин, гистидин), при синтезе метионина, пуриновых и пиримидиновых оснований. Занимает важное место в синтезе нуклеиновых кислот. Играет ключевую роль в образовании адреналина, катаболизме никотиновой кислоты и т. д.

Получена из листьев шпината в 1941 г. и впервые синтезирована в 1946 г.

АТС классификация

В: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗА

В03 Антианемические средства

В03В Препараты витамина В₁₂ и фолиевой кислоты

В03ВВ Фолиевая кислота и ее производные

В03ВВ01 Фолиевая кислота

Фармакокинетика

Цианкобаламин – «внешний фактор Касла», всасывается в тонком кишечнике после взаимодействия в желудке с «внутренним фактором Касла» – гликопротеином с молекулярным весом около 50 000, который секретируется клетками слизистой желудка. Он участвует во всех этапах ассимиляции цианкобаламина. Для усвоения, цианкобаламин освобождается от связи с белком, в соединении с которым он находится в пищевых продуктах. Внутренний фактор разъединяет комплекс белка с витамином и сам соединяется с ним. Вновь образовавшийся комплекс перемещается в подвздошную кишку. Его всасывание происходит в три этапа:

I. Адсорбция витамина на поверхности эпителия кишечника, благодаря рецепторному механизму.

II. Проникновение в кишечный эпителиоцит путем пиноцитоза или с помощью переносчика.

III. Перемещение из кишечного эпителиоцита в портальный кровоток диффузией.

Всасывание больших доз витамина В₁₂ осуществляется посредством диффузии независимо от внутреннего фактора, этот процесс может частично происходить не только в кишечнике, но и в ротовой полости.

После всасывания витамин В₁₂ транспортируется в ткани в комплексе с плазменным гликопротеином – транскобаламином II. Избыток депонируется в печени. Из печени он выводится с желчью в кишечник (до 3–7 мкг в сутки), где снова всасывается (энтерогапатическая циркуляция). За сутки всасывается около 20–25 % витамина, поступающего с пищей.

После приема внутрь фолиевая кислота, также соединяется в желудке с внутренним фактором Касла, и всасывается в верхнем отделе двенадцатиперстной кишки. Почти полностью связывается с белками плазмы. Подвергается активации в печени под действием фермента дигидрофолатредуктазы, при этом превращаясь в тетрагидрофолиевую кислоту. Максимальная концентрация в крови достигается через 30–60 минут. Экскретируется почками, как в неизмененном виде, так и в виде метаболитов.

Фармакодинамика

Витамин В₁₂ имеет метаболическое и гемопозитические действие, а также обла-

дает высокой биологической активностью. Нормализует ферментативные процессы, для которых необходимы коферментные формы цианокобаламина: восстановление фолиевой кислоты, перенос метильных и одноуглеродных фрагментов, превращение метилмалоновой кислоты в янтарную.

При восполнении недостатка витамина нормализуется кроветворение – созревание эритроцитов. Способствует накоплению в эритроцитах соединений, содержащих сульфгидрильные группы, что увеличивает их толерантность к гемолизу. Активирует систему свертывания крови, в высоких дозах вызывает повышение тромбопластической активности и активности протромбина. Снижает концентрацию холестерина в крови. Благоприятно влияет на функцию печени и нервной системы. Повышает способность тканей к регенерации.

После приема фолиевая кислота восстанавливается до тетрагидрофолиевой, нормализует созревание мегалобластов и образование нормобластов. Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (в т. ч. глицина, метионина), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, в обмене холина и гистидина.

Эффекты терапии препаратами витамина B_{12} и фолиевой кислоты оцениваются, в первую очередь, по развернутому клиническому анализу крови и биохимическим показателям.

Показания к применению и дозы

Показания к применению витамина B_{12} :

- Мегалобластная анемия (пернициозная, агастральная, глютенная энтеропатия) – по 100–200 мкг/сут. через день.
- Болезнь Крона, дифилоботриоз, резекция подвздошной кишки, болезни оперированного желудка – по 100–200 мкг/сут. через день.
- Анемии: железодефицитная, постгеморрагическая, апластическая, анемия вследствие интоксикации – 30–100 мкг 2–3 раза в неделю.
- Полиневриты: боковой амиотрофический склероз; энцефаломиелит; рассеянный склероз и др. – по 400–500 мкг/сут.; в первую неделю – ежедневно, затем с интервалами между введениями до 5–7 дней (одновременно назначают фолиевую кислоту) или эндолумбально – по 15–30 мкг с постепенным увеличением дозы введения до 200–250 мкг.
- Псориаз, фотодерматозы, герпетический дерматит, нейродермит.
- Травмы костно-суставного аппарата – 200–400 мкг через день в течение 40–45 дней.
- Острые и хронические гепатиты; цирроз печени – 30–60 мкг/сут. или 100 мкг через день в течение 25–40 дней.
- Хронический гастрит с ахлогидрией, хронический энтерит с синдромом мальабсорбции, хронический панкреатит с секреторной недостаточностью –

по 100–200 мкг/сут. через день.

- Лучевая болезнь – по 60–100 мкг ежедневно в течение 20–30 дней.

Показания к применению фолиевой кислоты:

- Мегалобластная (макроцитарная) анемия.
- Спру.
- Лекарственная и радиационная анемия и лейкопения.
- Пострезекционная анемия.
- Хронический гастроэнтерит.
- Туберкулез кишечника.
- Беременность, период лактации.
- Недостаточность фолиевой кислоты.

Дозировка определяется по характеру заболеваний и вида терапии. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет для детей 1–6 мес. – 25 мкг; 6–12 мес. – 35 мкг; 1–3 года – 50 мкг; 4–6 лет – 75 мкг; 7–10 лет – 100 мкг; 11–14 лет – 150 мкг; 15 лет и старше – 200 мкг; для беременных – 400 мкг; во время лактации – 260–280 мкг.

С лечебной целью фолиевую кислоту назначают внутрь по 5 мг 1 раз в сутки. Курс лечения 20–30 дней.

Особенности применения

Дефицит витамина В₁₂ необходимо подтвердить диагностически до назначения препарата, поскольку он может маскировать недостаток фолиевой кислоты. В период лечения необходимо контролировать показатели периферической крови: на 5–8 день лечения определяется число ретикулоцитов. Количество эритроцитов, гемоглобина и цветной показатель необходимо контролировать 1–2 раза в неделю в течение 1 мес., а дальше – 2–4 раза в месяц. Ремиссия достигается при повышении количества эритроцитов к показателям 4–4,5 млн/мкл, достижении нормальных размеров эритроцитов, исчезновении анизо- и пойкилоцитоза, нормализации числа ретикулоцитов после ретикулоцитарного криза. После достижения гематологической ремиссии контроль периферической крови проводится не реже 1 раза в 4–6 мес.

Для профилактики гиповитаминоза В₉ преимущественное сбалансированное питание. Продукты, богатые витамином В₉ – салат, шпинат, помидоры, морковь, свежая печень, бобовые, свекла, яйца, сыры, орехи, злаки. Фолиевую кислоту не применяют для лечения В₁₂-дефицитной (пернициозной), нормоцитарной и апластической анемии, а также анемии рефрактерной к терапии. При пернициозной (В₁₂-дефицитной) анемии фолиевая кислота, улучшая гематологические показатели, маскирует неврологические осложнения. Пока не исключена пернициозная анемия, назначение фолиевой кислоты в дозах, превышающих 0,4 мг/сут. не рекомендуется (исключение – беременность и период лактации).

Также следует иметь в виду, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, требуют повышенного количества фолиевой кислоты.

При применении больших доз фолиевой кислоты, а также терапии в течение длительного периода возможно снижение концентрации витамина В₁₂.

Противопоказания к назначению

Противопоказания к назначению витамина В₁₂:

- Гиперчувствительность.
- Тромбоэмболия, эритремия, эритроцитоз, склонность к образованию тромбов.
- Беременность (единичные указания о возможном тератогенном действии витаминов группы В в высоких дозах).
- Период лактации – возможно применение с осторожностью.
- Стенокардия.
- Доброкачественные и злокачественные новообразования, сопровождающиеся мегалобластной анемией и дефицитом витамина В₁₂.

Противопоказания к назначению фолиевой кислоты:

- Гиперчувствительность.
- Пернициозная анемия.

Побочные действие и симптомы передозировки

Есть мнение об онкологической опасности длительного применения витамина В₁₂. Под влиянием витамина происходит усиление митозов. Однако современные доказательные исследования показали не только безопасность, но и необходимость применения витамина В₁₂ при опухолях, протекающих на фоне его дефицита. Применение витамина В₁₂ у больных III и IV стадией онкологического заболевания на фоне низких концентраций витамина в крови приводило к улучшению качества жизни больных и не стимулировало метастазирования и роста опухоли. Витамины группы В, в том числе и В₁₂ входят в комплексную поддерживающую терапию при химиотерапии.

Витамин В₁₂ относится к лекарственным препаратам, при приеме которого возможно развитие анафилактического шока. Шокогенность витамина В₁₂ составляет около 0,76 % – такой процент следует рассматривать как высокий. Такая же частота шока наблюдается при применении известных с точки зрения аллергии лекарств (левомицетин, стрептоцид, ампициллин, тубазид).

При передозировке витамина может возникнуть отек легких, хроническая сердечная недостаточность, тромбоз периферических сосудов. Встречаются крапивница, редко – анафилактический шок.

Передозировка витамина возможна при использовании не только монопрепаратов, но и при бесконтрольном использовании поливитаминных комплексов с высо-

кими дозами витамина. Витамин B_{12} – единственный водорастворимый витамин, имеющий способность к аккумуляции. Поэтому важно обращать внимание на дозу витамина B_{12} в составе витаминных и витаминно-минеральных комплексов.

Возможное побочное действие фолиевой кислоты проявляется в аллергических реакциях, однако их интенсивность и частота меньше, чем у витамина B_{12} . Возможно возникновение бронхоспазма, кратковременной лихорадки, кожной сыпи, эритемы, кожного зуда.

При появлении любого из указанных признаков необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Взаимодействие с другими веществами и лекарственными препаратами

Витамин B_{12} фармацевтически несовместим с солями тяжелых металлов (инактивация цианокобаламина), аскорбиновой кислотой, тиамин бромидом, пиридоксина, рибофлавином (поскольку в молекуле цианокобаламина содержится ион кобальта, разрушающий остальные витамины).

Аминогликозиды, салицилаты, противоэpileптические средства, колхицин, препараты K^+ снижают абсорбцию витамина B_{12} . Он усиливает развитие аллергических реакций, вызванных тиамин. Хлорамфеникол снижает его гемопоэтический ответ.

Витамин B_{12} нельзя сочетать с препаратами, повышающими свертываемость крови.

Фолиевая кислота снижает эффект фенитоина (требуется увеличение его дозы).

Анальгетики (длительная терапия), противосудорожные препараты (в т. ч. фенитоин и карбамазепин), эстрогены, пероральные контрацептивы увеличивают потребность в фолиевой кислоте.

Антациды (в т. ч. препараты Ca^{2+} , Al^{3+} и Mg^{2+}), холестирамин, сульфонамины (в т. ч. сульфасалазин) снижают абсорбцию фолиевой кислоты в кишечнике. Метотрексат, пириметамин, триамтерен, триметоприм подавляют дигидрофолатредуктазу и снижают эффект фолиевой кислоты (вместо нее пациентам, которые применяют эти препараты, следует назначать кальция фолинат). Относительно препаратов Zn^{2+} однозначная информация отсутствует: одни исследования показывают, что фолаты подавляют абсорбцию Zn^{2+} , другие эти данные опровергают.

В03Х. ДРУГИЕ АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ЭРИТРОПОЭТИН)

Физиологическая роль эритропоэтина в организме человека, эритропоэтин как лекарственное средство

Эритропоэтин является физиологическим стимулятором эритропоэза. Он активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Секреция эритропоэтина почками в норме усиливается при кровопотере, различных анемических состояниях, ишемии почек, гипоксических состояниях и под влиянием глюкокортикоидов, что служит одним из механизмов быстрого повышения уровня гемоглобина и кислорода и обеспечивает способность крови при стрессовых состояниях.

Эритропоэтин вызывает усиленное потребление костным мозгом железа, меди, витамина В₁₂ и фолатов, которое приводит к снижению их уровня в плазме крови, а также снижение уровня транспортных белков – ферритина и транскобаламина.

Эритропоэтин повышает системное артериальное давление, он также увеличивает вязкость крови за счет увеличения соотношения эритроцитарной массы к плазме крови.

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин, синтезированный в 1989 г. генно-инженерным путем, имеет благоприятное фармакологическое действие на эритропоэз, прежде всего при анемиях с уменьшением продукции эндогенного эритропоэтина. Препарат, к сожалению, имеет побочные эффекты, ограничивающие его практическое применение.

АТС классификация

В: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗА

В03 Антианемические средства

В03Х Другие антианемические препараты

В03ХА Другие антианемические препараты

В03ХА01 Эритропоэтин

Фармакокинетика

После подкожного введения концентрация эритропоэтина в крови нарастает медленно. Максимального уровня она достигает течение 12–24 ч. (при внутривенном введении – 15 мин.). Биодоступность после подкожного введения около 25 %, что составляет около 45 % от биодоступности при внутривенном введении.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) при подкожном введении – 12–28 ч., внутривенном введении – 4–12 ч. При повторных инъекциях не аккумулируется.

Эффекты применения эритропоэтина

Эритропоэтин стимулирует пролиферацию и дифференцирование эритроидных клеток в зрелые эритроциты. Он действует на поздние предшественники эритроцитов, является фактором терминального дифференцирования эритроидных клеток (на уровне бурст-образующей эритроидной единицы, колониеобразующей эритроидной единицы, далее на уровне проэритробласта, эритробласта и ретикулоцита). Чувствительность этих клеток к эритропоэтину пропорциональна степени их зрелости. Эритропоэтин увеличивает число эритроцитов, ретикулоцитов, активирует синтез гема, увеличивает гематокрит и содержание гемоглобина в крови. Он восстанавливает физиологический эритропоэз, при этом, не влияя на лейкопоэз.

Эффекты применения эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН):

- устранение анемии, вызванной недостаточностью эритропоэтина;
- улучшение работы сердечной мышцы;
- восстановление трудоспособности;
- улучшение аппетита и сна;
- увеличение потенции;
- выход из депрессии;
- избежание переливания крови и связанных с ним осложнений: вирусные инфекции (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С), трансфузионная реакция;
- не угнетает эндогенный синтез эритропоэтина;
- нормализует артериальное давление при артериальной гипотензии;
- улучшает гемостаз (сокращает время кровотечения, нормализует свертываемость крови).

Показания к применению

- Анемия у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН).
- Анемия после трансплантации почек.
- Анемия при миелобластозах.
- Анемия на фоне химио- и лучевой терапии у онкологических больных.
- Анемия у новорожденных и недоношенных детей.
- Анемия ЭПО-зависимая (в т. ч. при ревматоидном артрите и немиелоидных опухолях).
- Анемия при ВИЧ-инфекции, вызванная применением зидовудина.
- Анемия вследствие радиационных поражений.
- Подготовка к обширным хирургическим вмешательствам с целью уменьшения объемов переливаемой крови, увеличение объема крови, предназначенной для аутоотрансфузии.

Особенности применения

Препараты эритропоэтина вводят внутривенно и подкожно. Лечение преимущественно проводят в стационарных условиях.

Эффективность терапии зависит от адекватно подобранной схемы лечения. Целью терапии является достижение уровней гематокрита 30–35 % и гемоглобина 110–125 г/л. Контроль показателей проводится еженедельно.

Дозу эритропоэтина можно увеличивать не чаще, чем 1 раз в 14–30 дней. Независимо от способа введения максимальная доза не должна превышать 900 МЕ/кг/нед. (300 МЕ/кг 3 раза в неделю). После достижения оптимального уровня гемоглобина и гематокрита следует уменьшить дозу примерно на 50 % и дальше индивидуально подбирать поддерживающие дозы. В период поддерживающей терапии рекомендуется подкожный способ введения.

Для успешной терапии эритропоэтином следует устранить недостаток железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, развивающийся чаще всего через 2 месяца после начала лечения. Также необходим контроль за уровнем АД; возможно использование антигипертензивных препаратов.

При ХПН начальная доза составляет 20–50 МЕ/кг 3 раза в неделю или 10 МЕ/кг 7 раз в неделю. При недостаточном увеличении гематокрита дозу можно увеличить на 20–40 МЕ в месяц. Продолжительность введения – не менее 2 минут. Больным, находящимся на гемодиализе, эритропоэтин вводят внутривенно через артериовенозную фистулу сразу после сеанса гемодиализа. Поддерживающую дозу подбирают для каждого пациента индивидуально, с интервалом минимум в 2 недели. Как правило, поддерживающая доза составляет 30–60 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Алгоритм ведения пациентов, находящихся на лечении эритропоэтином:

- Есть ответ на терапию эритропоэтином:
 - сниженный ответ на эритропоэтин: повышение гематокрита менее 0,5 % за 2 недели – увеличить разовую дозу на 25 МЕ/кг, максимальная доза – 300 МЕ/кг 3 раза в неделю;
 - повышение гематокрита на 0,5–2 % за 2 недели – коррекции дозы не требуется;
 - повышенный ответ на эритропоэтин: повышение гематокрита более 2 % за 2 недели – уменьшить разовую дозу в 1,5 раза.
- Нет ответа на терапию эритропоэтином: гематокрит остается низким или снижается – надо проанализировать причины резистентности к терапии.

Для профилактики *анемии у недоношенных новорожденных* введение эритропоэтина должно начинаться как можно раньше, преимущественно с 3-го дня жизни, по 250 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение 6 недель. Эффект у недоношенных новорожден-

ных, которым уже проводили гемотрансфузии, несколько меньше, чем у тех, которым гемотрансфузии не проводились.

При *анемиях, связанных с химио- или радиотерапией опухолей*, перед началом лечения рекомендуется провести определение уровня эндогенного эритропоэтина. При концентрации эритропоэтина менее 200 МЕ/мл, начальная доза составляет 150 МЕ/кг. При отсутствии эффекта возможно увеличение дозы до 300 МЕ/кг через 8 недель после начала лечения. Дальнейшее увеличение дозы не целесообразно. Не рекомендуется назначать пациентам с содержанием эндогенного эритропоэтина в сыворотке более 200 МЕ/мл.

При *анемии, вызванной применением зидовудина у пациентов с ВИЧ-инфекцией*, эритропоэтин в дозе 100 МЕ/кг 3 раза в неделю является эффективным при условии, что уровень эндогенного эритропоэтина в сыворотке составляет менее 500 МЕ/мл, а доза зидовудина – меньше 4,2 г в неделю.

При лечении *анемии, связанной с ревматоидным артритом*, начальная доза эритропоэтина составляет 50–75 МЕ/кг 3 раза в неделю. При отсутствии эффекта через 4 недели лечения рекомендуется увеличение дозы до 150–200 МЕ/кг 3 раза в неделю.

При *подготовке к расширенным хирургическим вмешательствам* (с целью уменьшения объемов переливной крови) эритропоэтин вводят в дозе 100–300 МЕ/кг через день за 10 дней до хирургического вмешательства, затем через 4–6 дней после операции. В течение первых 2 недель дозу не изменяют, оценивая соотношение доза/ответ. После этого доза может быть уменьшена или увеличена.

Эритропоэтин не рекомендуется вводить вместе с растворами других лекарственных средств.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- нестабильная стенокардия;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- железодефицитные состояния.

Относительные противопоказания:

- склонность к повышению артериального давления;
- инфаркт миокарда, инсульт или тромбоэмболии в анамнезе;
- облитерирующие заболевания периферических сосудов;
- тромбоцитоз;
- серповидно-клеточная анемия;
- нефросклероз.
- хроническая печеночная недостаточность;
- эпилепсия, в т. ч. в анамнезе;

- злокачественные новообразования;
- беременность и кормление грудью (только под четким наблюдением, в низких дозах);
- детский возраст.

Возможные побочные действия и симптомы передозировки

При применении эритропоэтина возможны головная боль, астения, головокружение, артралгии, тошнота, рвота, диарея, отеки, судороги, гиперемия кожи, гриппоподобная симптоматика, реакции в месте инъекции.

Артериальная гипертензия, гипертонический криз с явлениями энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания, сенсорно-двигательные нарушения), тахикардия, стенокардия. Для контроля за уровнем артериального давления назначают антигипертензивные препараты или снижают дозу эритропоэтина.

Применение эритропоэтина может привести к развитию синдрома повышенной вязкости крови (острая энцефалопатия, снижение эффективности гемодиализа). Во избежание тромбообразования во время гемодиализа в диализаторе следует увеличить дозу гепарина.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, анафилактический шок.

Возможно развитие гиперкалиемии, гиперфосфатемии (корректируются назначением соответствующей диеты), повышение уровня креатинина и мочевины крови (необходимо увеличение времени диализа).

Терапевтический диапазон доз эритропоэтина широкий и даже при высоких концентрациях в сыворотке симптомов интоксикации почти не наблюдается. При их возникновении наблюдается: повышение гематокрита, уровня гемоглобина, вязкости крови, эритроцитоз, артериальная гипертензия, тромбоз.

Лечение передозировки: временно отменяют эритропоэтин (до нормализации гематокрита), профилактика избыточной гидратации, венесекция, антигипертензивная и антикоагулянтная терапия.

Взаимодействие с другими веществами и лекарственными препаратами

Эритропоэтин можно применять в комплексной терапии в сочетании с другими лекарственными препаратами, но не следует вводить в одном растворе с ними.

При одновременном применении гипотензивных средств дозу эритропоэтина подбирают с осторожностью.

Эффект эритропоэтина усиливают препараты железа, фолиевая кислота, витамин В₁₂.

При одновременной терапии кортикостероидами (преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон, бетаметазон и др.) или иммунодепрессантами возможно снижение эффекта эритропоэтина.

С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

С01. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

С01А. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Историческая справка

Применение сердечных гликозидов имеет давнюю историю. Многие народы применяли растения, содержащие сердечные гликозиды, для лечения заболеваний сердца и других органов. В конце XVIII века английский ботаник, физиолог и практический врач Уайтеринг обнаружил мочегонный эффект наперстянки. В 1824 г. французский исследователь Ройер выделил из листьев наперстянки вещество, которое ошибочно принял за алкалоид и назвал дигиталином.

В 1865 г. Е. П. Пеликан впервые описал действие строфанта на сердце.

Много лет препараты, полученные из наперстянки, африканской многолетней лианы, ландыша майского, горицвета весеннего и других растений, использовались в кардиологической практике.

Сегодня область применения сердечных гликозидов значительно сузилась в связи с высокой частотой побочных эффектов, а также изобретением более эффективных препаратов.

Из многочисленных сердечных гликозидов только дигоксин доказал эффективность и занял свою фармакотерапевтическую нишу.

Классификации сердечных гликозидов

АТС классификация

С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

С01 Препараты для лечения заболеваний сердца

С01А Сердечные гликозиды

С01АА Гликозиды наперстянки

С01АА04 Дигитоксин

С01АА05 Дигоксин

С01АА06 Ланатозид Ц

С01АС Гликозиды строфанта

С01АС01 Строфантин

С01АХ Другие сердечные гликозиды

Классификация по происхождению

– Препараты наперстянки:

- Дигоксин.
- Дигитоксин.

- Лантозид.
- Метилдигоксин.
- Препараты ландыша, горицвета, желтушника и морского лука:
 - Коргликон.
 - Адонизид.
 - Кардиовален.
 - Мепросциларин.
- Препараты строфанта:
 - Строфантин.
- Нестероидные (негликоидные) кардиотонические средства:
 - Добутамин.
 - Амрион.

Классификация по физико-химическим свойствам

По *физико-химическим свойствам* сердечные гликозиды делятся по количеству полярных (кетонных и спиртных) в молекуле групп агликонов:

- Полярные гликозиды (строфантин, коргликон) содержат от четырех до пяти таких групп.
- Относительно полярные (дигоксин, целанид) – по 2–3 группы.
- Неполярные (дигитоксин) – не более одной группы.

Чем больше полярность молекулы, тем больше ее растворимость в воде и тем меньше – в липидах. Препараты первой группы, основными представителями которой являются строфантин и коргликон, малорастворимы в липидах, что обуславливает плохое всасывание в ЖКТ, поэтому для них преимущественное парентеральное введение. Дигитоксин (3 группа) растворяется в липидах и наиболее эффективен при энтеральном введении. Относительно полярные препараты занимают промежуточное положение, эффективные как при парентеральном применении так при введении *per os*.

Классификация по фармакокинетическим свойствам

- Препараты быстрого действия и низкой способности к кумуляции (строфантин, коргликон).
- Препараты средней продолжительности эффекта и умеренной способности к кумуляции (дигоксин, целанид, адонизид, метилдигоксин).
- Препараты с длительным действием и большой способностью к кумуляции (дигитоксин).

Поскольку наибольшую эффективность доказал дигоксин и только он указан в современных рекомендациях, далее описывается данный препарат.

Фармакокинетика

Дигоксин вводится в организм как энтеральным, так и парентеральным путем. Всасываемость из кишечника составляет 30 %. В плазме крови препарат связывается

с альбумином плазмы и циркулирует в кровотоке в свободном состоянии. Связанная фракция гликозидов в ткани не поступает, но ее содержание может снижаться при уменьшении содержания белка плазмы крови (заболевания печени, почек), при наличии в крови эндогенных (свободные жирные кислоты) и экзогенных (бутадиион, сульфаниламиды и др.) веществ.

В кишечнике дигоксин связывается адсорбирующими, вяжущими, антацидными средствами. Максимальная биодоступность наблюдается при пониженной моторике кишечника, и минимальная – при гиперацидных состояниях и отеке его слизистой оболочки.

Дигоксин плохо проникает в соединительную ткань, поэтому его концентрация в крови повышена у лиц с ожирением, а также пожилых людей (доза должна быть меньше).

Свободная фракция дигоксина поступает почти во все ткани, но особенно в миокард, печень, почки, скелетные мышцы, головной мозг. Основная направленность действия дигоксина объясняется высокой чувствительностью тканей сердца к этому препарату.

Кардиотропный эффект наступает после достижения в миокарде необходимых концентраций дигоксина. Скорость развития эффекта зависит как от легкости проникновения действующего вещества через клеточные мембраны, так и от связывания с белками плазмы крови. Он развивается через 30–40 мин. при внутривенном введении и через 1,5–2 ч. после приема внутрь. Дигоксин имеет умеренную способность связывания с белками и среднюю продолжительность действия, определяется скоростью элиминации его из организма. За сутки выводится 30–33 % дигоксина и большая часть остается в организме, что является причиной накопления при повторных приемах. Дигоксин обладает умеренной способностью к кумуляции.

Фармакодинамика

Дигоксин относится к группе сердечных гликозидов и имеет выборочное влияние на сердце, которое обусловлено присутствием в молекуле безсахаристой части – агликонов. Дигоксин блокирует транспорт Na^+/K^+ -АТФазы, вследствие чего увеличивается содержание Na^+ в кардиомиоците, что приводит к открытию Ca -каналов и вхождению Ca^{2+} в клетку. Это, в свою очередь, приводит к ингибированию тропониннового комплекса и угнетению влияния на взаимодействие актина и миозина. Систола становится короче и энергетически экономнее, тонус миокарда возрастает. Препарат увеличивает рефрактерность АВ-узла, что приводит к снижению ЧСС, удлинению диастолы, улучшению сердечной и системной гемодинамики. Дигоксин проявляет умеренное диуретическое действие.

Эффекты дигоксина

I. Положительное инотропное действие

Под влиянием дигоксина систола сердца становится сильнее с увеличением ударного объема. При этом не увеличивается потребление миокардом кислорода и не истощаются его возможности, чем повышается КПД сердца. На ЭКГ положительный инотропный эффект проявляется увеличением вольтажа и укорочением комплекса QRS.

II. Отрицательное хронотропное действие

Проявляется уменьшением ЧСС, механизм которого многоплановый. Прежде всего, он является следствием положительного инотропного эффекта – под действием увеличенного сердечного выброса сильнее возбуждаются барорецепторы дуги аорты и сонной артерии. Импульсы из этих рецепторов поступают в центр блуждающего нерва, активность которого повышается. В результате ритм сердечных сокращений замедляется. Механизм диастолического действия связан с выходом ионов кальция из цитоплазмы кардиомиоцита с помощью «кальциевого насоса» (кальций-магниевой-АТФазы) в саркоплазматический ретикулум и удалением за пределы клетки ионов натрия и кальция при помощи обменного механизма в ее мембране.

При использовании терапевтических доз дигоксина усиленные систематические сокращения миокарда сменяются достаточными периодами «отдыха» (диастолы), способствующими восстановлению энергоресурсов в кардиомиоцитах. Удлинение диастолы создает благоприятные условия для отдыха, кровоснабжения, которое осуществляется только в течение периода диастолы и питания миокарда, для более полного восстановления его энергоресурсов (АТФ, креатинфосфата, гликогена). На ЭКГ удлинение диастолы проявляется увеличением интервала РР.

III. Отрицательное дромотропное действие

Связано с прямым угнетающим влиянием на проводящую систему сердца и тонизирующим влиянием на блуждающий нерв, вследствие чего замедляется проведение возбуждения по проводящей системе миокарда. Замедление проводимости происходит на протяжении всей проводящей системы, но наиболее выражено на уровне АВ-узла. Благодаря этому увеличивается рефрактерный период АВ-узла и синусового узла. В токсичных дозах сердечные гликозиды вызывают предсердно-желудочковую блокаду. На ЭКГ замедление проведения возбуждения проявляется удлинением интервала РР.

IV. Отрицательное батмотропное действие

В терапевтических дозах дигоксин снижает возбудимость водителей ритма проводящей системы сердца, что в основном связано с активностью блуждающего нерва. Токсичные дозы, наоборот, повышают возбудимость миокарда (положительная батмотропное действие) с возникновением дополнительных (гетеротопных) очагов возбуждения в миокарде и экстрасистол.

У здорового человека под влиянием терапевтических доз дигоксина выше-названных изменений не бывает (благодаря компенсаторным реакциям), поскольку они проявляются лишь при сердечной недостаточности.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Терапевтические эффекты дигоксина:

- уменьшение венозного застоя и отеков;
- восстановление нарушенных функций внутренних органов (печени, ЖКТ, почек и др.);
- усиление диуреза в результате уменьшения реабсорбции Na^+ и потерей Ca^{2+} с мочой;
- уменьшение объема циркулирующей крови.

Основные показания дигоксина:

- ХСН II-IV ФК (в составе комплексной терапии);
- тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (особенно в сочетании с ХСН).

Особенности применения

Рекомендуемая разовая доза дигоксина для взрослых внутрь составляет 0,00025 г (0,25 мг или 1 таблетка).

При сердечной недостаточности обычно прием начинают с поддерживающей дозы 0,125–0,250 мг.

У больных тахисистолической формой фибрилляции предсердий в начале лечения возможно применение более высоких доз (0,375–0,500 мг/сут.) с последующим переходом на поддерживающую дозу 0,250 мг/сут. Применение поддерживающей суточной дозы выше 0,250 мг (что соответствует его концентрации в плазме крови выше 1,2 мг/мл) у больных с синусных ритмом не рекомендуется.

При лечении дигоксином больной должен находиться под постоянным контролем врача. Для длительной терапии оптимальную индивидуальную дозу препарата обычно подбирают в течение 7–10 дней.

При почечной недостаточности дозу дигоксина уменьшают (при СКФ ниже 50 мл/мин, назначают 25–75 % суточной дозы, при СКФ ниже 10 мл/мин., – 10–25 % суточной дозы).

Дигоксин способен проникать через плаценту, поэтому применение препарата при беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает риск для плода. Следует обращать внимание на то, что клиренс дигоксина во время беременности увеличивается.

Противопоказания к назначению дигоксина

Абсолютные: повышенная чувствительность к дигоксину, гликозидная интоксикация, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), АВ-блокада II-III степени.

Относительные: выраженная брадикардия, АВ-блокада I степени, синдром слабости синусового узла (СССУ) без водителя ритма, изолированный митральный стеноз, гипертрофический субаортальный стеноз, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, артериовенозный шунт, гипоксия, сердечная недостаточность с нарушением диастолической функции (рестриктивная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, констриктивный перикардит, тампонада сердца), желудочковая экстрасистолия и тахикардия, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипернатриемия), гипотиреоз, алкалоз, миокардит, пожилой возраст, почечная и печеночная недостаточность, ожирение.

Побочные действия дигоксина

Сердечно-сосудистая система: желудочковая пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия (часто политопная или алоритмия), узловая тахикардия, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, АВ-блокада.

Пищеварительная система: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, некроз кишечника.

Нервная система: нарушение сна, головная боль, головокружение, неврит, радикулит, маниакально-депрессивный синдром, парестезии.

Органы чувств: окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет, мелькание «мушек» перед глазами, снижение остроты зрения, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде.

Изменения в крови: тромбоцитопеническая пурпура, носовые кровотечения, петехии.

Прочие: гипокалиемия, гинекомастия, аллергические реакции.

Передозировка

Сердечные проявления: появление синусовой брадикардии, желудочковых экстрасистол по типу бигеминии, предсердной тахикардии, фибрилляции желудочков, замедление АВ-проводимости, АВ-блокад.

Внесердечные симптомы: диспепсия (диарея, рвота или тошнота, анорексия), ослабление памяти, сонливость, головная боль, слабость в мышцах, эректильная дисфункция, гинекомастия, психоз, беспокойство, эйфория, мелькание «мушек» перед глазами, ксантопсия, скотомы, снижение остроты зрения, микро- и макропсия. В пожилом возрасте могут возникать спутанность сознания, депрессии.

Если симптомы мало выражены, необходимо уменьшить дозу дигоксина. В случае прогрессирования или выраженных побочных эффектов делают небольшой пере-

рыв в приеме дигоксина (если прием препарата должен быть продолжен). Продолжительность перерыва зависит от выраженности симптомов интоксикации дигоксином.

Лечение острого отравления: назначают промывание желудка водой с добавлением активированного угля или энтеросорбентов, в дальнейшем их используют перорально и назначают слабительные препараты (сульфат магния, сульфат натрия – растворить 15–30 г солевого слабительного в 250 мл теплой воды).

При развитии аритмии пароксизм можно снять внутривенной капельной инфузией хлорида калия (2–2,4 г) с добавлением инсулина (10 ЕД). Эти компоненты добавляют в 500 мл глюкозы и вводят до достижения концентрации калия в сыворотке крови 3 мэкв/л. Введение калия категорически противопоказано при нарушении АВ-проводимости. Если антиаритмический эффект не достигнут, можно ввести внутривенно фенитоин в расчете 0,0005 г/кг веса пациента, введение осуществлять с промежутком 1–2 ч. При выраженной брадикардии показан атропина сульфат. Как антидот можно используют унитиол.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном приеме с препаратами активированного угля, антацидами, вяжущими лекарственными средствами, каолином, сульфасалазином, холестирамином (связывание в просвете ЖКТ), метоклопрамидом, прозерином (усиление моторики ЖКТ) достоверно снижается биодоступности дигоксина. Также возможно увеличение его биодоступности при одновременном использовании с антибиотиками широкого спектра действия, подавляющими кишечную микрофлору (уменьшение разрушения в ЖКТ).

Бета-адреноблокаторы и верапамил усиливают отрицательное хронотропное действие и снижают силу инотропного эффекта. Хинидин, метилдопа, спиронолактон, амиодарон, верапамил повышают концентрацию препарата в крови вследствие конкурентного снижения секреции проксимальных канальцев почек. Снижают переносимость приема дигоксина глюкокортикостероиды (вследствие развития гипокалиемии), тиазидные диуретики (развитие гипокалиемии и гиперкальциемии), соли Ca^{2+} , особенно при в/в введении. Бутадион, ибупрофен, резерпин, рифампицин, метоклопрамид, калийсберегающие диуретики препятствуют развитию гипокалиемии и редуцируют риск относительной передозировки. Индукторы микросомального окисления (барбитураты, фенилбутазон, фенитоин, рифампицин, противоэpileптические, пероральные контрацептивы) могут стимулировать метаболизм дигитоксина (при их отмене возможна дигиталисная интоксикация). Совместное назначение дигоксина с симпатомиметиками повышает риск развития аритмий. Антихолинэстеразные лекарственные средства увеличивают вероятность развития брадикардии.

C01B. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ I И III КЛАССА

C01BA – C01BC. Антиаритмические препараты I класса

Историческая справка

Антиаритмические препараты (ААП) I класса (мембраностабилизирующие) – основная группа лекарственных средств (ЛС) для лечения нарушений сердечного ритма. Первое описание антиаритмического эффекта хинина (предшественника хинидина) принадлежит Венкебаху (1875), хотя эти свойства хинина известны с середины XVIII века. ААП Ic класса были очень популярны в 80-е годы прошлого века в виду высокой эффективности при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях и незначительного влияния на сократимость сердца и центральную гемодинамику. Однако после опубликования результатов многоцентровых исследований, продемонстрировавших повышение летальности больных ИБС на фоне успешного лечения нарушений сердечного ритма этими препаратами в 3,6 раза, интерес к ним существенно снизился. Столь значительное повышение смертности было связано с выраженным аритмогенным эффектом препаратов Ic класса, в основе которого лежало резкое угнетение внутрижелудочкового проведения, вплоть до развития блокад ветвей пучка Гиса.

Классификации ААП I класса

АТС классификация

C: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

C01 Препараты для лечения заболеваний сердца

C01B Антиаритмические препараты I и III класса

C01BA Антиаритмические препараты Ia класса

C01BA02 Прокаинамид

C01BA03 Дизопирамид

C01BA05 Аймалин

C01BA08 Праймалин

C01BB Антиаритмические препараты Ib класса

C01BB01 Лидокаин

C01BB02 Мексилетин

C01BC Антиаритмические препараты Ic класса

C01BC03 Пропафенон

C01BC04 Флекаинид

Функциональная классификация ААП I класса

ААП I класса имеют общий механизм действия – селективную блокаду натриевых каналов кардиомиоцитов. Несмотря на это, они отличаются выраженностью влияния на потенциал действия (ПДК) и рефрактерный период, что, по предложению

Ваугана-Уильямса (1971), усовершенствованном Д. Гаррисоном (1979), и стало основой их разделения на классы:

Ia – умеренно продлевают ПДК и рефрактерный период;

Ib – не влияют на ПДК или укорачивают его;

Ic – не влияют на рефрактерный период и замедляют проведение.

Неоднократно предпринимались попытки дополнить и пересмотреть эту классификацию, создать новую на основе теоретических разработок, данных экспериментальных и клинических исследований, практического опыта лечения аритмий. В 1990 г. на собрании ведущих электрофизиологов в Сицилии обсуждалась новая систематика противоаритмических препаратов, названная «Сицилианским гамбитом». Были систематизированы и представлены в виде таблицы все известные данные об антиаритмических препаратах, однако новой классификации разработано не было. Классификация Ваугана-Уильямса остается наиболее полезной и популярной классификацией противоаритмических средств.

ААП I класса также классифицируют в зависимости от их способности действовать на активированные (хинидин) или инактивированные (лидокаин, мексилетин) каналы. Препараты первой подгруппы увеличивают длительность ПДК, второй – уменьшают.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры ААП I класса представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры антиаритмических препаратов I класса

Международное непатентованное название (МНН)	Количество активных метаболитов	Терапевтическая концентрация в плазме крови, мкг/мл	Биодоступность, %	Период полувыведения, часы	Связывание с белками %	Выведение почками, %
Хинидин	3	2–5	70–90	4–6	70–95	25
Прокаинамид	1	4–10	75–85	2–7	15	40–60
Морацизин	14	—	38–50	0,7–4,1	1–2	—
Этацизин	—	0,5–0,2	40	2,0–2,5	—	—
Лидокаин	3	2–6	20–30	1–3	50	5
Мексилетин	8	0,5–2,0	80–90	5–12	50	10
Фенитоин	0	10–18	70–96	10–40	85–95	5–10
Пропафенон	1	—	20–40	4–5	90–95	20–40

Ряд препаратов (лидокаин, прокаинамид, морацизин, этацизин) обладает низкой биодоступностью в связи с выраженным эффектом первого прохождения. Поэтому лидокаин и прокаинамид применяют в основном парентерально, а доза морацизина и этацизина значительно выше при приеме внутрь, чем при введении парентерально. Высокая биодоступность характерна для хинидина, мексилетина, фенитоина.

Пища замедляет всасывание и тем самым уменьшает скорость нарастания и максимальное значение концентрации хинидина в крови.

Многие препараты (например, прокаинамид) в большей степени выделяются с мочой, чем с желчью, поэтому при хронической почечной недостаточности (ХПН) необходима коррекция их дозы. При изменении рН мочи значительно меняется скорость выведения хинидина, являющегося основанием: при рН ниже 6,0 средняя концентрация хинидина в суточной моче равна 115,84 мкг/мл, при рН выше 7,5–13,8 мкг/мл.

Ia класс

Хинидин хорошо абсорбируется из ЖКТ, на 70–80 % связывается с белками крови, метаболизируется в печени, выделяется в виде метаболитов (один из которых обладает противоаритмической активностью) почками. Период полувыведения составляет примерно 5–7 ч. Эффект препарата развивается через 30 мин., максимум действия наступает через 2–3 ч., продолжительность действия составляет 6–8 ч. Существуют пролонгированные формы хинидина с периодом полувыведения около 10 ч., кратность приема – 2 раза в сутки. Хинидин более эффективен при нарушениях предсердного ритма, что объясняется его избирательным влиянием на рефрактерный период ткани предсердий, который увеличивается на 50 %, тогда как рефрактерный период желудочков возрастает всего на 10 %.

Прокаинамид образует метаболит М-ацетилновокаинамид, обладающий выраженной противоаритмической активностью и метаболизируемый в 2–3 раза дольше прокаинамида. Препарат применяют как внутрь, так и парентерально (в/в, в/м). Из желудочно-кишечного тракта всасывается на 75–95 % в течение 15–30 мин., с белками плазмы связывается всего на 15–20 %, в печени около 25–40 % препарата превращается в активный метаболит N-ацетилпрокаинамид, который, как неизмененный новокаинамид 50–60 %, выводится почками. Период полувыведения прокаинамида и его активного метаболита составляет 3–6 ч. Максимальный эффект прокаинамида при пероральном введении развивается через 60–90 мин., при в/м – через 15–60 мин., при в/в – немедленно, продолжительность эффекта составляет 3–4 ч.

Дизопирамид применяют как внутрь, так и в/в. Препарат быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, связывается с белками плазмы на 50 %, биотрансформируется в печени, выводится почками в неизмененном виде (50 %), в виде метаболитов (30 %) и с желчью (около 15–20 %), период полувыведения колеблется в диапазоне 5–7 ч. Максимальный эффект препарата при пероральном введении развивается через 30–90 мин., при в/в – через 3–5 мин., продолжительность эффекта составляет 5–6 ч.

Ib класс

У мексилетина насчитывается 8 метаболитов, 2 из них обладают антиаритмической активностью. При пероральном приеме всасывается примерно 90 % препарата,

с белками плазмы связывается 60–75 % препарата. Максимальный эффект препарата развивается через 2–3 ч. Терапевтическая концентрация мексилетина имеет очень маленькие пределы колебания (1–2 мкг/мл). Биотрансформируется в печени в неактивные метаболиты примерно 85–90 % препарата. Выделяется мексилетин преимущественно желчью, лишь 10 % препарата в неизмененном виде выводится почками, период полувыведения составляет 10–12 ч., что обуславливает его прием с более длительным интервалом.

Лидокаин имеет короткий период полувыведения. Большинство препаратов необходимо принимать с интервалом 6–8 ч. Препарат связывается с белками плазмы на 60–80 %, биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов, выводится почками (10 % в неизмененном виде), период полувыведения составляет около полутора часов. Из недостатков лидокаина также следует отметить трудность поддержания в крови оптимальной концентрации, что связано с его быстрым разрушением. Так, терапевтический эффект препарата сохраняется до 20 мин. при в/в введении и до 60–90 мин. при в/м введении.

Фенитоин применяется как внутрь, так и парентерально. Абсорбируется из желудочно-кишечного тракта очень медленно, максимальная концентрация в крови наблюдается через 8–12 ч. Препарат на 90 % связывается с белками плазмы, биотрансформируется в печени до неактивных соединений, выводится преимущественно с желчью (период полувыведения составляет в среднем 24 ч.). Устойчивый противоритмический эффект развивается через 6–12 ч.

Is класс

Флекаинид всасывается из желудочно-кишечного тракта практически полностью, связывается с белками плазмы на 40 %, 2/3 препарата биотрансформируется в печени, 1/3 выводится с мочой в неизмененном виде, период полувыведения колеблется в пределах 12–27 ч. Максимальный эффект развивается через 3 ч. после приема, продолжительность эффекта составляет 24–48 ч.

Пропафенон полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, однако его биодоступность составляет всего 50 %. Связываясь с белками плазмы на 96–98 % окисляется в печени с образованием активных метаболитов. Около 40 % выводится почками, остальное – кишечником, период полувыведения составляет 5–6 ч. Максимальный эффект развивается через 3 ч. после приема, длительность эффекта составляет 4–10 ч.

Морицизин применяют внутрь, в/в, в/м. Подкожное введение не допускается. Хорошо всасывается, однако биодоступность составляет в среднем всего 40 %, связывается с белками примерно 95 % препарата, биотрансформируется в печени, выводится с желчью (60 %), и с мочой (40 %), период полувыведения составляет 1,5–3,5 ч. Начало действия при пероральном приеме – через 2 ч., максимум – через 6 ч., продолжительность действия – 10–24 ч.; при в/в введении эффект развивается через не-

сколько минут и продолжается 20 мин.

Фармакодинамика

Большинство ААП I класса уменьшает скорость развития ПДК, не влияет на потенциал покоя, удлиняет рефрактерный период и подавляет аномальную эктопическую активность. Основной механизм действия – селективное блокирование натриевых каналов. Это приводит к снижению максимальной скорости деполяризации и удлинению рефрактерного периода предсердий и желудочков, невосприимчивости миокарда к эктопическим водителям ритма или прерыванию волны re-entry. Изменение кривой ПДК под влиянием ААП I класса отражается изменением продолжительности в большую или меньшую сторону основных интервалов ЭКГ. Эти данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние некоторых ААП I класса на интервалы ЭКГ

МНН	Влияние на PQ	Влияние на QRS	Влияние на QT	Влияние на ST
Хинидин	++	++	++	–
Прокаинамид	+	+++	++	–
Лидокаин	0	– / 0	– –	0
Этагизин	+++	++	0	0

Примечание:

(+) умеренное удлинение; (++) выраженное удлинение; (+++) чрезмерное удлинение; (–) умеренное укорочение; (– –) выраженное укорочение; (0) не влияет.

Кроме того, препараты I класса могут уменьшать входящий кальциевый ток и выходящий калиевый ток, обуславливая местноанестезирующий эффект.

Многие антиаритмические препараты вызывают снижение сократимости, особенно при парентеральном введении или передозировке, а также у больных с застойной сердечной недостаточностью. К препаратам, значительно угнетающим сократимость, можно отнести хинидин (при парентеральном введении) и пропафенон. Лидокаин и большинство препаратов Ib класса практически не влияют на сократимость. Следовательно, при наличии у больного застойной сердечной недостаточности опасно применять большинство препаратов Ia и Ic классов.

Ia класс

ААП Ia класса блокируют медленный натриевый ток в фазу 4 ПДК, что ведет к снижению скорости медленной деполяризации и подавлению повышенной автоматической активности. Подавление ими быстрого натриевого тока в фазу 0 ПДК вызывает снижение максимальной скорости деполяризации и, следовательно, замедление проведения импульса. Угнетение данными средствами медленного входящего натриевого тока и выходящего калиевого тока в фазу 3 увеличивает эффективный рефрактерный период и ПДК, что способствует прерыванию аритмий по механизму re-entry. Указанные эффекты могут проявляться на ЭКГ в виде удлинения интервалов PQ, комплексов QRS и удлинения скорректированного интервала QT. Хинидин и осо-

бенно дизопирамид обладают выраженной сопутствующей холинолитической активностью, что может приводить, несмотря на угнетение фазы спонтанной диастолической деполяризации, к возникновению относительной синусовой тахикардии. Несмотря на антихолинергические свойства, препараты Ia класса могут уменьшать автоматизм за счёт снижения скорости медленной диастолической деполяризации пейсмекерных клеток. Препараты Ia класса увеличивают ЧСС вследствие ваголитического действия, а также рефлекторного усиления симпатического влияния в ответ на снижение АД. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) может снижаться вследствие прямого действия Ia класса ААП на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов (хинидин, прокаинамид) или значительно повышаться (пропафенон). При применении некоторых препаратов (например, прокаинамида, хинидина (альфа-блокирующая активность), этацизина, пропафенона) возможно снижение систолического и диастолического давления, что связано как с уменьшением ОПСС, так и с прямым отрицательным инотропным действием.

Ib класс

Механизм действия сводится к блокированию медленного входящего натриевого тока в фазу 4 ПДК, подавлению повышенного автоматизма эктопических участков в желудочках. Усиливая выход калия из клетки в фазу 2 ПДК, укорачивают эффективный рефрактерный период, а также потенциал действия и, таким образом, устраняя функциональные блокады, прерывают желудочковые аритмии, возникающие по механизму re-entry. Время взаимодействия противоаритмических препаратов класса Ib с натриевыми каналами составляет менее 300 мс, поэтому они незначительно влияют на максимальную скорость деполяризации. При нормальной ЧСС (60–90 уд./мин.) действие препаратов класса Ib проявляется только после достижения достаточно высокой ЧСС (более 90 уд./мин.). Данные ААП взаимодействуют с натриевыми каналами в основном в фазе инактивации, а так как длительность ПДК в миокарде предсердий и дополнительных путях проведения намного меньше, чем в миокарде желудочков и проводящей системе, то антиаритмики, действующие во время инактивации, эффективны только при желудочковых аритмиях. Ib класс имеет узкий спектр действия и применяется только при желудочковых тахиаритмиях с высокой частотой или желудочковых экстрасистолиях с коротким интервалом сцепления. Использование препаратов данной группы допускается даже при аритмиях, сопровождающихся умеренными нарушениями функций автоматизма, проводимости, сократимости, при наличии удлиненного интервала QT, а также является выбором для лечения желудочковых нарушений ритма сердца в острой стадии инфаркта миокарда и при интоксикации сердечными гликозидами.

Ic класс

Средства класса Ic устраняют автоматическую активность, подавляя медленный входящий натриевый ток в фазу 4 ПДК, в то же время сильно угнетают проводимость

путем блокирования быстрого входящего натриевого тока в фазу 0 ПДК. На ПДК кардиомиоцитов предсердий и желудочков препараты класса Ic практически не влияют, однако увеличивают его в атрио-вентрикулярном (АВ) узле и дополнительных путях проведения. Время блокирования натриевых каналов составляет более 1500 мс, поэтому эффект препаратов проявляется даже при нормальной ЧСС. При увеличении ЧСС угнетение входящего натриевого тока усиливается, поэтому ААП класса Ic эффективны при любой тахикардии и экстрасистолиях с различным интервалом сцепления. Однако способность этого класса значительно угнетать проводимость ограничивает их применение, так как возможны тяжёлые аритмогенные реакции.

Показания и принципы использования

Ia класс

Препараты Ia класса можно применять при наджелудочковых и желудочковых аритмиях различного генеза. Однако они наиболее эффективны при лечении наджелудочковых аритмий. Основными показаниями для назначения Ia класса ААП являются:

- фибрилляция предсердий;
- пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия;
- пароксизмальная желудочковая тахикардия;
- суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия.

При пароксизмальных тахикардиях применять этот класс ААП следует с осторожностью, учитывая их холиноблокирующий эффект (в этих случаях можно их сочетать с препаратами других классов). Холиноблокирующая активность определяет также необходимость осторожного применения препаратов Ia класса при лечении больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Ib класс

Препараты Ib класса наиболее эффективны при желудочковых аритмиях. При желудочковой экстрасистолии, связанной с интоксикацией сердечными гликозидами, препаратом выбора является фенитоин, применение остальных антиаритмических препаратов до устранения симптомов интоксикации неэффективно и небезопасно. Для купирования желудочковой экстрасистолии, развившейся вследствие острого инфаркта миокарда или оперативных вмешательств на сердце показан лидокаин.

Ic класс

Препараты Ic класса высокоэффективны при различных видах нарушений сердечного ритма. Показаниями для их назначения являются:

- профилактика и купирование желудочковой тахикардии;
- профилактика и купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии;
- профилактика и купирование пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Несмотря на высокую антиаритмическую эффективность, препараты Ic класса не предотвращают фатальных желудочковых пароксизмальных тахиаритмий и не увеличивают продолжительность жизни пациентов.

Режим дозирования ААП I класса представлены в табл. 3.

Побочное действие

Ia класс

Для препаратов Ia класса наиболее характерны диспептические расстройства, например тошнота, расстройство стула, снижение аппетита (чаще при применении

Таблица 3

Режим дозирования ААП I класса

МНН	Разовая доза, г		Суточная доза, г		Примечания
	средняя	высшая	средняя	высшая	
Хинидин внутрь в/в в/м	0,2–0,6	0,8	0,8–1,4 0,4 2,0	2,0–2,4 0,8 2,4	со скоростью до 25 мг/мин. по 0,4 г каждые 2–4 ч.
Прокаинамид внутрь в/в	0,5–1,0 0,1	1,2 0,15	3,0	4,0 3,0	до 50 мг/мин.
Дизопирамид внутрь в/в	0,1–0,4 0,15	0,5	0,4–0,8	1,6	до 30 мг/мин.
Лидокаин в/в в/м	 0,4	3 мг/кг 0,6	 	 	1–1,5 мг/кг за 2–5 мин., затем 2 мг/мин. каждые 3–4 ч.
Миксилетин внутрь в/в	0,2–0,4 0,25	0,6	0,60,8	1,2	до 50 мг/мин.
Фенитоин внутрь в/в	0,1–0,2 0,2–0,3	0,5	 	первые три дня 1,0 – 0,5 – 0,4 соотв.	до 25 мг/мин.
Флекаинид внутрь	0,05 с увеличением на 0,1 г каждые 4 суток			0,3	
Пропафенон внутрь в/в	0,15–0,3	0,45 0,75	0,45–0,6	0,9	+ 20 мл физ. р-ра,

					10–20 мг/мин.
Морицизин внутри в/м	0,6–0,8 0,05–0,15	0,9			+ 10 мл физ. р- ра, 5 мин.

хинидина, реже – прокаинамида, мексилетина). Возможно развитие нейротоксического действия (головная боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами), а также аллергических реакций. Перед началом приема хинидина следует провести пробу на переносимость в связи с возможностью идиосинкразии. Прокаинамид может вызвать синдром, напоминающий системную красную волчанку и агранулоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы для препаратов Ia класса ААП характерны следующие побочные эффекты:

- угнетение проводимости;
- угнетение сократимости;
- аритмогенный эффект;
- гипотония (особенно при внутривенном введении).

Кроме этого, применение препаратов I A класса может сопровождаться:

- ваголитическим действием (тошнота, рвота, запоры, задержка мочи, нарушение зрения);
- нейротоксическими эффектами (головная боль, головокружение);
- аллергическими реакциями.

Ib класс

Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне терапевтических доз встречаются редко. Возможно развитие гипотензии, головной боли, головокружения, сонливости, редко – судорожного синдрома. Лидокаину свойственно снижение сократимости миокарда, фенитоину – гиперплазия десен и гипертрихоз, нарушение кроветворения.

Ic класс

Побочные действия препаратов Ic класса аналогичны таковым препаратов классов Ia и Ib, часто развиваются аритмогенные реакции. Пропафенон как бета-адреноблокатор вызывает брадикардию и бронхоспазм. Основными кардиальными побочными эффектами пропафенона, являются брадиаритмия (0,8 %), желудочковая тахикардия (1 %), застойная сердечная недостаточность (0,1 %).

Противопоказания

Противопоказания к назначению антиаритмических ЛС I класса – сердечная недостаточность II Б–III степеней, кардиогенный шок, коллапс, АВ-блокада II степени, аритмии, связанные с интоксикацией сердечными гликозидами.

Ia класс

Противопоказаниями для назначения ААП Ia класса являются:

- тяжелые поражения проводящей системы сердца (СА блокада II-III степени, АВ блокада II-III степени, выраженная внутрижелудочковая блокада);
- тяжелая сердечная недостаточность;
- тяжелые заболевания печени, почек.

Ib класс

Противопоказанием к приему ААП Ib класса является индивидуальная непереносимость.

Ic класс

Антиаритмические препараты Ic класса не назначают больным с нарушением внутрижелудочковой проводимости ($QRS > 120$ мс) или органической патологией миокарда. Необходимо осторожно назначать эти препараты при синдромах слабости синусового узла, Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Взаимодействие ААП I класса с другими лекарственными средствами

Следует избегать одновременного назначения антиаритмических препаратов, относящихся к одному классу.

Комбинации ААП Ia класса с бета-адреноблокаторами широко используются, особенно для купирования и профилактики мерцания предсердий или пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, в том числе и у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Эффективны также комбинации бета-адреноблокаторов с препаратами Ib класса.

Потенциально опасным следует признать сочетание хинидина с амиодароном из-за однонаправленного действия на электрическую активность мембраны кардиомиоцитов. В то же время сочетание мексилетина с амиодароном высокоэффективно.

C01BD. Антиаритмические препараты III класса

Историческая справка

Класс представлен, прежде всего, амиодароном. Амиодарон был синтезирован бельгийской компанией Labaz в 1961 г. и представлен как антиангинальный препарат. Через несколько лет на основании информации об удлинении амиодароном фазы реполяризации потенциала действия (ПДК), аргентинский терапевт М. Розенбаум начал применять его для лечения пациентов с суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями с выраженным положительным эффектом. Амиодарон, как высокоэффективный антиаритмический препарат (ААП) без побочных эффектов, стал широко применяться в Европе, странах Южной Америки.

АТС классификация

C: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

C01 Препараты для лечения заболеваний сердца

C01B Антиаритмические препараты I и III класса

C01BD Антиаритмические препараты III класса

C01BD01 Амиодарон

C01BD02 Бретилий тозилат

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры антиаритмических препаратов III класса представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ААП III класса

Показатель	Амиодарон	Бретилий тозилат
Биодоступность, %	20–55	Низкая
Связь с белками, %	95–96	0
Активные метаболиты	Есть	Нет
Почечный клиренс, %	0	95
Период полувыведения	30 дней	4–17 ч.

Амиодарон

Применяют внутрь и парентерально. Всасывается медленно (около 20–55 %), на 95–96 % связывается с белками плазмы, интенсивно накапливается в жировой ткани и органах с хорошим кровоснабжением (концентрация амиодарона в миокарде в 20 раз выше, чем в плазме, а в жировой ткани – в 300 раз выше, чем в плазме), что ведет к очень медленному достижению стабильной терапевтической концентрации и длительному выведению.

Накопление препарата длится 3–10 дней, однако полное антиаритмическое дей-

ствие наблюдается через 2–3 недели. Учитывая, что амиодарон в значительной степени накапливается в жировых тканях, нет связи между его концентрацией в плазме крови и антиаритмическим эффектом. Амиодарон биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита дезэтиламиодарона, выводится с жёлчью, поэтому при заболеваниях почек не накапливается в организме. При передозировке гемосорбция малоэффективна. Около 25 % препарата проникает в грудное молоко. Выведение препарата двухфазное: начальная фаза составляет 2–10 дней, конечная – 40–55 дней, активный метаболит выводится в среднем 61 день.

Бретилий тозилат

Применяется внутрь и парентерально. При приеме внутрь не полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность низкая. При в/м введении абсорбируется хорошо. Не метаболизируется в организме, выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения – около 4–17 ч. При передозировке возможно применение гемодиализа.

Фармакодинамика

ААП III класса удлиняют ПДК и рефрактерный период в предсердии, желудочках, пучке Гиса и волокнах Пуркинье путем блокирования калиевых каналов в фазу 2.

Амиодарон

Препарат вызывает выраженное уменьшение амплитуды ПДК и скорости спонтанной диастолической деполяризации пейсмекерных клеток, увеличивает длительность ПДК и рефрактерных периодов предсердий и желудочков, что приводит к уменьшению автоматизма синусового узла, замедлению атрио-вентрикулярного (АВ) проведения и уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Имея свойства всех классов ААП, амиодарон имеет гораздо более широкий диапазон электрофизиологических эффектов, чем другие ААП III класса. В высоких дозах, кроме блокады калиевых каналов, он частично блокирует быстрые натриевые каналы (I класс), входящий кальциевый поток (IV класс). Неконкурентная блокада альфа- и бета-адренорецепторов (II класс) и инактивация кальциевых каналов гладкомышечных клеток артерий обуславливает его антиангинальный эффект. Амиодарон уменьшает потребность миокарда в кислороде и способствует накоплению макроэргических фосфатов в кардиомиоцитах. Мембраностабилизирующий эффект амиодарона, присущий ААП I класса, при длительном применении становится менее выраженным. Амиодарон в результате гомогенного продления ПДК в левом и правом желудочках уменьшает дисперсию рефрактерности и снижает риск внезапной смерти от фибрилляции желудочков, в том числе и в острую стадию инфаркта миокарда.

Амиодарон, который является аналогом тиреоидных гормонов (содержит 37 % йода в молекуле, взаимодействует с рецепторами тиреоидных гормонов в ядре клеток), тормозит синтез тироксина, а также его превращение в активный трийодтиронин и препятствует захвату этих гормонов кардиомиоцитами и гепатоцитами. Все это ос-

лабляет стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на миокард, хотя в ряде случаев нехватка трийодтиронина приводит к его гиперпродукции и тиреотоксикозу.

При парентеральном введении возможен отрицательный инотропный эффект. При пероральном приеме амиодарон практически не влияет на центральную гемодинамику и сократительную способность миокарда, хотя вследствие развившейся брадикардии и снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) возможно увеличение минутного объема.

Брелий тозилат

Брелия тозилат подобно амиодарону оказывает антиадренергическое действие и удлиняет ПДК кардиомиоцитов (прежде всего в желудочках). Антиадренергические эффекты препарата связаны с уменьшением выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний и таким образом влияния нейромедиатора на адренорецепторы.

Показания и принципы использования

Амиодарон

Учитывая, что амиодарон продлевает рефрактерный период предсердий и желудочков, его применяют при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях. Доказана его высокая эффективность для фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий (ФП). Он является препаратом выбора для пациентов с артериальной гипертензией, выраженной гипертрофией левого желудочка, хронической сердечной недостаточностью и ФП длительностью более 7 суток. Рекомендуемые дозы амиодарона с доказанной эффективностью при фармакологической кардиоверсии у пациентов с ФП представлены в табл. 2.

Таблица 2

Рекомендованные дозы амиодарона при фармакологической кардиоверсии у пациентов с ФП

Способ назначения	Схема дозирования
Перорально	<i>В стационаре:</i> 1,2–1,8 г/сутки, разделенные на несколько приемов, до достижения суммарной дозы 10 г; затем в поддерживающей дозе 200–400 мг/сутки или однократно из расчета 30 мг/кг массы тела. <i>Амбулаторно:</i> 600–800 мг/сутки, разделенные на несколько приемов, до достижения суммарной дозы 10 г; затем в поддерживающей дозе 200–400 мг/добу
В/в или перорально	5–7 мг/кг в течение 30–60 мин.; затем по 1,2–1,8 г/сутки в виде непрерывного в/в введения или разделенных на несколько приемов перорально, до достижения суммарной дозы 10 г; затем в поддерживающей дозе 200–400 мг/сутки

Типичными дозами амиодарона для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП является 100–400 мг/сутки. Его также назначают для контроля ЧСС при постоянной ФП, когда другие препараты неэффективны или противопоказаны. В этом

случае амиодарон назначают внутрь по следующей схеме: 800 мг/сутки в течение 1 недели, 600 мг/сутки в течение 1 недели, 400 мг/сутки в течение 4–6 недель, поддерживающая доза – 200 мг/сутки. Его назначают также для контроля ЧСС. В ургентной ситуации пациентам с сердечной недостаточностью в/в в дозе 150 мг в течение 10 мин. поддерживающая доза составляет 0,5–1,0 мг/мин.

При злокачественных желудочковых нарушениях ритма у больных с тяжелой дисфункцией левого желудочка амиодарон является препаратом выбора. Доза амиодарона в период насыщения составляет 600–1200 мг/сут., в дальнейшем ее снижают до минимальной эффективной. У пациентов с обратной стойкой желудочковой тахикардией или в случае фибрилляции желудочков предпочтение отдают в/в введению амиодарона (5 мг/кг в течение первого часа, затем 900–1200 мг в течение 24 ч.).

Амиодарон входит в алгоритмы сердечно-легочной реанимации при фибрилляции желудочков и является единственным ААП, рекомендуемым для использования при рефрактерности до трех повторных процедур дефибриляции. Стартовой дозой является 300 мг амиодарона, разведенные в 20 мл 5 % раствора глюкозы, вводимых в/в болюсно. Дополнительно рекомендуют обеспечить инфузию амиодарона 1 мг/минуту в течение 6 ч., а затем со скоростью 0,5 мг/мин. Возможно дополнительное введение 150 мг амиодарона до достижения максимальной дозы – 2 г.

Амиодарон применяют также как эффективное средство для профилактики и лечения пароксизмальных аритмий при синдроме преждевременного возбуждения желудочков (синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта, Клерка-Леви-Кристеско).

Благодаря его антиангинальной активности и отсутствия существенного негативного инотропного действия, амиодарон широко используют при лечении ишемической болезни сердца (ИБС), при сопутствующих нарушениях сердечного ритма и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Важным показанием к применению амиодарона является профилактика желудочковых тахикардий у больных с высоким риском внезапной смерти. По результатам 15 рандомизированных исследований (AVID, ATMA EMIAT, GEMICA, CHF-STAT и др.) в которых изучалось влияние амиодарона на риск внезапной смерти у больных с дисфункцией левого желудочка у пациентов после инфаркта миокарда, а также после реанимации в связи с остановкой сердца, оказалось, что при длительной терапии амиодароном общая смертность снижалась на 19 % ($p < 0,01$ %), сердечная смертность – на 23 % ($p < 0,001$ %), внезапная смертность – на 30 % ($p < 0,001$).

Бретилий тозилат

Бретилий тозилат в настоящее время не находит широкого применения из-за относительно высокой частоты побочных эффектов (чаще всего – выраженное снижение артериального давления). В основном препарат применяют при опасных для жизни желудочковых аритмиях, для премедикации перед дефибрилляцией или при неэффективности других ААП.

Побочное действие

Амиодарон

При длительном лечении амиодароном побочные эффекты связаны с накоплением препарата в различных органах и тканях или с постепенным формированием местных аутоиммунных реакций. Его основными побочными эффектами являются:

- фиброз легких или интерстициальный пневмонит/альвеолит;
- фотосенсибилизация, изменение цвета кожи (возможно серо-голубое окрашивание);
- нарушение функции щитовидной железы (клинические наблюдения свидетельствуют, что гипертиреоз и гипотиреоз развиваются у больных с нарушением функции щитовидной железы, поэтому таким больным назначать амиодарон не следует;
- микроотложения в роговице (выявляются при офтальмоскопии в боковом свете щелевой лампы), возможно нарушение зрения;
- гепатотоксическое действие;
- нейротоксическое действие;
- эмбриотоксичность.

В остром лекарственном тесте препараты III класса могут вызвать угнетение автоматизма синусового узла и АВ-проводимости вплоть до блокады. В связи с удлинением интервала QT возможно развитие тяжелых аритмогенных реакций (пароксизмы пируэтной желудочковой тахикардии). Аритмогенное действие (при лечении препаратом в низких дозах) встречается крайне редко (менее 1 %) и значительно реже, чем при лечении хинидином, прокаинамидом, энкаинидом, флекаинидом, пропафеноном или соталолом. Амиодарон имеет незначительный отрицательный инотропный эффект, который выражен меньше, чем у вышеперечисленных средств. При использовании низких доз амиодарона (до 200 мг/сут.) общая частота побочных эффектов составляет в среднем 17–52 %. В 1–15 % случаев амиодарон приходится отменять из-за побочных эффектов.

Противопоказания

Общими противопоказаниями к назначению ААП III класса являются: ХСН IIБ–III стадии, кардиогенный шок, коллапс, АВ-блокада II–III степени, аритмии, связанные с интоксикацией сердечными гликозидами, синдром слабости синусового узла, беременность, лактация.

Назначение амиодарона при удлинённом интервале QT может привести к развитию угрожающих жизни тахиаритмий. Непредсказуемость изменения функции щитовидной железы при приеме амиодарона ограничивает его применение у больных с клинически значимой патологией щитовидной железы.

Взаимодействие ААП III класса с другими лекарственными средствами

Все препараты III класса при назначении одновременно с блокаторами кальциевых каналов, блокаторами бета-адренорецепторов могут вызвать АВ-блокаду и угнетение сократительной способности миокарда.

Из-за высокой способности амиодарона связываться с белками крови, он может значительно повышать концентрацию сердечных гликозидов и некоторых ААП в плазме крови, поэтому назначать его больным, принимающим сердечные гликозиды, хинидин и прокаинамид, следует с осторожностью.

Амиодарон влияет на активность цитохромов печени и способен изменять фармакологические свойства статинов, их биодоступность и продолжительность действия, что надо учитывать при одновременном назначении этих препаратов.

C01D. ВАЗОДИЛАТАТОРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАРДИОЛОГИИ

Историческая справка

Нитроглицерин был открыт в 1847 г. итальянцем А. Собrero, профессором Туринского университета. Экспериментируя, он обработал глицерин азотной кислотой, в результате получил маслянистую жидкость - нитроглицерин (сам автор назвал его «пироглицерин»), который оказался мощным взрывчатым веществом. В 1876 г. У. Меррелл впервые использовал нитроглицерин при стенокардии и экспериментально определил его оптимальную дозировку и соотношение эффективности и безопасности. В дальнейшем в 1891 г. немецкими химиками Б. Толленсом и П. Вигандом впервые был синтезирован пентаэритрита тетранитрат, в 1940 году начал применяться изосорбида динитрат, а в шестидесятые – изосорбида мононитрат. В конце 70-х годов благодаря исследованиям А. Такешиты с сотрудниками внедрен представитель группы сиднониминив - молсидомин.

В 1977 г. американский врач и фармаколог Ф. Мурад установил принцип высвобождения оксида азота (NO) из нитроглицерина и его действие на гладкую мускулатуру сосудов. В 1980 г. биохимик Р. Ферчготт с сотрудниками раскрыли роль эндотелия в ацетилхолин-индуцированной вазорелаксации. В 1987 г. Л. Игнарро и С. Монкада установили, что именно NO является эндотелийрелаксирующим фактором (endothelial-derived relaxing factor, EDRF).

АТС классификация

C: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

C01 Кардиологические препараты

C01D Вазодилататоры, используемые в кардиологии

C01DA Органические нитраты

C01DA02 Глицерил тринитрат

C01DA05 Пентаэритрита тетранитрат

C01DA08 Изосорбида динитрат

C01DA14 Изосорбида мононитрат

C01DX Другие вазодилататоры, используемые в кардиологии

C01DX12 Молсидомин

В клинической практике используется классификация, соответствующая классификация АТС.

Фармакокинетика

Основные показатели фармакокинетики венозных вазодилататоров представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные показатели фармакокинетики венозных вазодилататоров

Международное непатентованное название	Биодоступность	Связь с белками	T _{1/2}	Основные пути выведения	Метаболизм	Активные метаболиты
Нитроглицерин: сублингвально, внутрь, мазь, трансдермально	100 10 20 25–30	60	1–3 мин.	Почки	Печень, кишечная стенка, кровь	Изосорбида-5-мононитрат
Изосорбида динитрат: сублингвально, внутрь	60 22	30	60 мин. 4 ч.	Почки	Печень	Изосорбида-5-мононитрат, изосорбида-2-мононитрат
Изосорбида мононитрат	100	4	5 ч.	Почки	Печень	–
Молсидомин	60–70	0–10	1–2 ч.	Почки	Печень	3-морфолиносидионимин, N-морфолин-N-аминосинтонитрил

Нитроглицерин и изосорбида динитрат при сублингвальном приеме всасываются быстро и полностью. Максимальная концентрация в крови после приема под язык 0,3 мг нитроглицерина и 5 мг изосорбида динитрата наступает через 2–3 и 15–30 мин. соответственно и составляет около 1–1,5 и 10–20 нг/мл. Биодоступность препаратов при приеме внутрь невелика из-за интенсивного метаболизма в стенке кишечника и печени при первом прохождении. Поэтому созданы лекарственные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, из которых лекарственное вещество попадает в системный кровоток, минуя ЖКТ.

Изосорбида мононитрат (метаболит изосорбида динитрата) не поддается пресистемной элиминации, имеет высокую биодоступность и применяется внутрь.

Молсидомин хорошо всасывается из ЖКТ, имеет значительно меньший эффект первого прохождения через печень и, как следствие, большую биодоступность (60–70 %) при пероральном приеме.

В последние годы широкое распространение получили трансдермальные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, поскольку лекарственное вещество этих препаратов стабильно и в небольших количествах поступает в кровь, минуя печень. При возникновении побочных явлений возможно быстрое прекращение введения препарата. Однако на абсорбцию вещества влияют многие факторы: толщина слоя мази, кожи, подкожной жировой клетчатки, площадь и локализация места аппликации, состояние кровоснабжения кожи, ее влажность, функциональная активность сальных и потовых желез, температура тела и окружающей среды. Продолжительность действия мази с нитроглицерином – 3–8 ч. Пластыри (трансдермальные терапевтические системы (TTS)), содержащие нитроглицерин, всасываются стабильнее,

имеют более длительное действие (до 24 ч.) и удобны для длительной профилактики приступов стенокардии. Биодоступность (а значит, вероятность развития побочных действий) трансдермальных форм может значительно возрасти при нарушении целостности кожи в месте аппликации.

Основные метаболиты нитроглицерина (динитраты и моонитрат) фармакологически малоактивны, выводятся главным образом почками в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. $T_{1/2}$ нитроглицерина – 1–1,4 мин., а его метаболитов – 3,5–4,5 ч. $T_{1/2}$ изосорбида динитрата при приеме сублингвально – 1 ч., внутрь – 4 ч., изосорбида моонитрата – 5 ч., молсидомина – 2 ч. Активные метаболиты изосорбида динитрата имеют больший $T_{1/2}$, чем исходное вещество. Изосорбида моонитрат не образует активных метаболитов.

Молсидомин биотрансформируется в печени ферментативным путем в активный метаболит – сиднонимин 1 (SIN-1), который неферментативным путем трансформируется в линсидомин (SIN 1A), которое, в свою очередь, в крови и тканях разлагается с выделением оксида азота, а образовавшиеся вещества экскретируются в основном почками.

Молсидомин почти в 90 % всасывается в пищеварительном канале. Действие молсидомина проявляется примерно через 10–15 мин. с момента приема препарата, а максимальная концентрация в сыворотке с момента приема таблетки 2 мг и таблетки ретард 8 мг появляется через 30–60 мин. и примерно через 2 ч. и составляет $37,5 \pm 13,6$ нг/мл и $38,9 \pm 13,5$ нг/мл соответственно.

Эффект первого прохождения через печень у молсидомина не выражен, поэтому в большой круг кровообращения попадает почти все количество препарата. Пища не влияет на всасывание препарата.

Очень высокий клиренс нитроглицерина и изосорбида динитрата указывает на внепеченочный метаболизм. Метаболизм нитроглицерина, кроме печени, происходит в эритроцитах при участии сульфгидрильных групп, а также при взаимодействии с восстановленным гемоглобином, поэтому возможно замедление метаболизма нитроглицерина у больных с анемией, выраженной гипоксией, что особенно важно при капельном применении и использовании трансдермальных лекарственных форм препарата. Время наступления эффекта венозных вазодилаторов и его продолжительность в зависимости от способов их введения приведены в табл. 2.

Фармакодинамика

Сосудорасширяющий эффект органических нитратов и молсидомина связан с высвобождением из начальной молекулы NO, недостаточным образованием или ускоренным разрушением которого может быть обусловлен спазм коронарных и других сосудов. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы и повышение содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к расслаблению гладко-

мышечных клеток сосудов, торможению агрегации тромбоцитов, их адгезии к сосудистой стенке, а также к дезагрегации тромбоцитов. Кроме того, увеличивая образование в стенках сосудов простаглицлина, венозные вазодилататоры улучшают процессы микроциркуляции.

Таблица 2

Основные характеристики действия венозных вазодилататоров

Международное непатентованное название	Начало действия, мин.	Время наступления максимального эффекта	Продолжительность действия, ч.
<i>Нитроглицерин</i>			
Сублингвально	2–3	2–5 мин.	0,2–0,5
Трансбуккально	2–3	30–60 мин.	3–5
Внутрь	30–40	1–2 ч.	4–5
Мазь	15–60	1–2 ч.	3–8
Пластырь	60–120	2–10 ч.	до 24
<i>Изосорбида динитрат</i>			
Пероральный аэрозоль	1–2	2–5 мин.	1
Сублингвально	2,5–10	20–40 мин.	1–2
Внутрь	10–60	1–3 ч.	2–6
<i>Изосорбида мононитрат</i>			
Внутрь	20–50	2–3 ч.	10–12
Таблетки-депо	20–50	2–3 ч.	20–24
<i>Молсидомин</i>			
Внутрь	10–15	30–60 мин.	4–6

Разница между органическими нитратами и молсидоминем заключается в том, что NO высвобождается из молекулы органических нитратов или их метаболитов с участием сульфгидридных групп, истощение запаса которых в клетках приводит к возникновению клинической и гемодинамической толерантности к органическим нитратам. Поскольку образование метаболитов молсидомина не требует присутствия сульфгидридных групп, толерантность к нему не развивается.

Емкостные и резистивные сосуды имеют различную чувствительность к нитратам. Максимально возможное расширение вен и начальное расширение крупных артерий происходит уже при минимальных концентрациях нитратов в крови (например, после приема 0,1–0,2 мг нитроглицерина сублингвально), а расширение артериол – при приеме высоких доз (0,4–0,6 мг сублингвально). Степень влияния нитратов на тонус артерий зависит не только от дозы, но и от первоначального тонуса.

Антиангинальное действие венозных вазодилататоров связано с рядом механизмов.

Вследствие расширения венозных сосудов венозные вазодилататоры уменьшают преднагрузку, а расширение артерий уменьшает также и постнагрузку на сердце, что в конечном итоге приводит к уменьшению наполнения левого желудочка в диастолу, согласно закону Франка-Старлинг снижается ударный объем сердца, что вызывает

уменьшение потребности миокарда в кислороде. При стенокардии это способствует восстановлению баланса между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением. Уменьшение преднагрузки на сердце приводит к разгрузке малого круга кровообращения, что применяют при лечении острой левожелудочковой недостаточности.

Уменьшение диастолического напряжения миокарда косвенно способствует улучшению коронарного кровообращения, особенно субэндокардиальных отделов миокарда, испытывающих наибольшую потребность в кислороде и получающих его в недостаточном количестве. Важную роль в увеличении коронарного кровообращения на фоне приема нитратов или молсидомина играет их способность снижать давление в системе коронарных вен.

Непосредственное коронарорасширяющее действие этих препаратов в дозах, используемых в клинической практике, выражено незначительно и, наверное, не имеет определяющего значения в формировании их антиангинального действия. В то же время у больных с резко возросшим тонусом коронарных артерий нитроглицерин может способствовать его снижению. При приеме нитратов и молсидомина мелкие коронарные артерии расширяются в большей степени, чем крупные, что объясняет крайне редкое развитие синдрома обкрадывания.

Важными являются увеличение коллатерального кровообращения, торможение центральных звеньев сосудосуживающих рефлексов.

Уменьшение ударного объема и, в меньшей степени, снижение тонуса артерий при приеме венозных вазодилататоров предопределяют рефлекторную активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, вызывая рефлекторную тахикардию и усиление сократимости миокарда, что снижает их антиангинальную эффективность.

Другие эффекты венозных вазодилататоров – расширение сосудов головного мозга и его оболочек, спазмолитическое действие на гладкомышечные клетки внутренних органов (бронхов, мочевыводящих путей, матки, ЖКТ).

Молсидомин также ингибирует раннюю фазу агрегации тромбоцитов вследствие уменьшения выделения (или синтеза) серотонина, тромбоксана и других факторов агрегации.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- купирование и профилактика приступов стабильной и нестабильной стенокардии, устранение коронарораспазма;
- гемодинамическая разгрузка сердца при острой сердечной недостаточности.

Нитраты можно применять также при гипертензии в малом круге кровообращения, печеночных и почечных коликах, проведении функциональных тестов по оценке состояния сердечно-сосудистой системы и легких.

Сублингвальные формы нитратов, сублингвальный аэрозоль изосорбида динитрата используют прежде всего для купирования приступов стенокардии. Препараты рекомендуют принимать в положении сидя, поскольку прием в вертикальном положении, особенно после прекращения быстрой ходьбы, может привести к выраженному снижению АД, а в положении лежа – к ослаблению эффекта. Если последовательный прием 3 таблеток нитроглицерина (или 3 доз аэрозоля изосорбида динитрата для сублингвального применения) в течение 15–20 мин. не купировал приступ, необходимо исключение инфаркта миокарда и проведение соответствующих неотложных мероприятий. Если нитраты принимать при температуре воздуха выше 24–26 °С, все фармакологические эффекты усиливаются. Для предупреждения приступа стенокардии нитроглицерин иногда принимают за 5–10 мин. до предполагаемой физической нагрузки.

Пролонгированные формы нитроглицерина, изосорбида динитрата внутрь и в виде трансдермальных лекарственных форм, изосорбида моонитрат и молсидомин назначают для предупреждения приступов стенокардии если приступы возникают чаще 3–4 раз в неделю (менее эффективны депо-формы нитроглицерина).

Нитраты и молсидомин применяют также при комплексной терапии хронической сердечной недостаточности, если ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов противопоказаны.

Несмотря на несомненную эффективность нитратов для профилактики и купирования приступов стенокардии, не доказано их благоприятное влияние на прогноз заболевания (развитие инфаркта миокарда, внезапной смерти, продолжительность жизни). Поэтому необходим более критический подход к назначению нитратов всем больным стенокардией напряжения, даже если положительный клинический эффект может быть получен приемом бета-адреноблокаторов. Сочетание нитратов и бета-адреноблокаторов обычно оправдано, поскольку помимо аддитивного эффекта, последние устраняют вызываемую нитратами рефлекторную тахикардию.

Основные дозы венозных вазодилататоров приведены в табл. 3.

Для гемодинамической разгрузки сердца при острой сердечной недостаточности используют нитраты и прежде всего нитроглицерин. При повышенных цифрах артериального давления на догоспитальном этапе при сердечной астме и начинающемся отеке легких, рекомендуется сублингвальный прием нитроглицерина. Его дают по 0,5 мг через 2 мин. 3–5 раз при постоянном контроле АД, не допуская снижения его более чем на 30 % от первоначального. Если АД быстро и значительно снижается, прием нитроглицерина следует прекратить. В условиях стационара нитроглицерин вводится внутривенно струйно. Вводится обычно 0,5–1,0 мл 1%-ного спиртового раствора нитроглицерина, растворенного в 20 мл изотонического раствора. При этом требуется тщательный контроль за АД, которое рекомендуется не снижать больше, чем на 30 % от исходного. Если отек легких не купируется и АД остается высоким,

введение нитроглицерина уже через 10–15 мин. можно повторить в той же дозе. Суммарная доза струйно введенного нитроглицерина не должна превышать 5 мл (50 мг). В дальнейшем, если отек легких еще сохраняется, а АД остается повышенным, можно перейти на внутривенное капельное введение нитроглицерина в дозе 6 мл 1%-ного спиртового раствора на 400 мл изотонического раствора со скоростью 8–10 капель в минуту.

Таблица 3

Режим дозирования венозных вазодилататоров

Международное непатентованное название	Путь введения	Разовая доза	Кратность назначения
Нитроглицерин	Сублингвально	0,3–0,6 мг	По необходимости
	Внутрь (таблетки-депо)	5–13 мг	1–3 раз в день
	Трансбуккально (депо)	1–2 мг	1–3 раз в день
	Мазь	0,5–5 см (3–30 мг)	1–3 раз в день
	Пластырь	25–50 мг	1 раз в день
	В/в (капельно)	50–100 мкг/мин.	
Изосорбида динитрат	Сублингвально (таблетки)	5–10 мг	По необходимости
	Внутрь	10–30 мг	3–4 раз в день
	Таблетки ретард 20 мг	20 мг	2–3 раза в день
	Таблетки ретард 40–60 мг	40–60 мг	2 раза в день
	Таблетки ретард 120 мг	120 мг	1 раз в день
	Сублингвальный аэрозоль	1,25–3,75 мг	По необходимости
	Мазь	100 мг	1 раз в день
	Накожный спрей	30–60 мг	1 раз в день
	В/в (капельно)	3–34 капли/мин. 0,01 % р-ра	
Изосорбида мононитрат	Внутрь	10–40 мг	2 раза в день
	Капсулы ретард	40–100 мг	1 раз в день
Пентаэритрита тетраитрат	Внутрь	60 мг	3 раза в день
	Таблетки ретард	90–180 мг	1–2 раза в день
Молсидомин	Внутрь	2–4 мг	2–3 раза в день

Ко всем лекарственным форм нитратов, особенно к пластырям, может развиваться полная обратная перекрестная толерантность, связанная, вероятно, с истощением сульфгидрильных групп эндогенных соединений гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. Так, уже после первой недели регулярного приема изосорбида динитрата в дозе 15 мг 4 раза в день антиангинальный эффект препарата существенно снижается. Скорость развития толерантности варьирует от нескольких дней до 2–4 месяцев и более. Длительная терапия нитратами приводит не только к значительному ослаблению антиангинального действия, но и к ее сокращению, причем перекрестная толерантность развивается к различным препаратам из класса нитратов. В наименьшей степени она проявляется при сублингвальном применении нитроглице-

рина, который сохраняет свою антиангинальную активность даже при практически полной толерантности к пероральным и трансдермальным формам нитратов.

Наиболее быстрое развитие толерантности отмечают у пациентов, получающих нитраты в виде пластырей, что обеспечивает постоянную высокую концентрацию в течение суток. Частое регулярное использование нитратов ускоряет развитие толерантности.

После отмены нитратов происходит достаточно быстрое восстановление антиангинальной эффективности препаратов. У разных людей скорость восстановления чувствительности к нитратам существенно различается. Для полного устранения толерантности к нитратам необходимо от суток до нескольких дней.

Для профилактики развития толерантности к нитратам целесообразно их прерывистое назначение с сохранением в сутках 8–12-часового промежутка, свободного от действия препаратов. Так, пациентам со стенокардией напряжения при возникновении приступов только в ранние утренние часы или при первом выходе на улицу следует назначать ретардные формы препаратов перед сном или пролонгированные нитраты сразу после утреннего пробуждения.

В случаях невозможности использования этой схемы (например, пациенты с IV функциональным классом стенокардии напряжения с ночными приступами стенокардии покоя, пациенты с значительным количеством безболевых эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, особенно в состоянии покоя, а также больные с клиническими проявлениями левожелудочковой недостаточности, которые нуждаются в приеме нитратов до полной ее ликвидации) – показана полная или частичная замена нитратов на молсидомин.

При развитии полной обратной перекрестной толерантности к нитратам или их плохой переносимости также можно назначать молсидомин, однако он может вызывать те же побочные эффекты, что и нитраты.

Побочное действие

Венозные вазодилататоры считаются наиболее безопасными антиангинальными препаратами из используемых в настоящее время.

Самый частый побочный эффект – головная боль, однако обычно после 3–5 дней постоянного приема нитратов этот побочный эффект исчезает. Выраженность головной боли прямо пропорциональна дозе нитратов. Если при приеме нитроглицерина для купирования приступа стенокардии развивается очень сильная головная боль, можно вместо него применять капли Вотчала, содержащие, кроме нитроглицерина (0,25 мг в 8 каплях), ментол, повышающий тонус вен головного мозга и ослабляющий побочный эффект нитроглицерина.

Снижение АД, более выраженное при приеме препаратов в положении стоя.

Рефлекторная тахикардия и усиление сократимости миокарда, что может при-

вести к повышению потребности миокарда в кислороде и уменьшению его поступления, и результате чего может развиваться приступ стенокардии.

Метгемоглобинемия и повышение внутриглазного давления, выявленные в экспериментальных исследованиях, клинического значения, по-видимому, не имеют, так как развиваются при введении более высоких доз.

В некоторых случаях у больных с тяжелыми заболеваниями легких нитраты могут вызвать гипоксемию вследствие расширения спазмированных сосудов малого круга кровообращения и перфузии невентилируемых участков лёгких.

Важный побочный эффект нитратов – синдром отмены. В литературе имеются сообщения о внезапном появлении приступов стенокардии и даже смерти пациентов через 1–2 дня после прекращения приема нитратов. Также описаны случаи ухудшения клинического течения стенокардии после внезапной отмены пролонгированных нитратов.

При назначении пластыря с нитроглицерином или мази возможно раздражение кожи.

У некоторых пациентов нитраты могут вызвать тошноту.

Противопоказания

Противопоказания для применения венозных вазодилататоров – выраженная артериальная гипотензия, повышенное внутричерепное давление, коллапс, шок, внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, черепно-мозговые травмы, выраженная анемия, токсический отек легких, закрытоугольная форма глаукомы, гиповолемия, состояния с наличием гемодинамически значимой обструкции в выходном тракте левого желудочка (например, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Атропин вызывает сухость во рту и существенно снижает всасывание нитроглицерина. Алкоголь, трициклические антидепрессанты, вазодилататоры других групп усиливают гипотензивное действие нитратов. Эффективность нитратов ослабляют гистамин, ацетилхолин, норадреналин.

При ИБС нитраты и молсидомин с успехом применяют в комплексной терапии с бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), так как при этом достигается устранение или уменьшение рефлекторной тахикардии, вызываемой венозными вазодилататорами, благодаря чему при назначении этих комбинаций отмечают потенцирование антиангинального действия. Однако применение таких комбинаций часто ограничено в связи с возможностью значительного снижения АД. Нецелесообразно сочетание препаратов нифедипина короткого действия с венозными вазодилататорами в связи с высокой вероятностью чрезмер-

ного снижения АД и суммации способности вызывать развитие рефлекторной тахикардии. Эту комбинацию, однако, можно назначить при сопутствующей выраженной брадикардии, когда противопоказано назначение бета-адреноблокаторов, верапамила и дилтиазема.

С03. МОЧЕГОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Историческая справка

Еще в XVI веке стало известно, что органические соединения ртути обладают мочегонными свойствами, но у больных как мочегонные препараты (диуретики) их стали применять с 1920 г. в Вене. У больных сифилисом ртутное соединение мербафен (Новасурол) увеличивал количество выделяемого мочи. Препарат оказался слабым противосифилитическим, но эффективным, хотя и токсичным, мочегонным средством у больных с отеками. Вскоре он был заменен на мерсалил (меркузал), который в настоящее время не применяется.

Следующий этап в создании диуретиков основывался на результатах наблюдения развития ацидоза у больных, получавших сульфаниламиды, что не характерно для современных сульфаниламидных средств. Как выяснилось, ацидоз был обусловлен ингибированием фермента карбоангидразы в почках. Дальнейшие исследования привели к созданию в 1951 г. мощного ингибитора карбоангидразы ацетазоламида. В 1957 г. в процессе исследования препаратов, химически близких к ацетазоламиду был получен хлортиазид, слабо ингибировавший карбоангидразу, поэтому его мочегонный эффект не мог быть объяснен этим свойством. Как ацетазоламид, так и тиазиды по структуре близки к сульфаниламидам. Модификация их структуры привела к созданию более эффективных диуретиков, таких как фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, а также калийсберегающих диуретиков, таких как триамтерен и амилорид, др.

Классификация мочегонных препаратов

АТС классификация

С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

С03 Мочегонные препараты

С03А Мочегонные препараты с умеренно выраженной активностью, группа тиазидов

С03АА Простые тиазидные диуретики

С03АА03 Гидрохлоротиазид

С03В Нетиазидные диуретики с умеренно выраженной активностью

С03ВА Сульфамиды, простые препараты

С03ВА03 Клопамид

С03ВА04 Хлорталидона

С03ВА11 Индапамид

С03ВХ Другие нетиазидные диуретики с умеренно выраженным эффектом

С03ВХ10 Растительные препараты с эффектом диуретиков**

С03С Высокоактивные диуретики

С03СА Простые препараты сульфамидов

С03СА01 Фуросемид

C03CA02 Буметанид
C03CA04 Торасемид
C03CC Производные арилоксиуксусной кислоты
C03CC01 Кислота этакриновая
C03D Калийсберегающие диуретики
C03DA Антагонисты альдостерона
C03DA01 Спиронолактон

Классификация в зависимости от места действия в нефроне

В клинической практике распространена классификация диуретиков *в зависимости от места их действия в нефроне*:

- на проксимальную часть извитого канальца:
 - ингибиторы карбоангидразы (ацеталозамид);
 - осмотические диуретики (маннит, мочевины).
- на восходящий отдел петли Генле – «петлевые» диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и др.);
- на дистальную часть извитого канальца – тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид и др.);
- в целом в области собирательных трубочек и дистальных канальцев (калийсберегающие диуретики);
- на клубочек (аминофилин, теобромин).

Классификация в зависимости от натрийуретического эффекта

Диуретики разделяют на группы также *в зависимости от натрийуретического эффекта*, выражаемого в процентах выделяемого натрия от общего количества натрия, профильтровавшегося в почечных клубочках:

- Сильнодействующие органические соединения ртути (мерсалил, в настоящее время не применяется в клинической практике):
 - производные сульфамонлантраниловой кислоты (фуросемид, буметанид);
 - производные феноксиуксусной кислоты (этакриновая кислота, индакринон).
- С умеренно выраженным натрийуретическим эффектом (вызывающие экскрецию 5–10 % натрия, профильтровавшегося):
 - производные бензотиадиазина (тиазиды и гидротиазиды);
 - гетероциклические соединения, похожие по механизму канальцевой действия с тиазидными диуретиками (хлорталидон, клопамид, индапамид).
- Слабодействующие (вызывающие экскрецию менее 5 % профильтровавшегося натрия):
 - калийсберегающие;
 - ингибиторы карбоангидразы;
 - осмотические диуретики.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические показатели диуретиков представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные фармакокинетические показатели диуретиков

Диуретик	Биодоступность (%)	T _{1/2} (ч.)	Основной путь элиминации
Тиазидные диуретики			
Гидрохлортиазид	60–80	10–12 (2,5)	Почки
Индапамид	90–100	15–25	Почки + печень (30 %)
Клопамид	?	4–6	Почки
Ксипамид	70–90	5–7 (14)	Почки + печень
Метолазон	50–60	8–14	Почки + печень
Хлорталидон	60–65	24–50	Почки + печень
Хлортиазид	33–65	15–27 (1,5)	Почки + печень
Петлевые диуретики			
Буметанид	60–90	0,3–1,5	Почки + печень
Пиретанид	80–90	0,6–1,5	Почки + печень
Торасемид	80–90	0,8–6,0	Почки + печень
Фуросемид	10–90	0,3–3,4	Почки + печень (40 %)
Этакриновая кислота	30–35	12	Почки + печень
Калийсберегающие диуретики			
Амилорид	50	6–9 (18–22)	Почки + печень (50 %)
Спиринолактон	60–90	14 (1,5)	Печень + почки (20 %)
Триамтерен	50	3–5	Почки + печень

Примечание:

T_{1/2} – период полужизни в плазме крови; в скобках – иные значения T_{1/2}, если они резко отличаются от приведенных.

Петлевые диуретики почти полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, хотя индивидуальные показатели абсорбции могут варьировать в широких пределах. Относительно быстро метаболизируются в печени.

Тиазиды и тиазидоподобные диуретики обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь. Благодаря достаточной липофильности и умеренно выраженной связи с белками хорошо проникают в органы и ткани. Гидрохлортиазид и хлорталидон мало метаболизируются в печени и почти полностью выводятся почками в неизменном виде. Индапамид подвергается в печени практически полной метаболизации и лишь небольшая часть активного лекарственного средства выводится почками.

Ингибиторы карбоангидразы практически полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта. В плазме крови в 95 % связываются с белком. Не метаболизируются в организме и полностью выводятся почками в неизменном виде.

Калийсберегающие диуретики имеют переменную всасываемость. Триамтерен в 56 % связывается с белками плазмы, относительно быстро метаболизируется ферментами печени, образуя активный метаболит 4-гидрокситриамтерена сульфат, который с помощью механизма активного транспорта секретруется в просвет проксимального отдела почечных канальцев. Амилорид слабо связывается с белками

плазмы, не метаболизируется в организме и выделяется в проксимальный отдел канальцев почек в неизменном виде.

Производные альдостерона медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта и уже при первом прохождении через печень подвергаются выраженной биотрансформации. При этом образуется несколько метаболитов, два из которых проявляют ту же фармакологическую активность, что и спиронолактон. Связь спиронолактона с белками плазмы превышает 90 %. Имеет короткий период полувыведения (1,6 ч.), однако период полувыведения его активного метаболита канренона достигает 10–16 ч., что продлевает биологический эффект спиронолактона.

Как печеночная, так и почечная недостаточность снижают клиренс диуретиков и могут повышать их токсичность.

Фармакодинамика

Фармакодинамическими эффектами диуретиков являются гипотензивный, антиангинальный, антиатерогенный, дегидратационный и другие.

Гипотензивный эффект диуретиков связывают с влиянием на один из патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии – задержку натрия в организме. Обсуждаются два возможных основных механизма гипотензивного действия: уменьшение содержания натрия и, следовательно, объема жидкости в организме и действие на сосуды независимо от натрийуреза. Таким образом, антигипертензивный эффект может быть обусловлен в начальный период уменьшением объема жидкости в организме (первые 3–4 недели лечения), а в последующий период (после 6–8-й недель) – длительно поддерживаемым снижением реакции сосудов на симпатическую нервную стимуляцию (периферическая вазодилатация), которая может носить компенсаторный характер в ответ на небольшое, но длительное уменьшение объема плазмы крови.

Снижение артериального давления достигается как за счет истощения запасов хлорида натрия, так и за счет сосудистых эффектов, не связанных с количеством натрийуреза.

Антиангинальный эффект диуретиков обусловлен снижением уровня внутриклеточного кальция, с сохранением содержания магния, уменьшением ригидности сосудистой стенки и содействии эффективной релаксации кардиомиоцитов в диастолу. При этом увеличивается синтез простациклинов, уменьшается агрегация тромбоцитов и выброс тромбоксана А₂, суммарно оказывает положительный гемодинамический эффект за счет уменьшения нагрузки на левый желудочек. Диуретики улучшают микроциркуляцию в почках, устраняют микроальбуминурию, которая является маркером генерализованного поражения сосудов и предиктором сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Антиатерогенный эффект диуретиков (индапамид) обусловлен снижением уровня атерогенного холестерина низкой плотности и триглицеридов, с одновременным увеличением концентрации липопротеидов высокой плотности.

Дегидратационный эффект диуретиков (маннит, мочеви́на) обусловлен повышением осмотического давления в канальцах и препятствованием реабсорбции воды. Они фильтруются почками без последующей канальцевой реабсорбции, что приводит к удержанию воды в канальцах и увеличению объема мочи. Одновременно значительно возрастает натрийурез без существенного увеличения калийуреза. Вызывают повышение объема циркулирующей жидкости (в связи с ростом осмотического давления в сосудистом русле), уменьшение внутричерепного и внутриглазного давления. Угнетение карбоангидразы приводит к понижению внутриглазного давления, торможению чрезмерных пароксизмальных разрядов нейронов и противоэпилептической активности.

Противоэпилептический эффект (ацетозоламид) обусловлен выборочным подавлением карбоангидразы (фермента, катализирующего обратную реакцию гидратации диоксида углерода и последующую диссоциацию угольной кислоты).

Кардиопротективный эффект

По данным исследования LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) на фоне длительного лечения индапамидом 1,5 мг/сут. наблюдалось достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка по сравнению с терапией эналаприлом (20 мг/сут.).

По данным большинства экспериментальных и клинических исследований диуретики не имеют существенной **нефропротективной** *действ*ия. Напротив, монотерапия ними может ускорять снижение функции почек, несмотря на наличие антигипертензивного эффекта. Однако по результатам досрочно остановленного исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) у пациентов пожилого возраста индапамид оказывал нефропротективное действие.

Диуретики оказывают **бронхолитический и спазмолитический эффекты** (аминофиллин и теобромин) за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов, периферических артерий, гладких мышц желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей. Они также повышают сократимость скелетных мышц (в т. ч. дыхательных).

Показания и принципы использования

Основными показаниями к клиническому использованию диуретиков являются:

- артериальная гипертензия (АГ): изолированная систолическая АГ у лиц пожилого возраста;

- отечный синдром, вызванный задержкой Na: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая почечная недостаточность (ХПН), нефротический синдром, отеки и асцит при циррозе печени;
- остеопороз, гиперкальциурия (тиазиды);
- открытоугольная глаукома, вторичная глаукома, предоперационное снижения внутриглазного давления (ингибиторы карбоангидразы);
- псевдогиперальдостеронизм – синдром Лиддла (калийсберегающие диуретики);
- первичный и вторичный гиперальдостеронизм (спиронолактон);
- гиперурикемия (спиронолактон).

Согласно рекомендациям Украинской Ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2008 г.) тиазиды и тиазидоподобные диуретики являются препаратами выбора в качестве монотерапии. Они в низких дозах оказывают достаточный антигипертензивный эффект у 25–68 % больных с мягкой и умеренной АГ. Выраженность эффекта в значительной степени зависит от пола, возраста и расы больных. Они более эффективны у женщин, чем мужчин, у лиц пожилого возраста, чем более молодых. Тиазидные и тиазидоподобные диуретины способны вызвать обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Они также достоверно уменьшают риск развития мозгового инсульта.

Тиазиды назначаются в малых дозах (например, гидрохлортиазид – 12,5 мг/сут. ежедневно, индапамид-ретард – 1,5 или 0,625 мг). Увеличение дозы повышает риск возникновения побочных эффектов. Для предупреждения потери калия рекомендуется комбинировать с калийсберегающими препаратами или с антагонистами альдостерона, если только диуретики назначаются в малых дозах или в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Петлевые диуретики применяются для лечения АГ при наличии почечной недостаточности, с повышением уровня креатинина крови до 220 мкмоль/л и выше, а также у больных ХСН, когда тиазиды не являются эффективными.

Согласно рекомендациям Украинской Ассоциации кардиологов по диагностике, лечению и профилактике ХСН у взрослых (2009 г.) диуретики необходимо комбинировать с ингибиторами АПФ. Пациенты с III-IV ФК по NYHA, как правило, требуют терапии петлевыми диуретиками. Гидрохлортиазид можно применять в комбинации с петлевыми диуретиками при рефрактерном отечном синдроме.

Различают активную и поддерживающую фазы терапии диуретиками. Активное лечение пациентов на ХСН при гиперволемии, как правило, начинают с умеренных доз петлевых диуретиков внутрь (фуросемид 20–40 мг, торасемид 5–10 мг), которые при необходимости постепенно увеличивают. Поддерживающая фаза терапии подразумевает регулярный прием диуретиков (при необходимости их комбинаций) в режиме, который обеспечивает поддержку еуволемического состояния (основной критерий – стабильный вес). В настоящее время в лечении ХСН предпочтение отдается

антагонистам альдостерона, поскольку они уменьшают риск госпитализации в связи с декомпенсацией кровообращения. Начальная доза спиронолактона составляет 25 мг, если в течение месяца уровень калия плазмы остается меньше 5,0 ммоль/л и не ухудшается функция почек, дозу препарата повышают до максимальных поддерживающих – 50 мг спиронолактона. В течение первых 3 месяцев приема антагонистов альдостерона уровень калия плазмы и креатинина контролируют ежемесячно, затем – 1 раз в 6 месяцев.

Суточные дозы и кратность приема диуретиков представлены в табл. 2.

Таблица 2

Суточные дозы и кратность приема диуретиков

Диуретик	Средние дозы (мг/сут.)	Кратность приема	Примечание
Тиазиды			
Гидрохлортиазид	12,5–50	1	Более эффективны для лечения АГ, чем петлевые ДУ за исключением больных с креатинином более 177 мкмоль/л
Тиазидоподобные диуретики			
Хлорталидон	12,5–25	1	
Индапамид-ретард	1,5	1	
Петлевые диуретики			
Торасемид	2,5–10	1–2	При лечении больных с ХПН и ХСН возможно использование больших доз
Фуросемид	20–80	1–2	
Калийсберегающие диуретики			
Амилорид	5–10	1–2	Не применять, если креатинин более 220 мкмоль/л
Триамтерен	50–100	1–2	
Антагонисты альдостерона			
Спиронолактон	25–50	2–3	Не применять, если креатинин более 220 мкмоль/л

Побочное действие

Большая часть тяжелых побочных эффектов диуретиков связана с изменениями электролитного и водного баланса, смещением рН мочи в щелочную сторону и развитием метаболического ацидоза. К таким побочным эффектам относятся:

Электролитные:

- Истощение запасов внеклеточной жидкости.
- Артериальная гипотензия.
- Гипокалиемия (тиазиды), гиперкалиемия (антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики).
- Гипонатриемия.
- Гипохлоремия.
- Метаболический алкалоз.
- Гипомагниемия, гипокальциемию.
- Гиперурикемия.

Нарушения центральной нервной системы (ЦНС):

- Головокружение.
- Головная боль.
- Слабость.
- Парестезии.

Желудочно-кишечные:

- Анорексия.
- Тошнота.
- Рвота, колика.
- Диарея.
- Запор.
- Холецистит.
- Панкреатит.

Сексуальные:

- Импотенция.
- Снижение либидо.

Гематологические (дискразии крови):

- Тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- Тромбоцитопеническая пурпура.

Дерматологические:

- Кожная сыпь.
- Фотосенсибилизация.

Другие:

- Гипергликемия.
- Повышение в крови уровня общего холестерина.
- Повышение уровня триглицеридов.
- Повышение уровня липопротеидов низкой плотности.

Противопоказания

Гипокалиемиия, подагра, бессимптомная гиперурикемия, декомпенсированный цирроз печени, непереносимость сульфаниламидных производных (сахароснижающих и антибактериальных препаратов), тяжелая дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность. В высоких дозах тиазидные диуретики противопоказаны при сахарном диабете, особенно I типа. С большой осторожностью следует назначать диуретики больным с желудочковыми аритмиями или тем, которые принимают сердечные гликозиды или соли лития.

Взаимодействие диуретиков с другими лекарственными средствами

Петлевые диуретики способны вступать в фармакодинамические и фармако-

кинетические взаимодействия со многими препаратами.

Они усиливают действие антикоагулянтов, гипотензивных средств, недеполяризующих миорелаксантов; повышают риск развития побочных эффектов аминокликозидов, сердечных гликозидов и диуретиков, выводящих калий и ГКС; повышают концентрацию пропранолола и лития в плазме крови; снижают эффекты пероральных гиполипидемических средств. Действие диуретиков может снижаться при одновременном применении с индометацином и другими нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают эффект противоподагрических средств, препаратов сульфонилмочевины, инсулина. Они могут усиливать действие анестетиков, диазоксид, сердечных гликозидов, препаратов лития и петлевых диуретиков. Такие лекарственные средства, как НПВС и холестирамин, снижают эффективность терапии диуретиками, а амфотерицин В и кортикостероиды могут усиливать гипокалиемический эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Ингибиторы карбоангидразы вступают во взаимодействие с препаратами лития, что приводит к снижению эффекта диуретиков.

Спиронолактон может повышать концентрацию дигоксина в плазме крови и увеличивать риск развития его побочных эффектов, включая аритмии. Сочетанное применение лекарственных средств с ингибиторами АПФ, индометацином и другими калийсберегающими диуретиками может привести к развитию гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности). НПВС, снижая клубочковую фильтрацию и диурез, ослабляют мочегонное действие спиронолактона.

С07. БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНорецепторов

Историческая справка

Бета-адреноблокаторы (БАБ) используются в клинической практике с начала 60-х годов. Теоретической основой их разработки стала гипотеза, согласно которой эффекты катехоламинов опосредованы взаимодействием с альфа- и бета-адренорецепторами (Р. Алквиста, 1948). Первым синтезированным БАБ, нашедшим практическое применение, стал пропранолол (Д. Блэк, Дж. Стефенсон, 1962). В 1964 г. опубликованы первые сообщения о применении пропранолола при лечении стенокардии напряжения и артериальной гипертензии (АГ). Руководитель работ, приведших к созданию в 60-х годах первых БАБ, Д. Блэк в 1988 г. удостоен Нобелевской премии в области медицины.

На сегодня БАБ насчитывают более 800 препаратов.

Классификации блокаторов бета-адренорецепторов

АТС классификация

С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

С01 Кардиологические препараты

С07 Блокаторы БАБ

С07А Блокаторы бета-адренорецепторов

С07АА Неселективные блокаторы бета-адренорецепторов

С07АА02 Окспренолол

С07АА03 Пиндолол

С07АА05 Пропранолол

С07АА07 Соталол

С07АА08 Метипранолол

С07АА12 Надолол

С07АВ Селективные блокаторы бета-адренорецепторов

С07АВ02 Метопролол

С07АВ03 Атенолол

С07АВ07 Бисопролол

С07АВ12 Небиволол

С07АВ13 Талинолол

С07АГ Сочетанные блокаторы альфа- и бета-адренорецепторов

С07АГ02 Карведилол

Классификация в зависимости от селективности и наличия/отсутствия вазодилатирующих свойств

В клинической практике БАБ разделены на группы в зависимости от селективности и наличия/отсутствия вазодилатирующих свойств:

– Без вазодилатирующих свойств:

▫ неселективные: пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.;

- бета-1-селективные: атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.
- С вазодилатирующими свойствами:
 - неселективные: карведилол, лабетолол, пиндолол, буциндолол и др.;
 - бета-1-селективные: небиволол, целипролол и др.

Фармакокинетика

БАБ принимаются перорально или вводятся парентерально (метопролол, пропранолол, эсмолол). Большинство БАБ при приеме внутрь быстро и хорошо (70–90 %) всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Основные фармакокинетические показатели БАБ приведены в табл. 1.

Таблица 1

Основные фармакокинетические показатели БАБ

Препарат	Липофильность	Биодоступность	Период полужизни (часы)	Выведение (%)	
				печенью	почками
Атенолол	–1	40–60	6–9	10	90
Ацебутолол	+2	20–60	3–4	60	40
Бетаксолол	+3	80–90	14–22	85	15
Бисопролол	+2	85–90	10–12	50	50
Карведилол	+3	22–24	6–7	100	0
Лабетолол	+3	60	3–6	100	0
Метопролол	+3	50	3–4	100	0
Надолол	–1	30	14–24	0	100
Небиволол	+2	12–96	10–44	60	40
Оксспренолол	+3	30–60	2–3	100	0
Пиндолол	+2	90–95	3–4	60	40
Пропранолол	+3	30	2–5	100	0
Соталол	–1	90–100	7–18	10	90
Тимолол	+3	70	4–5	80	20
Целипролол	+1	30–70	5–6	40	60

Фармакокинетические особенности БАБ зависят также от их способности растворяться в жирах или воде.

Липофильные БАБ (бетаксолол, метопролол, пропранолол и др.) быстро и почти полностью (более 90 %) всасываются в ЖКТ. Обычно они метаболизируются в печени (80–100 %). Основной путь элиминации липофильных БАБ следует учитывать при их назначении больным с нарушенной функцией печени. Так, разовые дозы или кратность приема липофильных БАБ необходимо уменьшать у больных пожилого возраста, с циррозом печени или сердечной недостаточностью, а также при совместном применении с лекарственными препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени (например, с циметидином или хлорпромазином).

Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол и др.) имеют больший $T_{1/2}$, чем липофильные, не полностью (30–70 %) и неравномерно всасываются в ЖКТ. Обычно они в незначительной степени (0–20 %) метаболизируются в печени. Как правило, гидрофильные БАБ выводятся почками с мочой в неизменном виде (40–70 %), либо в

виде метаболитов. При их дозировании следует принимать во внимание функцию почек. У больных с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (менее 30–50 мл/мин.) суточную дозу гидрофильных препаратов необходимо уменьшать. С другой стороны, фармакокинетика гидрофильных БАБ (в отличие от липофильных препаратов) не изменяется у злостных курильщиков и при совместном применении с барбитуратами, фенитоином и рифампицином. Гидрофильные БАБ проникают через гематоэнцефалический барьер хуже, чем липофильные. Поэтому иногда считают, что они реже вызывают побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (общая слабость, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, депрессия и т. д.).

Некоторые БАБ растворяются как в жирах, так и в воде. Жиро-водорастворимые (амфотильные) БАБ (биспролол) имеют два основных пути элиминации из организма – печеночный метаболизм и почечная экскреция. От 40 до 60 % дозы амфотильного препарата, всосавшегося в ЖКТ и метаболизируется в печени, другая часть выводится почками в неизмененном виде.

Большинство БАБ хорошо связываются с белками плазмы (80–95 %).

Фармакодинамика

БАБ, блокируя бета-адренорецепторы (75 % бета-1 и 25 % бета-2-адренорецепторов), уменьшают стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, в результате чего снижают внутриклеточное поступление Ca^{2+} и оказывают отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежается ЧСС, подавляется проводимость и возбудимость, снижается сократимость миокарда). При приеме БАБ общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) в первые 24 ч. увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета-2-адренорецепторов сосудов скелетных мышц), но через 1–3 суток возвращается к прежнему уровню и снижается в последующем только при длительном назначении.

Гипотензивный эффект БАБ связан с уменьшением минутного объема крови (МОК), симпатической стимуляцией периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и влиянием на ЦНС. Он достигает максимума к концу 2–3-й недели. Исключение составляет эсмолол (бета-1-селективный блокатор ультракороткого действия), который используется при лечении гипертензивных кризов и острых коронарных синдромов.

Длительный прием БАБ уменьшает гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), тормозит свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов. Особый спектр активности имеет небиволол, который вместе с высокоизбирательной блокадой бета-1-адренорецепторов (сродство к ним в 293 раза выше, чем к бета-2-адрено-

рецепторам), модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора – оксида азота (NO).

Антиангинальное действие БАБ обусловлено снижением потребности миокарда в кислороде (за счет отрицательного хроно- и инотропного эффекта). Уменьшение ЧСС ведет к удлинению диастолы и улучшению перфузии миокарда, при этом, за счет повышения конечного диастолического давления ЛЖ и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышаться потребность миокарда в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Согласно классификации антиаритмических средств, БАБ относят к препаратам II класса. Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением АВ-проведения. Угнетение проведения импульсов отмечается преимущественно в anterogradном и, в меньшей степени, в retrogradном направлениях через АВ-узел и по дополнительным путям. Уменьшение выраженности ишемии миокарда за счет снижения потребности миокарда в кислороде и постинфарктная летальность может также уменьшаться благодаря антиаритмическому действию БАБ.

Бронхообструктивный эффект неселективных БАБ обусловлен блокадой бета-2-адренорецепторов бронхов. Обычно БАБ мало влияют на функцию легких, но у больных бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) могут приводить к угрожающему для жизни бронхоспазму. Кардиоселективные БАБ или бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью реже вызывают такие осложнения, но их, тем не менее, также следует использовать с осторожностью у пациентов с предрасположенностью к бронхоспазму.

Метаболические эффекты БАБ опосредованы в основном блокадой бета-2-адренорецепторов. Эти препараты влияют на метаболизм углеводов и жиров. Блокируя бета-2-адренорецепторы бета-клеток поджелудочной железы, они уменьшают секрецию инсулина и повышают базальный уровень глюкозы. У лиц без нарушений углеводного обмена эти изменения не вызывают клинических последствий. Однако при сахарном диабете БАБ могут маскировать симптомы гипогликемии и приводить к развитию серьезных осложнений. Атерогенное влияние БАБ проявляется увеличением уровня триглицеридов и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности. Эти эффекты обусловлены ингибированием двух важных ферментов метаболизма липопротеидов: липопротеинлипазы и лецитин-холестерин ацилтрансферазы.

Способность БАБ предупреждать развитие головной боли сосудистого генеза обусловлена уменьшением степени расширения церебральных артерий вследствие бета-адреноблокады сосудистых рецепторов; угнетением, вызванным катехолами-

нами, агрегации тромбоцитов и липолиза, снижением адгезивных тромбоцитов, предотвращением активации факторов свертывания крови при высвобождении адреналина, стимуляцией поступления кислорода в ткани и уменьшением секреции ренина.

Уменьшение тремора при применении БАБ обусловлено преимущественно блокадой периферических бета-2-адренорецепторов.

Они усиливают сокращения матки (спонтанные и вызванные лекарственными средствами, стимулирующими миометрий).

В больших дозах БАБ вызывают седативный эффект.

Имеющиеся фармакодинамические особенности селективных и неселективных, с вазодилатирующим эффектом и без него, липофильных и гидрофильных БАБ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика фармакодинамических эффектов БАБ

Препарат	Бета-1-селективность	ВСА	Альфа-блокада	Длительное воздействие	Другие свойства
Атенолол	+2	0	0	Да	
Ацебутолол	+1 (β_1)	+1	0	Нет	
Бетаксолол	+2	0	0	Да (более 24 ч.)	
Бисопролол	+3	0	0	Да	
Карведилол	+1	0	+1(α_1)	Нет	Вазодилатация
Лабетолол	0	+1(β_2)	+2 (α_1)	Нет	Вазодилатация
Метопролол	+2	0	0	Нет	
Надолол	0	0	0	Да	
Небиволол	+4	0	0	Да	Вазодилатация
Оксспренолол	0	+2 ($\beta_1 = \beta_2$)	0	Нет	
Пропранолол	0	0	0	Нет	Препарат-прототип
Соталол	0	0	0	Да	Антиаритмическое
Тимолол	0	0	0	Нет	
Целипролол	+1	+2 (β_2)	+1	Нет	Вазодилатация
Эсмолол	+2	0	0	Короткое действие	

Кардиоселективность. БАБ, избирательно блокирующие бета-1-адренорецепторы, локализованные преимущественно в сердце (кардиомиоциты, клетки проводящей системы), называют кардиоселективными (небиволол, метопролол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, талинолол, ацебутолол, целипролол). Они также влияют на бета-1-адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почек и жировой ткани тогда, как неселективные БАБ (пропранолол, пиндолол, надолол, тимолол, окспренолол, соталол) действуют одновременно на бета-1 и бета-2-адренорецепторы бронхов, периферических сосудов, поджелудочной железы, печени, скелетных мышц.

Кардиоселективность не является абсолютной: в больших дозах или при длительном применении «селективные» БАБ блокируют и бета-2-адренорецепторы. Наибольшую кардиоселективность имеют небиволол и бисопролол. Селективность действия значительно расширяет возможности применения БАБ при сопутствующих

заболеваниях и снижает риск появления некоторых побочных эффектов (в т. ч. бронхообструктивных). Кардиоселективные БАБ более эффективны в профилактике сердечнососудистых осложнений при АГ и ИБС, чем неселективные.

Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА). Одни БАБ (пропранолол, тимолол, атенолол, метопролол, надолол и др.), взаимодействуя с бета-адренорецепторами, лишь препятствуют действию на них медиатора (норадреналина). Другие, кроме этого, дополнительно стимулируют рецепторы и имитируют эффект медиатора. ВСА обладают пиндолол, окспренолол, алпренолол, целипролол, в меньшей степени – ацебутолол и талинолол. БАБ, обладающие симпатомиметической активностью, действуют мягче, в меньшей степени снижают сократимость миокарда, значительно меньше влияют на ЧСС, дают меньше осложнений (бронхоспазм, нарушения микроциркуляции, брадикардия, снижение сократимости миокарда) и лучше переносятся больными (особенно в пожилом возрасте).

Периферическое вазодилатирующее действие. Выделяют БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами, приводящими к снижению ОПСС и АД: лабеталол, карведилол, небиволол, целипролол, пиндолол. Вызванное БАБ расширение сосудов может быть обусловлено тремя различными механизмами: оно может быть связано с наличием альфа-1-адреноблокирующей активности (лабеталол, карведилол); сосудорасширяющие свойства небиволола обусловлены способностью образовывать NO; у пиндолола отмечена выраженная ВСА в отношении бета-2-адренорецепторов сосудов.

Мембраностабилизирующие свойства. Мембраностабилизирующей активностью обладают пропранолол, ацебутолол, в слабой степени – надолол, алпренолол, окспренолол, пиндолол, метопролол, бетаксолол, талинолол. Другие БАБ, например атенолол, проявляют незначительную мембраностабилизирующую активность, если она имеется. Это действие заключается в уменьшении проницаемости мембран для ионов Na^+ и K^+ и не связана с блокированием бета-адренорецепторов. Некоторые БАБ блокируют калиевые (имеют свойства противоаритмических препаратов III класса) и натриевые (свойства препаратов I класса) каналы кардиомиоцитов. Мембраностабилизирующая активность БАБ проявляется только при высоких (намного выше терапевтических) дозах.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- ИБС: стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда;
- АГ, гипертензивный криз;
- ХСН (в комбинации с диуретиками, ингибиторами АПФ и сердечными гликозидами);

- нарушения ритма – синусовая тахикардия, желудочковая и суправентрикулярная аритмии (в т. ч. наджелудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана), врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- эндокринные заболевания: тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз;
- заболевания ЦНС: абстинентный синдром, мигрень, тремор (эссенциальный, старческий), состояние тревоги;
- заболевания глаз: глаукома;
- заболевания печени: портальная гипертензия, желудочно-кишечные кровотечения;
- акушерство: усиление родовой деятельности.

В наибольшей степени БАБ используются в кардиологии. Широкомасштабные клинические исследования показали их положительное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями. БАБ, особенно бета-1-селективные, имеют достаточно высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость при длительном применении в средних терапевтических дозах.

В 2007 г. мир пережил атаку на БАБ, когда появились сообщения, что имеющиеся доказательства не позволяют поддержать их как лекарственные средства первой линии терапии ИБС и АГ. По полученным данным БАБ имели слабое влияние на снижение частоты инсульта и не влияли на частоту коронарной болезни сердца, уступая по эффективности антагонистам кальция (АК), ингибиторам РАС и тиазидным диуретикам. Однако БАБ включены в Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейских союзов гипертензии (ESH) и кардиологии (ESC), в частности пересмотра 2008 г.

Препаратами с доказанной эффективностью, рекомендуемые в первую очередь, являются бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат в ретардной форме CR/XL.

Для длительной терапии АГ рекомендуют использовать средние дозы БАБ (табл. 3) без ВСА, отдавая предпочтение препаратам, эффективным при приеме один раз или дважды в сутки. Приоритет принадлежит селективным БАБ с липофильными свойствами.

Таблица 3

Суточные дозы и кратность приема БАБ

Международное название	Средние дозы (мг/сутки)	Кратность приема
Атенолол	25–100	1–2
Ацебутолол	200–800	1–2
Бетаксолол	10–20	1
Бисопролол	2,5–10	1
Карведилол	25–75	2

Лабетолол	200–800	2–3
Метопролол*	50–200	2–3
Надолол	40–160	1
Небиволол	2,5–5	1
Оксспренолол	60–200	2–3
Пиндолол	10–40	2–3
Пропранолол*	60–160	2–3
Соталол	80–160	1–2
Целипролол	200–500	1–2

Примечание:

* – Существуют ретардные формы метопролола и пропранолола с возможностью приема один раз в сутки.

При монотерапии БАБ позволяют значительно снизить АД (на 50–70 %) у больных с АГ. Если в течение 2–4 недель АД не снижается до желаемого уровня, нужно не повышать дозу БАБ, а добавить тиазидный диуретик (гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидона), дигидропиридиновый АК (амлодипин, нифедипин, фелодипин) или другой гипотензивный препарат.

После острого инфаркта миокарда (ИМ) длительная терапия БАБ уменьшает риск повторного ИМ, внезапной и общей смерти. Преимущество отдают бета-1-селективным липофильным БАБ, которые характеризуются лучшей переносимостью, меньшей частотой возникновения побочных эффектов и достоверно улучшают прогноз.

БАБ должны назначаться всем пациентам с ХСН, если нет противопоказаний. По снижению риска смерти у декомпенсированных пациентов они превосходят ингибиторы АПФ. Ранее БАБ назначались в дополнение к ингибиторам АПФ стабилизированным пациентам. Согласно последним исследованиям, терапия ХСН может начинаться БАБ с последующим присоединением ингибиторов АПФ. Терапию начинают с минимальной дозы БАБ с последующим удвоением (титрованием) каждые 2–4 недели до достижения максимально клинически переносимой, с учетом целевой (табл. 4). В случае побочных эффектов БАБ (гипотензия, признаки задержки жидкости), связанных с предыдущей дозой, необходимо отложить любое запланированное повышение дозы, пока побочные эффекты не будут устранены (путем, соответственно, уменьшения дозы ингибитора АПФ или увеличения дозы диуретика).

Таблица 4

**Схема титрования суточных доз БАБ при ХСН
с систолической дисфункцией левого желудочка**

Препарат	Начальная доза, мг	Неделя терапии								Целевая суточная доза
		1–2	3–4	5–6	7–8	9–10	11–12	13–14	15–16	
Метопролол	6,25	6,25×2 раза	12,5× 2 раза	25×2 раза	50×2 раза	50×3 раза				150 мг
Метопролол CR/XL	12,5	12,5– 25×1 раз	50×1 раз	100×1 раз	200×1 раз					200 мг

Бисопролол	1,25	1,25×1 раз	2,5×1 раз	3,75× 1 раз	5×1 раз	5×1 раз	7,5×1 раз	7,5×1 раз	10×1 раз	10 мг
Карведилол	3,125	3,125× 2 раза	6,25× 2 раза	12,5× 2 раза	25×2 раза					50 мг

Побочные действия

БАБ вызывают разнообразные побочные эффекты, что объясняется присутствием бета-адренорецепторов во всех органах и тканях организма.

Наиболее важные побочные эффекты БАБ:

- выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин.);
- синдром слабости синусового узла;
- АВ-блокада II-III степени;
- хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.);
- обострение бронхиальной астмы или ХОЗЛ;
- развитие гипогликемии, особенно у больных сахарным диабетом лабильного течения, при одновременном назначении с инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами;
- нарушение липидного обмена: повышение концентрации триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности;
- нарушение половой функции у мужчин (частота 11–28 % при длительном применении неселективного БАБ пропранолола);
- обострения тяжелой перемежающейся хромоты (наличие болей в покое), синдрома Рейно и в единичных случаях – спонтанной (вазоспастической) стенокардии;
- неблагоприятные эффекты на ЦНС у лиц пожилого возраста – сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации, психическая депрессия;
- синдром отмены.

Синдром отмены заслуживает особого внимания. Он возникает при длительном приеме БАБ, но иногда достаточно и нескольких дней терапии. Его возникновение связывают с увеличением плотности бета-адренорецепторов (феномен апрегуляции) и, в меньшей степени, со способностью влиять на обмен тиреоидных гормонов с накоплением T_3 в плазме. Как результат, реактивность сердца на стимулы симпатoadrenalной системы повышается. Основными клиническими проявлениями синдрома отмены являются: беспокойство, дрожь в теле, внезапное повышение АД, увеличение ЧСС и приступов стенокардии, отрицательная динамика ЭКГ. Наиболее тяжелые последствия синдрома отмены – ИМ и внезапная смерть. Для его предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10–14 дней.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания:

- выраженная синусовая брадикардия (ЧСС в покое менее 50 уд./мин.);
- синдром слабости синусового узла;
- АВ-блокада II-III степени (кроме больных с искусственным водителем ритма сердца);
- кардиогенный шок;
- декомпенсация хронической сердечной недостаточности, отек легких;
- артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 110 мм рт. ст.);
- бронхиальная астма, ХОЗЛ.

Относительные противопоказания:

- нарушения периферического кровообращения (облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, синдром Рейно);
- сахарный диабет.

Во всех этих случаях – предпочтение высокоселективным БАБ. С осторожностью применяют БАБ при депрессивных состояниях и феохромоцитоме.

Взаимодействие БАБ с другими лекарственными средствами

БАБ совместимы с большинством препаратов, используемых в кардиологической практике. Они потенцируют действие других гипотензивных средств, хорошо сочетаясь с диуретиками (продлевается срок действия последних за счет подавления активности ренина), ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II. У больных со стенокардией напряжения рациональной является комбинация БАБ с нитратами (при этом брадикардия, к которой приводят БАБ, нивелируется тахикардией, вызываемой нитратами).

Совместное применение БАБ с антиаритмическими препаратами сопровождается увеличением гипотензивного эффекта, брадикардии, блокад проведения.

В малых дозах БАБ можно сочетать с АК группы нифедипина. Нежелательно и опасно их комбинировать с АК группы верапамила и дилтиазема из-за взаимного усиления побочных эффектов (возможно развитие брадикардии, артериальной гипотензии, сердечной недостаточности).

Нежелательно сочетать БАБ с симпатолитиками (резерпин и препараты с его содержанием), поскольку при этом резко ослабляется симпатическое влияние на миокард, с м-холиномиметиками (ацеклидин, пилокарпин), антихолинэстеразными средствами (прозерин), сердечными гликозидами (опасность развития брадиаритмий, АВ-блокад, асистолии), трициклическими антидепрессантами (имипрамин и др.) из-за высокой вероятности негативных сердечнососудистых эффектов, вплоть до остановки сердца.

БАБ снижают эффект бета-адреномиметиков, антигистаминных средств и глюкокортикоидов. Не следует комбинировать БАБ с теofilлином (происходит замедление его биотрансформации в печени и кумуляция). При назначении БАБ на фоне приема инсулина или пероральных гипогликемических средств необходимы особая осторожность и контроль гликемии.

Гипотензивный эффект БАБ снижается на фоне приема НПВП, особенно индометацина (вероятно, за счет подавления синтеза простациклина в сосудах и/или вследствие задержки натрия и жидкости).

C08. АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Историческая справка

Антагонисты кальция (АК) используются в терапевтической практике почти полвека и прежде предназначались для лечения стенокардии. Первым был синтезирован верапамил в 1962 г. (Германия), вторым – нифедипин в 1966 г. О дилтиаземе первое упоминание в англоязычной литературе датируется 1971 г. (Япония).

Классификации антагонистов кальция

АТС классификация

С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

C08 Антагонисты кальция

C08C Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды

C08CA Производные дигидропиридина

C08CA01 Амлодипин

C08CA05 Нифедипин

C08CA06 Нимодипин

C08CA08 Нитрендипин

C08CA09 Лацидипин

C08CA14 Риодипин

C08D Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сердце

C08D Производные фенилалкиламинов

C08DA01 Верапамил

C08DB Производные бензотиазепина

C08DB01 Дилтиазем

C08E Неселективные антагонисты кальция

C08EA Производные фенилалкиламинов

C08EA01 Фендилин

Именно классификация АТС, построенная на основании химической структуры АК, получила наибольшее распространение в клинической практике.

Классификация Singh

Избирательность действия АК на сердце и периферические сосуды легла в основу классификации Singh:

- «кардиоселективные» (cardioselective) или «брадикардитические» (heart rate-lowering) АК (производные верапамила и дилтиазема), которые имеют негативное ино-, хроно- и дромотропное действие и могут снижать сократительную способность миокарда, уменьшать ЧСС и замедлять предсердно-желудочковую проводимость;
- «вазоселективные» (vasoselecting) или «вазодилатирующие» (vasodilating) АК

(производные нифедипина) – не имеют клинически значимого действия на функцию синусового узла и предсердно-желудочковую проводимость.

Классификация по поколениям

В зависимости от фармакокинетических характеристик и тканевой специфичности выделяют *три поколения АК* (табл. 1).

Таблица 1

Классификация антагонистов кальция по поколениям (Т. Тоюо-Ока и Nayler, 1996)

Химическая группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридина артерии > сердце	Нифедипин	Нифедипин SR/XL/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Фелодипин Никардипин Исрадипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин S-амлодипин Лерканидипин Лацидипин
Бензотиазепина артерии = сердце	Дилтиазем	Дилтиазем SR		
Фенилалкиламины артерии < сердце	Верапамил	Верапамил SR		

Классификация по длительности действия

По длительности действия АК разделяют на *четыре группы*:

- короткого действия (6–8 ч.) – необходимо принимать 3–4 раза в сутки (верапамил, дилтиазем, нифедипин, никардипин и др.);
- со средней продолжительностью действия (8–18 ч.) – необходимо принимать 2 раза в сутки (исрадипин, фелодипин и др.);
- длительного действия – необходимо принимать 1 раз в сутки (ретардные формы верапамила, дилтиазема, исрадипина, нифедипина и фелодипина);
- сверхдлительного действия с эффектом 24–36 ч. (амлодипин).

Фармакокинетика

Общим свойством АК является липофильность и, соответственно, хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (90–100 %). Единственный путь элиминации из организма – метаболизм в печени, где они превращаются до неактивных метаболитов, а затем выводятся через почки и ЖКТ. В крови АК на 85–99 % связаны с альбуминами. Этими фармакокинетическими свойствами объясняется замедление с возрастом человека выведение АК из организма, поэтому у лиц старше 60 лет их разовую дозу или кратность приема рекомендуется уменьшать.

Биодоступность и период полужизни АК в плазме крови представлены в табл. 2.

Фармакодинамика

Основным фармакологическим действием АК является способность блокировать транспорт ионов кальция внутрь клетки через потенциалзависимые «медленные» L-

кальциевые каналы и сдерживать их вход в клетку в фазу деполяризации кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Ионы кальция способствуют взаимодействию электрических и механических процессов в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов, проникновение которых в клетку через «медленные» L-каналы сти-

Таблица 2

Основные фармакокинетические показатели АК

Препарат	Биодоступность (%)	Период полужизни в плазме крови (ч.)	Время достижения максимальной концентрации в плазме (ч.)	Объем распределения (л/кг веса тела)
Амлодипин	60–80	35–52	6–12	21
Верапамил	10–30	4–10*	1–2	1,6–6,8
Дилтиазем	30–40	2–7*	1–2	5,3
Исрадипин	17–33	7–8*	1,6	4
Лацидипин	3–52	7–8	1	–
Никардипин	7–30	4–5	0,5–1	–
Нисолдипин	4–8	8–12*	1–2	2,7–5,9
Нитрендипин	15–30	8–18	2	13,4
Нифедипин	23–30**	2–11*	0,6–1,4	0,5
Фелодипин	12–16	3–14(10–36)***	1,5 (2–8)***	6–18

Примечания:

* – Периоды полужизни ретардных форм длительнее, чем обычных.

** – Биодоступность нифедипина-XL выше обычной формы и составляет 55–58 %.

*** – Фармакокинетические параметры ретардной формы фелодипина, который и используется в кардиологической практике.

мулирует высвобождение из депо собственного внутриклеточного кальция, необходимого для сокращения миофибрилл.

Главным фармакологическим свойством АК является системная вазодилатация. Расслабляя гладкую мускулатуру сосудов, они снижают АД и ОПСС. «Кардиоселективные» АК также снижают сократительную способность миокарда, уменьшают ЧСС, подавляют автоматизм синусового узла и замедляют АВ-проведение, что не свойственно «вазоселективным». В результате торможения медленного деполяризующего потока кальция в клетки возбудимых тканей, АК подавляют формирование потенциала действия и разъединяют процесс «возбуждение-сокращение», что лежит в основе их антиаритмического действия.

Основными фармакодинамическими действиями АК являются гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое.

Гипотензивное действие АК обусловлено вазодилатацией на уровне резистивных сосудов (артериол). В терапевтических дозах они не влияют на венозное русло, поэтому при их применении редко возникает ортостатическая гипотензия. Сосудорасширяющее действие наиболее выражено у «вазоселективных» АК (производные дигидропиридина). Препараты I и II поколения этой группы в результате уменьшения ОПСС и снижения АД способствуют рефлекторной активации симпатoadренальной

системы и возникновению тахикардии. В гипотензивном действии «кардиоселективных» АК (производные верапамила и дилтиазема) основную роль играет уменьшение сердечного выброса за счет негативных ино- и хронотропных эффектов.

Антиангинальное действие АК реализуется за счет снижения ОПСС, уменьшения нагрузки на левый желудочек (постнагрузки), дилатации коронарных сосудов. В результате уменьшается потребность миокарда в кислороде и увеличивается его оксигенация. Верапамил и дилтиазем, кроме того, уменьшают ЧСС, что ведет к еще большему снижению потребности миокарда в кислороде.

Антиаритмическое действие имеют препараты группы верапамила и дилтиазема, которые также относятся к антиаритмическим препаратам IV класса. Благодаря способности угнетения автоматизма синусового узла и замедления АВ-проводимости они применяются при лечении наджелудочковых тахикардий.

Плейотропные эффекты АК имеют решающее значение в выборе терапевтической тактики.

Антиатерогенные свойства АК со способностью замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса доказаны в экспериментальных и клинических исследованиях (INSIGHT, VHAS, ELSA, PREVENT) и учтены в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 г. Наличие у пациента атеросклероза сонных артерий, по данным ультразвукового исследования, склоняет выбор препарата для начала лечения АГ в пользу АК.

АК вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных АГ, имеют кардиопротективное и ренопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов. По результатам 4 больших метаанализов они стоят на втором месте после ингибиторов АПФ. Кардиопротективное действие наиболее выражено у верапамила и дилтиазема.

Нефропротективное действие АК обусловлено стабильным антигипертензивным эффектом, уменьшением клубочковой гипертензии, угнетением пролиферативных процессов, а также уменьшением протеинурии.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Показания к применению АК:

– Артериальная гипертензия:

- АГ (моно- и комбинированная терапия).
- Изолированная систолическая АГ у лиц пожилого возраста.
- АГ с сопутствующими состояниями (сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевания почек, подагра, дислипотеидемия, язвенная болезнь желудка).

– Ишемическая болезнь сердца:

- Вазоспастическая стенокардия (вариантная форма, стенокардия Принцметала).

- Стабильная стенокардия напряжения.
- Стабильная стенокардия напряжения в сочетании с наджелудочковыми тахикардиями.
- Острый инфаркт миокарда без зубца Q.
- ИБС с сопутствующими состояниями (сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевания почек, подагра, дислипотеидемия, язвенная болезнь желудка).
- *Наджелудочковые тахикардии (верапамил, дилтиазем)*
 - Купирование пароксизмов наджелудочковой тахикардии (тахикардии с узким QRS комплексом < 0,12 с).
 - Контроль ЧСС при фибрилляции и трепетании предсердий.

В настоящее время использование пролонгированных форм АК при длительной терапии сердечнососудистых заболеваний признано всеми экспертами международных организаций, а с 1999 г. они неизменно остаются в рекомендациях ВОЗ/МОАГ как препараты первой линии для лечения АГ.

Пролонгированные дигидропиридиновые АК являются первоочередными в лечении изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста. Их использование в качестве монотерапии или в комбинации с эналаприлом и/или гидрохлортиазидом позволяет уменьшить риск сердечнососудистых осложнений: частоту внезапной смерти на 26 %, смертность от сердечнососудистых заболеваний на 41 %, общую смертность на 42 % и частоту инсультов на 44 %.

В отличие от других антигипертензивных препаратов, пролонгированные АК можно безопасно назначать при такой сопутствующей патологии, как стенокардия, гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сонных и/или коронарных артерий, сахарный диабет, бронхиальная обструкция, синдром Рейно, подагра, стенозирующие поражения артерий головного мозга и нижних конечностей, а также беременным и лицам негроидной расы.

Особое место среди АК занимает амлодипин, использование которого позволяет эффективно контролировать уровни систолического и диастолического АД в условиях моно- и комбинированной терапии. Его клиническая эффективность подтверждена в многочисленных авторитетных международных рандомизированных контролируемых исследованиях (PRAISE-1 и 2, PREVENT, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH, SESA и др.).

В соответствии с данными исследования ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) амлодипин одинаково эффективен у представителей черной и белой рас с более сильным антигипертензивным действием у лиц женского пола.

За счет длительного периода полувыведения однократный прием эффективной дозы амлодипина позволяет контролировать АД на протяжении суток, а само антигипертензивное действие препарата характеризуется линейной зависимостью «доза-

концентрация» в плазме крови, что является удобным для подбора его эффективной терапевтической дозы.

При долгосрочной терапии антигипертензивное действие амлодипина нарастает постепенно с достижением максимума через 6 недель после ее начала. Поэтому при неполном контроле АД раннее увеличение дозы препарата нецелесообразно. До недавнего времени основной проблемой в использовании амлодипина были побочные эффекты (отеки голеней и гиперемия), ограничивающие его клиническое применение. В настоящее время и эта проблема решена. Амлодипин состоит из двух лево- S(–) и правовращающих R(+) энантиомеров в равных пропорциях, в котором фармакодинамически активным является только левовращающий S(–) энантиомер. Именно он обладает свойством блокировать медленные кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов, имея в 1000 раз большее сродство к рецепторам кальциевых каналов, чем правовращающий R(+) энантиомер. Кроме того, оказалось, что побочные эффекты обычного амлодипина связаны с присутствием в нем именно правовращающего R(+) энантиомера.

Положительный результат освоения производства и внедрения в клиническую практику амлодипина, представленного только одним левовращающим S(–) изомером, – двукратное снижение дозировки препарата и значительное уменьшение вероятности развития побочных эффектов.

Для недигидропиридиновых АК дополнительными показаниями являются сопутствующая стенокардия напряжения, признаки атеросклеротических изменений сонных артерий и суправентрикулярные нарушения ритма.

Что касается короткодействующих АК и, особенно, производных дигидропиридина (нифедипин) – они не рекомендуются для длительной терапии АГ. Их недостатком является быстрое повышение и дальнейшее «пиковое» снижение концентрации в крови, что кратковременно снижает АД и активирует симпатическую и РААС крови с последующим повышением АД.

Современные отечественные и международные стандарты по ведению пациентов со стабильно стенокардией напряжения рекомендуют использование АК как основную антиангинальную терапию при непереносимости или неэффективности БАБ.

Особым показанием для назначения АК является вазоспастическая стенокардия. Стойкий терапевтический эффект достигается назначением высоких доз этих препаратов.

Антиаритмический эффект верапамила и дилтиазема определил их использования при купировании пароксизмальных реципрокных АВ-узловых тахикардий. Их эффективность здесь составляет 80–100 %.

Другим показанием для верапамила и дилтиазема является контроль ЧСС при тахисистолической форме персистирующей и/или постоянной ФП.

Внутривенное введение верапамила противопоказано при ФП у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, поскольку у некоторых больных в ответ на

его введение наблюдается резкое увеличение частоты сокращений желудочков до 300 в минуту и более.

Побочные действия

Побочные действия АК непосредственно связанные с их фармакологическими свойствами:

- с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, быстroteкущая гипотония) – более характерны для производных дигидропиридина короткого действия;

Таблица 3

Суточные дозы и кратность приема АК

Препарат	Терапевтическая доза (мг/сутки)	Максимальная доза (мг/сутки)	Кратность приема
<i>Производные дигидропиридина</i>			
Нифедипин	10–20	80	3–4
Нифедипин-ретард	40–80	120	1
Амлодипин	2,5–10	10	1
Фелодипин	5–10		1
Лацидипин	2–6		1
Исрадипин-ретард	5–10		1
<i>Производные бензодиазепинов</i>			
Дилтиазем	30–60	360	3–4
Дилтиазем-ретард	180–240	360	1
<i>Производные фенилалкиламинов</i>			
Верапамил	40–80	480	3
Верапамил-ретард	180–240	480	1

- с негативным инотропным действием (возникновение симптомов ХСН) – при использовании верапамила и, в меньшей степени, дилтиазема;
- с нарушением проводимости сердца (брадикардия, синоатриальная блокада, нарушения АВ-проводимости, асистолия) – при использовании верапамила и дилтиазема;
- с нарушениями функции ЖКТ (запор, диарея, тошнота, рвота и др.) – чаще встречаются у больных пожилого возраста при лечении верапамиллом;
- с нарушениями метаболизма (ухудшение углеводного обмена) при лечении нифедипином;
- с фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием АК с другими лекарственными препаратами (дигоксином, циметидином, теофиллином, рифампицином, бета-блокаторами, вазодилататорами и др.).

Противопоказания

Абсолютные:

- Артериальная гипотензия (САД ниже 90 мм рт. ст.).

- Острый инфаркт миокарда (первые 1–2 недели).
- Систолическая дисфункция ЛЖ (клинические и рентгенологические признаки застоя в малом и/или большом кругах кровообращения, фракция выброса ЛЖ менее 40 %).
- Тяжелый аортальный стеноз.
- Синдром слабости синусового узла.
- Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин.).
- АВ-блокада II-III ст.
- Синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром) с антероградным проведением по дополнительным путям.
- Беременность (первый триместр) и грудное вскармливание.

Относительные:

- Беременность (поздние сроки).
- Цирроз печени.
- Почечная недостаточность.
- Гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной обструкцией.

Таблица 4

Противопоказания к назначению АК (рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2003 г.)

Препараты	Противопоказания	
	абсолютные	относительные
Дигидропиридиновые антагонисты кальция		Тахикардии, ХСН
Верапамил, дилтиазем	АВ-блокада II-III степени, ХСН	

Взаимодействие АК с другими лекарственными средствами

АК часто используются в комбинированной терапии. Дигидропиридиновые АК можно сочетать со всеми остальными препаратами, рекомендованными для лечения АГ (диуретики, БАБ, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)). Особенно эффективно сочетание с БАБ. При этом происходит потенцирование гемодинамических эффектов каждого из препаратов и усиление антигипертензивного действия. БАБ препятствуют активации симпато-адреналовой системы и развития тахикардии, которая возможна при лечении дигидропиридиновыми АК, и уменьшают вероятность развития периферических отеков. Наиболее эффективная комбинация АК и БАБ у пациентов с АГ и ИБС, а также при рефрактерной к монотерапии тяжелой АГ. Необходимо помнить, что сочетание БАБ с верапамилем может привести к брадикардии и тяжелым нарушениям проводимости.

Эффективная комбинация АК с ингибиторами АПФ или БРА. Кроме усиления гипотензивного эффекта она обладает выраженным органопротективным действием и метаболической нейтральностью, что позволяет использовать ее у пациентов с нарушениями липидного, углеводного и пуринового обмена. Ингибиторы АПФ и БРА

уменьшают вероятность развития периферических отеков – наиболее частого нежелательного эффекта АК.

Тиазидные и «петлевые» диуретики, БАБ, ингибиторы АПФ и нитраты усиливают антиангинальный и гипотензивный эффекты АК. Таким же образом действуют амиодарон, хинидин, альфа-1-адреноблокаторы и антипсихотические лекарственные средства (нейролептики).

Антигипертензивный эффект АК ослабляют НПВП, особенно индометацин (задержка натрия и блокада синтеза простагландинов почками), альфа-адреностимуляторы, эстрогены (задержка натрия), симпатомиметики и препараты кальция.

При совместном применении АК с препаратами лития возможно усиление нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Прокаинамид, хинидин и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT, усиливают отрицательный инотропный эффект и могут повышать риск значительного удлинения интервала QT.

С09. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

С09А. ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Историческая справка

История открытия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) начинается с 60-х годов XX века, когда было замечено, что укус змеи бразильской *Bothrops jararaca* приводит к резкому снижению уровня артериального давления (АД). Пептиды, которые обнаружили в яде, потенцируют гипотензивный эффект брадикинина, подавляя кининазу-2. Выделенное вещество назвали «брадикининпотенцирующий фактор». После ряда дополнительных исследований, Yang и соавт. показали, что оно идентично ИАПФ. Так был создан первый ИАПФ – тепротид.

Клиническое применение ИАПФ насчитывает более 30 лет и берет свое начало с 1975 г., когда D. Cushman и M. Ondetti синтезировали первый не пептидный представитель этой группы препаратов, получивший название «каптоприл». Вскоре, в середине 70-х годов прошлого века были синтезированы еще два ИАПФ – эналаприл и лизиноприл, в восьмидесятые годы появилось несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II.

За период, в котором доказательная медицина заняла лидирующие позиции, ИАПФ вошли в перечни основных средств лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

Классификации ИАПФ

АТС классификация

С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

С09 Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему

С09А Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

С09АА Ингибиторы АПФ

С09АА01 Каптоприл

С09АА02 Эналаприл

С09АА03 Лизиноприл

С09АА04 Периндоприл

С09АА05 Рамиприл

С09АА07 Беназеприл

С09АА09 Фозиноприл

С09АА10 Трандолаприл

C09AA13 Моексирил

C09AA14 Эналаприлат

Химическая классификация ИАПФ

В клинической практике единой классификации не существует. Наиболее распространенной является химическая классификация ИАПФ, согласно которой препараты подразделяют на *четыре основные поколения*, в зависимости от химической группы в их молекуле, ответственной за взаимодействие с активным центром АПФ:

- ИАПФ I поколения, содержащие сульфгидрильные группы (каптоприл, пивалоприл, зофеноприл).
- ИАПФ II поколения, содержащие карбоксиалкильную группу (эналаприл, лизиноприл, цилазаприл, рамиприл, периндоприл, беназеприл, моексирил).
- Ингибиторы АПФ III поколения, содержащие фосфинильную группу (фозиноприл, церонаприл).
- Ингибиторы АПФ IV поколения, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

Классификация по активности ИАПФ

- Активные лекарственные формы – непосредственно имеют биологическую активность (каптоприл, альцеприл, альтиоприл, фентиаприл, либензаприл, лизиноприл, церонаприл).
- Пролекарство – после всасывания в ЖКТ в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты (например, эналаприл – в эналаприлат, фозиноприл – в фозиноприлат и т. д.).

Фармакокинетическая классификация ИАПФ

С учетом путей выведения препарата из организма, Л. Опай (1994) предложил фармакокинетическую классификацию ИАПФ:

Класс I – липофильные лекарства (элиминация преимущественно печенью) – каптоприл, алацеприл, альтиоприл, фентиаприл.

Класс II – липофильные пролекарства.

Подкласс IIA – препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60 %): беназеприл, делаприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, эналаприл.

Подкласс IIB – препараты с двумя основными путями элиминации: моексирил, рамиприл, спираприл, фозиноприл.

Подкласс IIC – препараты с преимущественно печеночной элиминацией: темокаприл, трандолаприл.

Класс III – гидрофильные препараты (элиминация преимущественно почками): лизиноприл, либензаприл, церонаприл.

Классификация ИАПФ по тропности к тканевому АПФ

Наибольшей тропностью к тканевому АПФ, большая часть которого сосредоточена в клетках эндотелия, имеет квинаприл. Его способность к взаимодействию с АПФ эндотелиоцитов в 25 раз больше, чем у каптоприла, в 19 – чем у фозиноприла, в 16 – чем у эналаприла и в 5 – чем у рамиприла.

Фармакокинетика

Ингибиторы АПФ чаще назначаются перорально, иногда парентерально (эналаприл). Большинство из них хорошо всасывается из ЖКТ. Поступая в кровоток, молекулы активного вещества связываются с белками, после чего проявляют свою фармакологическую активность. Пролекарства становятся активными только после метаболической трансформации (гидролиза) в органах и тканях.

С целью улучшения всасывания в ЖКТ большинство современных ИАПФ выпускаются в виде пролекарств. Они отличаются от неэстерифицированных препаратов более отсроченным началом действия и увеличением продолжительности эффекта.

Фармакокинетика активных ИАПФ неодинакова. Липофильные препараты (например, каптоприл) частично метаболизируются в печени с образованием метаболитов, некоторые из которых имеют биологическую активность, в то время как гидрофильные ИАПФ (лизиноприл, либензаприл и церонаприл) не метаболизируются в организме и выводятся почками в неизмененном виде. Системная биодоступность липофильных ИАПФ, как правило, выше, чем у гидрофильных препаратов.

В биотрансформации неактивных ИАПФ (пролекарств) в активные метаболиты, кроме печени, определенную роль играют гидролазы слизистой оболочки ЖКТ, крови и внесосудистых тканей. Почечная экскреция – главный путь элиминации всех известных активных ИАПФ и активных диацидных метаболитов большинства неактивных препаратов. Поэтому у больных с ХПН обычно рекомендуется начинать терапию с назначения более низких доз ИАПФ, чем у больных с нормальной функцией почек.

Среди ИАПФ также выделяют препараты, активные диацидные метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с желчью и калом. К ним относятся моэксиприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл и фозиноприл. Эти ИАПФ более безопасны при длительном применении, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией. Основные фармакокинетические свойства ИАПФ представлены в табл. 1.

Фармакодинамика

Фармакологическое действие ИАПФ заключается в их способности подавлять активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II) и, таким образом, влиянием на функциональную активность ренин-ангиотензиновой (РАС) и

калликреин-кининовой систем. Тормозя активность ангиотензин I-превращающего фермента, ИАПФ уменьшают образование ангиотензина II и, как результат, ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты РАС, включая артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона.

Таблица 1

Основные фармакокинетические параметры ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность (%)	Связывание с белками плазмы (%)	Период полужизни (ч.)	Основной путь элиминации
Беназеприл	17–28	95–97	21–22	Почки
Каптоприл	75–90	30	2–6	Почки
Квинаприл	30–50	95–97	1–3	Почки
Лизиноприл	6–60	5–10	7–13	Почки
Моксиприл	22	70–72	10	Почки + Печень (50 %)
Периндоприл	65–95	20	27–33 (120 [*])	Почки
Рамиприл	55–65	56	23–48 (113 [*])	Почки + Печень (40 %)
Спироприл	28–69	89	40	Печень (85 %)
Трандолаприл	40–60	80–94	16-24 (> 100 [*])	Печень + Почки (33 %)
Фозиноприл	32	95	12-15	Почки + Печень (50 %)
Эналаприл	40	50	2–11 (35 [*])	Печень

Примечание:

^{*} – Период полувыведения для конечной фазы элиминации.

Тормозя активность кининазы II, ИАПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов и способствуют накоплению этих веществ в тканях и крови. Кинины самостоятельно или через высвобождение простагландинов E₂ и I₂ приводят к сосудорасширяющему и натрийуретическому действию. ИАПФ также, уменьшая превращение ангиотензина I в ангиотензин II, приводят к повышению содержания ангиотензина I в крови и тканях. Как следствие, накопление ангиотензина I способствует повышенному его превращению в ангиотензин-(1-7), имеющего вазодилатирующее и натрийуретическое действие.

Кроме указанных эффектов, ИАПФ снижают образование других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких, как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. Доказано также протективное влияние ИАПФ на эндотелий сосудов, заключающийся в восстановлении его функции в результате повышенного высвобождения оксида азота (NO) сосудистого эндотелия, как важного фактора расслабления.

В целом действие ИАПФ связывают с двумя ключевыми механизмами: уменьшением образования вазоконстрикторных веществ (ангиотензина II, норадреналина, аргинин-вазопрессин, эндотелина-1) и увеличением образования или уменьшение распада вазодилатирующих веществ (брадикинина, ангиотензина-(1-7), NO, простагландинов E₂ и I₂).

Эффекты ИАПФ

I. Гемодинамические

- Снижение общего периферического сопротивления.
- Уменьшение наполнения левого желудочка.
- Сохранение МОК кровообращения.
- Минимальное влияние на ЧСС.
- Уменьшение эндотелиальной дисфункции.

II. Нейрогуморальные

- Снижение уровня ангиотензина II и альдостерона.
- Снижение уровня адреналина, норадреналина и вазопрессина в плазме в результате блокирования ангиотензина II, стимулирующего секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников.
- Увеличение уровня кининов, простациклина и оксида азота.

III. Антипролиферативные

Один из основных эффектов ИАПФ – регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). По данным анализа более чем 100 исследований, ИАПФ уменьшают ГЛЖ в среднем на 45 г (16,3 %). Отношение регрессии гипертрофии миокарда к снижению АД максимальное по сравнению с другими группами гипотензивных препаратов – 2,3 г/мм рт. ст.

Механизм регрессии ГЛЖ под влиянием ИАПФ:

- механическая причина (снижение АД – уменьшение постнагрузки);
- специфический эффект на ангиотензин II – изменение способности стимуляции роста;
- уменьшение симпатической активности;
- уменьшение образования коллагена за счет подавления ангиотензина II, который действует как непосредственно на фибробласты, так и через стимуляцию секреции альдостерона;
- угнетение гидролиза N-ацетил-сериал-аспартил-лизил-пролина, что приводит к уменьшению пролиферации фибробластов, воспалительных клеток инфильтрации, активации трансформирующего фактора роста β и отложения коллагена.

IV. Ренопротективные

Доказано, что ИАПФ расширяют преимущественно эфферентные артериолы почек и меньше влияют на афферентные. Таким образом, внутри клубочковое давление снижается, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазматок с незначительным изменением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ остается неизменной или увеличивается с фильтрационной фракцией. Кроме того, ИАПФ уменьшают почечное сосудистое сопротивление. Дилатация артериол почек может

быть связана с увеличением внутривисочечной концентрации кининов, распад которых снижается. Таким образом осуществляется ренопротективный эффект всех ИАПФ.

V. Антифибринолитические

Ангиотензин II стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) и агрегацию тромбоцитов. Брaдикинин стимулирует активатор тканевого плазминогена. ИАПФ имеют подавляющий эффект в отношении этих веществ, следовательно приводит к обратным эффектам.

VI. Гиполипидемические

Ряд исследований и клиническая практика показывают замедление развития атеросклероза при назначении ИАПФ. Эта активность связана с тканевым АПФ, что на 90% находится в эндотелии. Поэтому ИАПФ улучшают функцию эндотелия, снижают чувствительность к окислительным механизмам и сосудистому воспалению. Блокируя ангиотензин II и повышая уровень брaдикинина и оксида азота, которые улучшают эндотелиальную функцию, ИАПФ препятствуют прогрессированию процесса атерогенеза.

VII. Гипогликемические

ИАПФ положительно влияют на метаболизм углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации ангиотензина II и повышением уровня кининов в крови. Ангиотензин II является конкурентным антагонистом инсулина, кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина. Ангиотензин II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию NO. При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы снижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышение сосудистого тонуса и развития пролиферативных процессов в стенке сосудов. ИАПФ способны улучшать состояние эндотелиальной функции.

VIII. Антиаритмические

Нарушения ритма, чаще фибрилляция предсердий, имеют в своей основе структурно-электрофизиологические изменения, возникающие в результате ремоделирования миокарда, и являющиеся пусковым механизмом для манифестации нарушений ритма. Поэтому, наряду с использованием антиаритмических средств, необходимо применение препаратов, стимулирующих регресс ремоделирования миокардиальной ткани и восстанавливающих нормальную электрическую активность сердца, к которым относятся ИАПФ.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

– *Артериальная гипертензия:*

- Неосложненная АГ (монотерапия, комбинированная терапия).
- Осложненная АГ (моно- и комбинированная терапия):
 - АГ + диабетическая нефропатия;
 - АГ + ренопаренхиматозная нефропатия;
 - АГ + гипертрофия левого желудочка;
 - АГ + атеросклероз;
 - АГ + протеинурия или микроальбуминурия;
 - АГ + фибрилляция предсердий;
 - АГ + метаболический синдром.
- *Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и бессимптомная дисфункция ЛЖ (комбинированная терапия).*
- *Ишемическая болезнь сердца (комбинированная терапия):*
 - Острый коронарный синдром.
 - ИБС при наличии сопутствующих состояний:
 - 1. ИБС + сахарный диабет;
 - 2. ИБС + АГ;
 - 3. ИБС + заболевания почек;
 - 4. ИБС + дислипидемии.

Акцентом терапии ИАПФ при АГ является достижение целевого уровня и контроль АД.

В зависимости от химического состава и фармакокинетических свойств, препараты действуют по-разному. Терапевтические дозы, кратность приема в сутки для основных групп препаратов ИАПФ указанные в табл. 2.

Таблица 2

Суточные дозы и кратность приема ингибиторов АПФ при АГ

Препарат	Начальная доза (мг/сут.)	Диапазон суточной дозы (мг/сут.)	Кратность приема в сутки
Беназеприл	2,5	10–40	1–2
Каптоприл	12,5	25–100	2–3
Квинаприл	5	10–40	1–2
Лизиноприл	5	5–40	1
Моэксиприл	3,75	7,5–15	1–2
Периндоприл	1	1–8	1
Рамиприл	1,25	1,25–10	1–2
Спираприл	3	6–12	1
Трандолаприл	0,5	1–4	1
Фозиноприл	5	10–20	1–2
Эналаприл	2,5	5–40	1–2

При назначении ИАПФ впервые при АГ в условиях стационара необходимо проводить острый фармакологический тест с измерением АД и ЧСС каждый час в течение суток с целью не пропустить «эффект первой дозы», а также ориентировочно

делать прогноз о наличии эффекта при длительном применении препарата. При назначении ИАПФ впервые в амбулаторных условиях также необходимо проводить острый фармакологический тест, но продолжительность наблюдения можно сократить до 3 часов.

ИАПФ относятся к «препаратам выбора» при лечении ХСН и бессимптомной дисфункции левого желудочка. Клиническими преимуществами их применения является снижение смертности, необходимости повторных госпитализаций и предотвращение прогрессирования ХСН, что доказано большим количеством исследований.

Терапию ИАПФ необходимо начинать в возможно ранние сроки после верификации диагноза и исключения противопоказаний с минимальных доз. Каждые 2 недели дозу удваивают до достижения целевой или высшей переносимой дозы. Дозы препаратов, которые детально изучались в крупных плацебо исследованиях, приведены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Дозировка и режим применения некоторых ИАПФ при сердечной недостаточности

Препараты	Доза, мг				Кратность / время приема
	ВРД	Стартовая разовая	Целевая суточная		
			ХПН отсутствует	ХПН очевидна	
Каптоприл	150	6,25	50–100	37,5–75	3 / за 1 час до еды
Эналаприл	40	2,5	10–20	10	2 / любое
Лизиноприл	80	2,5-5	10–20	2,5–5	1 / любое
Рамиприл	10	2,5	10	2,5–5	1 / любое
Трандолаприл	4	1	4	1	1 / любое

Примечание:

ВРД – высшая разовая доза;

ХПН – хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин.).

Таблица 4

Особенности применения отдельных ингибиторов АПФ

Препараты	Доза, мг			Кратность / время приема
	ВРД	СТД	ХПН	
Беназеприл	80	2,5–20	2,5–10	2 / любое
Периндоприл	8	4–8	2	1–2 / любое
Квинаприл	40	10–40	2,5–5	1 / любое
Цилазаприл	10	1,25	0,5	1–2 / до еды
Спироприл	6	3–6	3–6	1 / любое
Моэксиприл	30	7,5–15	7,5	1–2 / до еды
Фозиноприл	40	10–40	10	1–2 / любое

Примечание:

ВРД – высшая разовая доза;

СТД – средняя терапевтическая доза;

ХПН – хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин.).

Наиболее полная информация по лечению ХСН ингибиторами АПФ полученная в серии классических исследований по эналаприлу (CONSENSUS, SOLVD treatment,

SOLVD prevention, V-HeFT II) у пациентов с различными стадиями декомпенсации. По объединенным данным крупных исследований, включивших более 7 000 пациентов с ХСН, длительное лечение этими препаратами приводит к снижению риска смерти на 23 %, причем наиболее выраженный эффект в начале терапии: за первые 90 дней приема препарата (снижение риска 44 %).

Успех лечения больных с ХСН ингибиторами АПФ во многом зависит от назначения правильной схемы препарата, рационального дозирования, учета характера лекарственных взаимодействий и противопоказаний.

Важным является соблюдение рекомендаций начинать терапию с минимальных доз и в дальнейшем титровать их до целевых значений. Целевыми считаются дозы, на которых при больших исследованиях доказана безопасность лечения и способность ИАПФ улучшать прогноз жизни пациентов. Максимальная степень доказательности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» ИАПФ, которые абсолютно не утратили своего значения – эналаприл и каптоприл.

В некоторых случаях ингибиторы могут не приводить к уменьшению клинических проявлений ХСН, но это не должно быть поводом для отмены терапии, так как при длительном приеме они влияют на механизмы, непосредственно не связанные с симптоматикой.

Применение ИАПФ у больных ИБС связано с их способностью вызывать ангиодилатацию, а также через влияние на эндотелиальную функцию (подавлять пролиферативные процессы в эндотелии сосудов и миокарда). Применение ИАПФ имеет двухуровневый эффект – немедленный, обусловлен блокадой циркулирующих нейрогормонов, и отсроченный, который связан с постепенной блокадой локальных тканевых нейрогормонов. Для обеспечения непрерывности эффекта используются препараты длительного, желательно суточного действия.

Что касается острых коронарных синдромов, наилучшие результаты получены в исследованиях по отсроченному (не ранее 3 дней от начала) назначению ИАПФ у пациентов с явной или бессимптомной дисфункцией ЛЖ (SAVE, TRACE и AIRE). Назначение ИАПФ в период острого ИМ с последующим приемом в течение нескольких лет позволяет снизить общую смертность в среднем на 23–25 %, риск развития повторного ИМ – на 16 % и госпитализацию в связи с ХСН – на 27 %.

Тактика назначения ингибиторов АПФ в первые сутки ИМ всем больным с отсутствием противопоказаний (действие на начальном этапе ремоделирования миокарда) привела к более низкому снижению риска смерти на 6,7 % ($p < 0,006$), что выражается в спасении 5 жизней на 1000 пролеченных пациентов. В одном из таких исследований (CONSENSUS-2) внутривенное введение эналаприлата ассоциировалось с недостоверным повышением смертности (в среднем на 9 %), вероятно, в связи с частым развитием гипотонии, что явилось основанием для запрета применения внутривенных форм ИАПФ в первые 24 часа ИМ с элевацией сегмента ST, за исклю-

чением случаев неуправляемой артериальной гипертензии. Успех лечения ИАПФ много в чем зависит от соблюдения правил безопасности их назначения. У больных с ИМ начинать лечение этими препаратами рекомендуется при уровне систолического АД не менее 100 мм рт. ст., титрованием с дальнейшим достижением полной дозы в пределах 24–48 часов. Но в реальной клинической практике темпы достижения целевых доз должны диктоваться, прежде всего, ответной реакцией АД.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания:

- Повышенная чувствительность к препарату.
- Беременность и лактация.
- Ангионевротический отек в анамнезе на любой ингибитор АПФ.
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.

Относительные противопоказания:

- Тяжелая ХПН (сывороточный креатинин выше 300 ммоль/л) или выраженная гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л).
- ГКМП с обструкцией выходного тракта ЛЖ, гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапанов, субаортальный стеноз, констриктивного перикардит.
- Лейкопения (число нейтрофилов менее 1000 в 1 мм³), тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г/л).

Применение ингибиторов АПФ в таких ситуациях возможно при тщательной оценке соотношения пользы и риска, когда к нему есть жизненные показания, а другая терапия не эффективна.

С осторожностью следует применять ингибиторы АПФ у больных с признаками поражения печени и почек (непредсказуемая степень эффекта препарата), гиперкалиемия (возможно ее усиление, особенно на фоне почечной недостаточности), при потере натрия и обезвоживании организма (массивная рвота, понос, потоотделение) – возможна резкая гипотензия, несмотря на стимуляцию активности РААС.

Выходная гипотония не является абсолютным противопоказанием и при необходимости назначаются ИАПФ под постоянным контролем АД, с обязательным выполнением острого фармакологического теста и проведением лечения малыми дозами (6,25 мг каптоприла, 2,5 мг эналаприла и т. д.). Как правило, степень снижения АД при действии ИАПФ тем больше, чем больше его начальный уровень.

Побочные действия и симптомы передозировки

Возможные побочные эффекты и симптомы передозировки при использовании ингибиторов АПФ представлены в табл. 5.

Таблица 5

Побочные эффекты и симптомы передозировки ингибиторов АПФ

Класс, подкласс	Возможное побочное действие	Симптомы передозировки
I	Кашель, импотенция, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, острый ИМ, ГКМП, ТЭЛА
IIA	Кашель, импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, налет на языке и глотке, обострение панкреатита	Гипотония, острый ИМ, ГКМП, ТЭЛА, смерть
IIB	Кашель, импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация, гинекомастия, отеки	
IIIC	Кашель, импотенция, повышение креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация	Гипотония, острый ИМ, ГКМП, ТЭЛА
III	Кашель, импотенция, с-м Стивенса-Джонсона	

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метаболизм ингибиторов АПФ происходит в основном без участия цитохрома P450, поэтому клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий в них относительно немного. Однако следует учитывать возможное негативное сочетание ИАПФ с другими препаратами (табл. 6).

Таблица 6

Лекарственные взаимодействия ингибиторов АПФ

Препараты	Механизм лекарственного взаимодействия	Результат лекарственного взаимодействия
Диуретики: – тиазидные; – петлевые; – калийсберегающие	Дефицит натрия и жидкости Снижение образования альдостерона	Резкая гипотония, риск почечной недостаточности. Гиперкалиемия
Антигипертензивные средства	Повышение активности ренина или симпатической активности	Усиление гипотензивного действия
НПВС (особенно индометацин)	Угнетение синтеза простагландинов в почках и задержка жидкости	Снижение гипотензивного действия
Препараты калия, пищевые добавки, которые содержат калий	Суммация действия (задержка калия)	Гиперкалиемия

Средства, которые угнетают кроветворение	Фармакодинамическое взаимодействие	Риск нейтропении и агранулоцитоза
Эстроген	Задержка жидкости	Снижение гипотензивного действия
Симпатомиметики	Фармакодинамическое взаимодействие (антагонизм)	Снижение гипотензивного действия

C09C. ПРОСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

C09CA. Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Историческая справка

Первым антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II), внедренным в терапевтическую практику в 1971 г., был саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к ангиотензину (АТЗ) II, конкурирующее с ним за связывание с рецепторами. В связи с наличием свойств частичного агониста, быстрым распадом в организме, внутривенным способом введения и сложностью синтеза, широкого клинического применения саралазин не получил.

Первый непептидный АРА II лосартан был синтезирован в 1988 г. и внедрен в клиническую практику в 1993 г. В США в 1997 г. АРА II были признаны препаратами первой линии в лечении артериальной гипертензии (АГ), в стандартах Европейского общества кардиологов в 2001 г. – альтернативными ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) препаратами в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности (ХСН), в рекомендациях Американской ассоциации диabetологов в 2002 г. – средствами в лечении пациентов с АГ и сахарным диабетом II типа с нефропатией.

Классификации АРА II

АТС классификация

C: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

C09 Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему

C09C Простые препараты АРА II

C09CA Препараты АРА II

C09CA01 Лосартан

C09CA02 Эпросартан

C09CA04 Ирбесартан

Другие классификации АРА II

По химической структуре непептидные АРА II разделены на 4 основные группы:

- бифениловые производные тетразола (лосартан, ирбесартан, кандесартан, тазосартан, олмесартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан);
- негетероциклические соединения: (валсартан, фонсартан).

По наличию фармакологической активности АРА II делят на активные лекарственные формы и пролекарства. Так, валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан сами обладают фармакологической активностью, тогда как кандесартана цилексетил становится активным лишь после метаболических превращений в печени.

АРА II различаются также *в зависимости от наличия или отсутствия у них активных метаболитов*. Активные метаболиты лосартана, тазосартана и олмесартана обладают более сильным и продолжительным действием, чем сами препараты. Например, активный метаболит лосартана – EXP-3174 по фармакологической активности превосходит лосартан в 10–40 раз.

По механизму связывания с рецепторами АРА II (а также их активные метаболиты) делят на конкурентные и неконкурентные антагонисты. Так, лосартан и эпросартан обратимо связываются с рецепторами и являются конкурентными антагонистами, тогда как валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, а также активный метаболит лосартана EXP-3174 действуют как неконкурентные антагонисты и связываются с рецепторами необратимо.

Фармакокинетика

Особенности фармакокинетики АРА II делают их удобными в применении пациентами. Эти лекарственные средства можно принимать вне зависимости от приема пищи. После приема внутрь максимальная плазменная концентрация достигается через 2 ч.; при постоянном применении стационарная концентрация устанавливается через 5–7 дней.

Все АРА II отличаются высокой степенью связывания с белками плазмы (более 90 %) и имеют продолжительный период полувыведения – от 9 ч. до 24 ч. На продолжительность действия АРА II влияет также характер и сила взаимодействия с рецепторами (аффинность), благодаря чему кратность их применения составляет 1 раз в сутки.

Путь элиминации АРА II преимущественно внепочечный: более 70 % дозы выводится через желчь и менее 30 % – почками. Препараты подвергаются частичному метаболизму в печени (менее 20 %), экскреция происходит преимущественно в активном виде. Метаболизм осуществляется глюкуронилтрансферазой или микросомальной системой печени с участием цитохрома Р450. Последний участвует в метаболизме лосартана, ирбесартана и кандесартана, что является причиной лекарственного взаимодействия с другими препаратами.

Сравнительная характеристика АРА II представлена в табл. 1.

Фармакодинамика

Выделяют прямой и косвенные механизмы действия АРА II.

Прямой механизм связан с селективной блокадой АТ31-рецепторов. Показано, что

аффинность АРА II к АТЗ1-рецепторам превышает таковую к АТЗ2-рецепторам в тысячи раз. Блокируя АТЗ1-рецепторы, АРА II устраняют вызываемую АТЗ II артериальную вазоконстрикцию, снижают гидравлическое давление в почечных клубоч-

Таблица 1

Сравнительная фармакокинетика АРА II

Препарат	Липофильность*	Биодоступность (%)	Период полувыведения (ч.)	Выведение (%)	
				печенью	почками
Лосартан	-2,45	12-67	2 (6-9)	65	35
Валсартан	-0,95	10-35	6-7	70	30
Ирбесартан	1,48	60-85	11-15	> 75	20
Эпросартан	0,047	13	5-9	70	30
Кандесартан	-0,96	42	9-29	68	33
Телмисартан	3,2	42-58	9-24	> 98	< 1

Примечание:

* – отрицательные значения указывают на гидрофильность.

ках, уменьшают секрецию альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, обладающих сосудосуживающим и антинатрийуретическим действием. Длительный прием АРА II приводит к ослаблению пролиферативных эффектов АТЗ II в отношении гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток, фибробластов, уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов.

Косвенные механизмы фармакологических эффектов АРА II связаны с реактивной гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы в условиях блокады АТЗ1-рецепторов, которая проявляется в повышенном образовании АТЗ II, АТЗ III, АТЗ IV, АТЗ 1-7. В условиях блокады АТЗ1-рецепторов эти пептиды вызывают дополнительную стимуляцию АТЗ2-, АТЗ3-, АТЗ4- и АТЗх-рецепторов, способствуя, таким образом, артериальной вазодилатации, натрийурезу, антипролиферативному действию (в том числе торможению гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов), регенерации тканей нейронов.

Липофильные АРА II могут проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность медиаторных процессов в симпатической нервной системе. Блокируя пресинаптические АТЗ1-рецепторы симпатических нейронов в ЦНС, они угнетают высвобождение норадреналина и уменьшают стимуляцию адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к вазодилатации. Экспериментальные исследования показывают, что этот дополнительный механизм вазодилатирующего действия наиболее характерен для эпросартана. Данные о действии лосартана, ирбесартана, валсартана и др. на симпатическую нервную систему (которое проявлялось при дозах, превышающих терапевтические) весьма противоречивы.

Таким образом, специфическая блокада АТЗ1-рецепторов позволяет обеспечить выраженный антигипертензивный эффект.

Кардиопротективное действие АРА II проявляется в обратном развитии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ, а также предотвращении ухудшения сократительной функции ЛЖ у больных ХСН.

Вазопротективное действие АРА II связано с блокадой АТЗ1-рецепторов и стимуляцией АТЗ2- и АТЗх-рецепторов. АРА II восстанавливают нарушенную вазомоторную функцию эндотелия, уменьшают толщину оболочки резистивных артерий и увеличивают их просвет у больных АГ, атеросклерозом и сахарным диабетом. АРА II вызывают активацию кининогена, образование оксида азота и простациклина, обладающих антиатерогенным действием, а также блокируют образование свободных радикалов в артериальной стенке.

Предполагается, что в основе церебропротективного действия АРА II лежит стимуляция АТЗ2-рецепторов в условиях блокады АТЗ1-рецепторов, которая вызывает дилатацию мозговых артерий и способствует регенерации нейронов.

Ренопротекторные эффекты АРА II проявляются в следующем:

- блокада влияния АТЗ II на рецепторы (блокада АТЗ1-рецепторов в эфферентных артериолах приводит к снижению гидравлического давления в почечных клубочках, а стимуляция АТЗ2-рецепторов в афферентных (и эфферентных) артериолах сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока);
- эффективное снижение артериального давления;
- снижение степени и темпа прогрессирования микроальбуминурии;
- замедление тубулоинтерстициального фиброобразования;
- замедление темпов прогрессирования хронического заболевания почек (ХЗП)/хронической почечной недостаточности (ХПН);
- уменьшение микроальбуминурии у больных АГ и диабетической нефропатией.

В единичных клинических исследованиях было показано, что АРА II не влияют на уровень липидов, глюкозы, инсулинорезистентность, т.е. являются метаболически нейтральными. В экспериментальных исследованиях показано, что они могут также повышать чувствительность периферических тканей к действию инсулина.

Необходимо важное с клинической точки зрения свойство лосартана заключается в его способности увеличивать экскрецию мочевой кислоты и снижать уровень гиперурикемии.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- АГ, в том числе реноваскулярная гипертензия и гипертензия после трансплантации почки;
- ХСН, обусловленная систолической дисфункцией ЛЖ, при непереносимости ИАПФ;

- перенесенный инфаркт миокарда с симптомами ХСН или сниженной фракцией выброса ЛЖ при непереносимости ИАПФ;
- недиабетические ХЗП;
- ХЗП при сахарном диабете 2 типа;
- метаболический синдром;
- перенесенный инсульт (снижают риск повторных);
- профилактика рестеноза после коронарной баллонной ангиопластики (для валсартана).

Суточные дозы АРА II представлены в табл. 2

Таблица 2

Суточные дозы АРА II

Препарат	Лосартан	Валсартан	Кандесартан	Ирбесартан	Эпросартан
Доза (мг/сут.)	50–100	80–320	4–16	150–300	200–400

Основным показанием для клинического применения АРА II является лечение АГ различной степени выраженности. Все АРА II обладают примерно одинаковой антигипертензивной эффективностью, которая составляет в среднем 56–70 % при монотерапии и возрастает до 80–85 % при их комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Обычно их комбинируют с тиазидными или тиазидоподобными диуретиками, которые не только усиливают, но и удлиняют антигипертензивное действие АРА II. Также потенцируют антигипертензивный эффект АРА II антагонисты кальция.

В ряде крупных исследований (RESOLVD, CATCH, Val-HeFT, RENAAL, VALUE, CHARM, SCOPE, ACCESS и VALIANT) доказана эффективность АРА II в отношении сердечно-сосудистого риска и прогноза жизни у больных АГ с различными сопутствующими состояниями.

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 г., АРА II следует отдавать предпочтение при лечении больных с АГ при наличии симптомов ХСН, диабетической нефропатии, метаболическом синдроме, инфаркте миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий, гипертрофии ЛЖ и протеинурии/микроальбуминурии.

У больных с ХСН применение II АРА связано с некоторыми ограничениями. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Ассоциации кардиологов Украины, показаниями к применению АРА II являются наличие систолической дисфункции ЛЖ у больных с ХСН, которые не переносят ИАПФ (назначение вместо ингибитора АПФ), или сохранение симптомов у больных, которые уже получают ингибитор АПФ (назначение вместе с ИАПФ). При ХСН рекомендованы к применению кандесартан и валсартан.

Ренопротекторное действие доказано в крупных исследованиях (RENAAL, IDNT, MARVAL, CALM) для лосартана, ирбесартана, валсартана, кандесартана.

Появившиеся позже препараты пока располагают менее убедительными доказательствами. Предварительные данные о наличии ренопротекторных свойств получены также для эпросартана.

Почечные эффекты АРА II наблюдаются в меньших дозах, чем гипотензивный эффект. Это может иметь дополнительное клиническое значение у пациентов с тяжелой ХПН или ХСН, так как ИАПФ даже в сниженных дозах приводят к усилению азотемии и резкой гипотензии.

О перспективах использования с целью ренопротекции «двойной блокады» ренин-ангиотензиновой системы с помощью АРА II и ИАПФ впервые заговорили после завершения в 2000 г. исследования CALM, которое продемонстрировало, что у лиц с диабетическими и недиабетическими ХЗП при одновременном применении этих групп препаратов имеет место более значительное снижение уровня протеинурии и риска развития терминальной ХПН, чем при их использовании в качестве монотерапии. Однако в дальнейшем роль комбинации ИАПФ и АРА II в регрессе альбуминурии не была подтверждена в других исследованиях (IMPROVE и ONTARGET), что привело к пессимизму относительно их общего применения. В настоящее время потенциальные возможности достижения эффективной ренопротекции с помощью «двойной блокады» ренин-ангиотензиновой системы дискутируются и требуют дальнейших исследований.

Побочное действие АРА II

АРА II обладают высоким профилем безопасности и переносимости. Возможные побочные эффекты:

- слабость, головокружение, головная боль, астения, депрессии, судороги;
- ощущение горечи во рту, тошнота, диарея;
- нейтропения, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина;
- аллергические реакции;
- миалгии, артралгии;
- гиперкалиемия;
- повышение аланинаминотрансферазы.

Вышеперечисленные побочные эффекты в большинстве случаев не требуют отмены препарата (по результатам крупных многоцентровых исследований отмена приема АРА II необходима в среднем у 2,3 % пациентов).

Внезапная отмена препарата не сопровождается развитием рикошетной гипертонии.

АРА II не влияют на метаболизм кининов, поэтому не приводят к появлению кашля, связанного с влиянием брадикинина на легкие, который является серьезной проблемой при использовании ИАПФ. Частота развития кашля в плацебо-контролируемых клинических исследованиях АРА II составляет от 1 % (валсартан, эпросартан,

телмисартан) до 4,6 % (лосартан, ирбесартан, кандесартан). Частота других побочных эффектов, потенциально связанных с активностью кининовой системы (ангионевротический отек, крапивница), не превышает 1 %.

Частота гипотонии «первой дозы», возникающей при приеме ИАПФ и обусловленной резким гемодинамическим эффектом, у АРА II составляет менее 1 %.

В отличие от ингибиторов АПФ, АРА II не приводят к клинически значимой задержке калия (частота развития гиперкалиемии менее 1,5 %).

Противопоказания

- Индивидуальная гиперчувствительность к препаратам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Грудное вскармливание.
- Гиперкалиемия.
- Двусторонний стеноз почечных артерий (стеноз артерии единственной функционирующей почки).
- Первичный гиперальдостеронизм (резистентность к терапии).
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.) и пребывание пациента на гемодиализе.

Тяжелая печеночная недостаточность и обструкция желчевыводящих путей считаются относительными противопоказаниями, так как активные метаболиты многих из них в значительных количествах выводятся в составе желчи (в особенности кандесартана (67–80 %) и телмисартана (99 %)).

Осторожность следует проявлять у пациентов с пониженным объемом циркулирующей крови и/или гипонатриемией (при лечении диуретиками, ограничении поступления соли с диетой, диарее, рвоте), а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, т. к. возможно развитие симптоматической гипотензии.

С осторожностью следует применять АРА II при аортальном или митральном стенозе, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. На фоне нарушения функции почек необходим мониторинг уровней калия и креатинина сыворотки.

Взаимодействие АРА II с другими лекарственными средствами

АРА II могут иметь фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия (табл. 3).

Таблица 3

Лекарственные взаимодействия АРА II

Взаимодействующие препараты	АРА II	Результат взаимодействия
<i>Фармакодинамические взаимодействия</i>		
Алкоголь	Лосартан, Валсартан,	Усиление гипотензивного эффекта

	Эпросартан	
Антигипертензивные препараты, диуретики	Все	Усиление гипотензивного эффекта
Нестероидные противовоспалительные препараты, эстрогены, симпатомиметики	Все	Ослабление гипотензивного эффекта
К ⁺ -сберегающие диуретики, К ⁺ -содержащие препараты	Все	Гиперкалиемия
<i>Фармакокинетические взаимодействия</i>		
Препараты лития	Валсартан, Ирбесартан, Телмисартан	Увеличение C_{\max} , риск токсических эффектов
Варфарин	Валсартан, Телмисартан	Уменьшение C_{\max} , увеличение протромбинового времени
Дигоксин	Телмисартан	Увеличение C_{\max}

Примечание:

C_{\max} — максимальная концентрация.

С10. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

С10А. ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ КОНЦЕНТРАЦИЮ ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

С10АА. Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы

Историческая справка

Первые попытки снизить уровень холестерина с помощью лекарственных средств были предприняты в 50–60-х годах XX века. В то время активно исследовались возможности клофибрата, растительных стерина и высоких доз никотиновой кислоты. Не слишком высокая эффективность, а также частые побочные эффекты этих препаратов стали основанием для поиска средств с принципиально другими механизмами действия. На сегодня созданы пять групп гиполипидемических препаратов – секвестранты желчных кислот, фибраты, препараты никотиновой кислоты, антиоксиданты и статины.

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы) – наиболее эффективная и хорошо изученная группа гиполипидемических препаратов, которые радикально изменили подход к первичной и вторичной профилактике атеросклероза в его различных клинических формах, оттеснив на второй план традиционные гиполипидемические средства.

История статинов началась в 1976 г., когда был открыт новый класс антибиотиков – монокалинов, способных подавлять синтез холестерина (ХС) в печени. Впоследствии они получили название статинов.

Первыми представителями этого класса, получившими широкое клиническое распространение, стали производные грибов («естественные» статины) – овастатин, симвастатин, правастатин. Первый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – компактин был выделен в 1976 г. группой японских исследователей во главе с А. Эндо из продуктов жизнедеятельности грибковой плесени *Penicillium citrinum*. Компактин не получил применения в клинике, однако исследования на клеточных культурах *in vivo* продемонстрировали его эффективность и стали стимулом к поиску других статинов. В 1980 г. из грибкового микроорганизма *Aspergillus terreus* был выделен мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы ловастатин, внедренный в клиническую практику в 1987 г.

В дальнейшем были синтезированы синтетические статины – флувастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин. В связи с выявленными при применении церивастатина побочными эффектами, в конце 1990-х годов производство его было

прекращено.

В широкую клиническую практику статины начали активно внедрять в 80-х годах прошлого века.

АТС классификация

С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

С10 Гиполипидемические средства

С10А Препараты, снижающие концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови

С10АА Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы

С10АА01 Симвастатин

С10АА02 Ловастатин

С10АА03 Правастатин

С10АА04 Флувастатин

С10АА05 Аторвастатин

С10АА06 Церивастатин

С10АА07 Розувастатин

Химическая классификация статинов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Химическая классификация статинов

Статин	Химический класс	Липофильность	Группа
Ловастатин	Дериват мевинивой кислоты, эфир	Да	Естественные (производные пенициллиновых грибов и грибов <i>Aspergillus terreus</i>)
Правастатин	Дериват нафтален-гептановой кислоты, натриевая соль	Нет	Полусинтетические
Симвастатин	Дериват мевинивой кислоты, эфир	Да	Полусинтетические
Флувастатин	Дериват гептеновой кислоты, натриевая соль	Да	Синтетические
Аторвастатин	Дериват пиролл-гептановой кислоты, кальциевая соль	Да	Синтетические
Розувастатин	Дериват пиримидинил-гептеновой кислоты, кальциевая соль	Нет	Синтетические

Фармакокинетика

Абсорбция статинов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) варьирует от 31 % у ловастатина до 99 % у аторвастатина.

В печени все статины подвергаются эффекту «первого прохождения». Степень экстракции в печени варьирует от 46 % у правастатина до 90 % у розувастатина. Все статины интенсивно (более 95 %) связываются с белками плазмы, за исключением

правастатина (48 %).

Сравнительная фармакокинетика статинов приведена в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная фармакокинетика статинов

Параметры	Лова- статин	Симва- статин	Право- статин	Флюва- статин	Аторва- статин	Розува- статин
Липофильность	Липо- фильный	Липо- фильный	Гидро- фильный	Липо- фильный	Липо- фильный	Гидро- фильный
Время приема	Утром/ вечером во время еды	Вечером	На ночь	На ночь	Любое	Любое
Абсолютная биодоступность, %	5	5	18	24	12	20
Время полувыведения, часы	3	2	1,3	1,2	14	19
Связывание с белками	> 95	95–98	50	> 98	98	88
Наличие активных метаболитов	Да	Да	Нет	Нет	Да	Мало
Участие в метаболизме ферментов CYP450	CYP3A4	CYP3A4	нет	CYP2C9	CYP3A4	Практи- чески нет
Экскреция с мочой	10	13	20	6	< 5	10

Печень – главный путь удаления статинов. Только правастатин, наиболее гидрофильный среди них, выводится, главным образом, через почки (до 60 %), однако почечная недостаточность (ПН) не вызывает повышения концентрации правастатина в плазме крови. У других статинов доля печеночной экскреции (за счет синтеза желчных кислот) достигает (70–90 %).

Фармакокинетика правастатина и флувастатина у пожилых не изменена. Но после приема препаратов площадь под фармакокинетической кривой больше на 40–60 % у женщин и на 20–50 % у мужчин. Так же при приеме аторвастатина в этом возрасте она на 42 % выше, чем у молодых лиц.

Фармакодинамика

Статины являются продуктами жизнедеятельности микроорганизма *Aspergillus terreus* или их синтетическими аналогами. Их относят к новому классу антибиотиков - монокалинов. Статины ингибируют активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают образование эндогенного холестерина. По принципу отрицательной обратной связи в ответ на снижение синтеза холестерина происходит увеличение образования рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), которые захватывают ЛПНП, а также липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) из крови.

Под влиянием статинов липидный профиль плазмы крови меняется следующим

образом: снижается содержание общего холестерина и холестерина в ЛПНП, несколько повышается уровень холестерина в ЛПВП и снижается уровень триглицеридов.

Гиполипидемическое действие статинов представлено в табл. 3.

Таблица 3

Гиполипидемическое действие статинов

Группа	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	ХС	ТГ
Статины	++	+++	+	+++	+

Примечание:

«+» – слабый эффект; «++» – умеренный эффект; «+++» – выраженный эффект.

Снижение уровня общего холестерина на 1 % приводит к уменьшению риска развития ишемической болезни сердца, инсультов и т. п. – на 2 %, а конверсия ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту представляет собой ранний этап биосинтеза холестерина, поэтому под влиянием статинов в организме не происходит накопления потенциально токсичных стеролов (изопентинила, сквалена). Кроме того, ГМГ-КоА, после ингибирования статинами ГМГ-АТФ, легко метаболизируется назад до ацетил-КоА, который участвует во многих биохимических реакциях, происходящих в организме.

Известны и другие эффекты статинов: повышение устойчивости эндотелия к воздействию повреждающих факторов, стабилизация атеросклеротической бляшки, угнетение окислительных и воспалительных процессов. Одним из наиболее важных, наряду с гиполипидемическим, является противовоспалительный эффект статинов. Именно благодаря своему двуединому действию они наиболее эффективны как для профилактики, так и для лечения атеросклероза и его осложнений.

Показания и принципы использования статинов

Основные эффекты статинов:

- Снижение синтеза холестерина и концентрации ЛПНП.
- Повышение уровня ЛПВП.
- Снижение уровня триглицеридов.
- Повышение стабильности атеросклеротической бляшки.

Плейотропные (дополнительные, не липидные) эффекты статинов:

- Прямое сосудорасширяющее и антиишемическое действие, снижение периферического сопротивления, противодействие вазоспазму.
- Торможение миграции и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток.
- Антитромботические эффекты:
 - уменьшение агрегации тромбоцитов;
 - снижение синтеза тромбина;
 - увеличение фибринолиза;
 - снижение активности тканевого фактора моноцитов и концентрации фрагментов тромбина;

- снижение вязкости крови;
- уменьшение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 при увеличении производства тканевого активатора плазминогена в эндотелиальных клетках и снижение выраженности тканевого фактора;
- уменьшения риска тромбоза глубоких вен.
- Влияние на эндотелий:
 - увеличение синтеза NO;
 - вазодилатация за счет нормализации свойств эндотелия;
 - сохранение и/или восстановление барьерной функции эндотелия относительно окисленных ЛПНП;
 - уменьшение инфильтрации артериальной стенки макрофагами.
- Противовоспалительное действие:
 - снижение активности асептического воспаления, независимо от липидного фактора;
 - противовоспалительное действие на макрофаги, инфицированные хламидией;
 - снижение уровня С-реактивного белка;
 - уменьшение уровней реактивных разновидностей кислорода (т. е. супероксидных и гидроксильных радикалов), проявление противовоспалительной активности.
- Иммуносупрессивное действие:
 - уменьшение риска отторжения при пересадке органов;
 - синергизм в иммуносупрессивном действии с циклоспорином;
- Положительные клинические эффекты у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом:
 - снижение артериального давления (АД) и альбуминурии;
 - уменьшение риска диабета;
 - снижение реактивности гладкомышечных сосудистых клеток к катехоламинам;
 - предотвращение развития или уменьшение степени гипертрофии левого желудочка сердца.
- Лечение и профилактика нарушений ритма сердца:
 - антиаритмическое действие.
- Лечение и профилактика заболеваний головного мозга:
 - уменьшение формирования депозитов бета-амилоида и снижение риска деменции;
 - профилактика болезни Альцгеймера.
- Профилактика и лечение остеопороза:

- повышение плотности костной ткани и снижение частоты переломов костей у пожилых людей;
 - уменьшение активности остеокластов;
 - стимуляция костнообразующего белка и остеобластов;
 - профилактика и лечение желчнокаменной болезни;
 - снижение насыщения холестерином желчи;
 - растворение камней желчного пузыря.
- Тенденция к уменьшению случаев рака и других онкологических заболеваний.

Наиболее частые показания к назначению статинов представлены в табл. 4.

Таблица 4

Наиболее частые показания к назначению статинов

Показания	Статин					
	Аторва- статин	Симва- статин	Лова- статин	Права- статин	Флува- статин	Розува- статин
Гиперхолестеринемия	+	+	+	+	+	+
Гиперлипидемия	+	+	+	+		+
Гипертриглицеридемия	+	+		+		+
Смешанная гиперлипидемия	+	+		+	+	+
Гетерозиготная гиперхолестеринемия		+		+		+
Гомозиготная гиперхолестеринемия	+	+				+
Первичная дисбеталипопротеинемия	+	+		+		
Первичная профилактика ИБС			+			+
Замедление прогрессирования ИБС (вторичная профилактика)		+	+	+	+	+
Профилактика цереброваскулярных событий		+		+		+
Профилактика транзиторной ишемической атаки		+		+		+

Другие показания к применению статинов:

- Первичная и вторичная профилактика атеросклероза любой локализации:
 - коронарный;
 - мозговой (сосудистая деменция, ишемический инсульт);
 - сонных артерий;
 - периферических артерий;
 - почек;
 - другой локализации.
- Острый инфаркт миокарда с первого дня болезни.
- Сахарный диабет.
- Артериальная гипертензия.
- Трансплантация сердца.
- Пересадка почек.

- Желудочковые аритмии.
- Болезнь Альцгеймера.
- Тромбоз глубоких вен.
- Менопауза.
- Остеопороз и профилактика переломов.
- Снижение насыщения холестерином желчных камней, растворение холестериновых камней.

Статины, с учетом плеiotропных свойств, действуют практически на все звенья атерогенеза. Их назначают длительными курсами, при этом надо стремиться к использованию минимально эффективных доз (эквивалентные дозы препаратов: 20 мг симвастатина соответствуют 40 мг ловастатина, правастатина или 80 мг флувастатина, или 10 мг аторвастатина или 10 мг розувастатина. Рекомендуемые дозы статинов приведены в табл. 5.

Таблица 5

Рекомендуемые дозы статинов

Международное и химическое название INN	Начальная доза для лечения гиперхолестеринемии, мг	Доза для лечения ИБС, мг	Максимальная доза, мг
Симвастатин	5–10	10–20	40
Правастатин	10	10–20	40
Ловастатин	10	10–20	80
Аторвастатин	10	10–20	80
Флувастатин	20	20–40	80
Розувастатин	5–10	10–20	40

При необходимости коррекция режима дозирования проводится через 1 месяц лечения. Если уровень холестерина ЛПНП опускается ниже 1,94 ммоль/л (75 мг/дл) или уровень общего холестерина в плазме крови ниже 3,6 ммоль/л (140 мг/дл) – дозу препарата следует уменьшить.

Статины увеличивают продолжительность жизни пациентов из расчета 0,2 года с каждого непрожитого года.

Статины высокоэффективны у больных с наследственной гетерозиготной формой гиперхолестеринемии и у больных с ненаследственной (полигенной) формой гиперхолестеринемии. Больным с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и полным отсутствием рецепторов к ЛПНП назначать статины нецелесообразно (исключением является лишь аторвастатин, у которого наиболее высокая эффективность).

Побочные действия

В табл. 6 перечислены все возможные побочные эффекты статинов. Их суммарная частота около 1–3 %, что сопоставимо с переносимостью плацебо.

Противопоказания

Противопоказаниями к применению статинов является повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, заболевания печени в активной стадии, стойкое повышение сывороточных трансаминаз, беременность, кормление грудью.

Взаимодействие статинов с другими лекарственными средствами

При одновременном применении статинов и препаратов, ингибирующих фермент цитохром P4503A4 возрастает риск развития миопатии. P4503A4 участвует в метаболизме статинов и снижает скорость их элиминации.

Таблица 6

Побочные эффекты статинов

Побочные действия	Симва- статин	Аторва- статин	Лова- статин	Правас- статин	Флюва- статин	Розува- статин	Питава- статин
1	2	3	4	5	6	7	8
ЖКТ							
Диспепсия	+	+	+		+		
Тошнота	0.4% (0.6%)	+	2.5% (2.5%)	1.6% (1.6%)	3.2% (2.0%)	+	+
Рвота	+	+	+				
Боли в животе	0.9% (0.9%)	2.8% (0.7%)	2.0% (1.6%)	2.4% (2.5%)	4.9% (3.8%)	+	< 5%
Метеоризм	0.9% (0.7%)	2.1% (3.3%)	4.3% (4.2%)	1.2% (1.1%)	2.6% (2.5%)		
Запор	+	2.1% (1.8%)	3.2% (1.9%)	1.2% (1.3%)	3.1% (3.3%)	+	< 5%
Диарея	0.5% (0.3%)	2.7% (1.5%)	2.4% (2.3%)		4.9% (4.2%)		
Анорексия		+	+	+			
Изжога			+				
Нарушения вкуса			+	+			
Сухость во рту			+	+			
Панкреатит	+	+	+	+			
Повышение трансаминаз в 3 раза	+		+	+	+	+	2–4%
Холестатическая желтуха	+	+	+				
Гепатит	+	+	+	+	+		+
Цирроз печени				+			
Некроз печени				+			
Гепатома				+			
Нервная система							
Головная боль	+	5.4% (7.0%)	+	1.9% (1.8%)	8.9% (7.8%)	+	+
Бессонница		+	+	1.0% (0.9)	2.7% (1.4%)		
Гиперестезии					+		
Парестезии	+	+	+	+	+		
Амнезия				+			
Судороги	+	+	+	+			
Головокружение	+	1.2% (0.7%)	2.2% (2.1%)	2.2% (2.5%)	+		
Тремор				+			
Периферическая нейропатия	+	+		+			
Зуд		+		+			
Атрофия зрительного нерва			0.9% (0.8%)				
Непроизвольное движение глаз				+			

Парез лицевого нерва				+			
Психические расстройства			+				
Тревога				+			
Депрессия				+			
Аллергические реакции							
Аллергические реакции в целом	+	0.9% (2.6%)	+	+	2.3% (2.2%)	+	+
Сыпь, крапивница	0.6% (0.6%)	3.9% (0.7%)	1.0% (0.7%)	2.1% (2.2%)	2.3% (2.4%)		+
Отек лица					+		
Васкулит	+			+	+		
Тромбоцитопения	+	+	+	+	+		

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8
Волчаночноподобный синдром	+			+			
Ангioneвротический отек (с-м Стивенса-Джонсона)	+	+		+	+		
Токсический эпидермальный некролиз (с-м Лайелла)		+	+	+			
Анафилактический шок				+			
Костно-мышечная система							
Артралгии	+	2.0% (1.5%)	+	+	4.0% (4.1%)		
Артрит					2.1% (2.0%)		
Ревматическая полимиалгия	+						
Миалгия	1.2% (1.3%)	3.2% (1.1%)	1.8% (1.7%)	1.4% (1.4%)	5.0% (4.5%)	+	
Миозит		+	+		+		
Миопатия	+	+	+	+	+	+	?
Рабдомиолиз	+	+	+	+	+	+	
Повышение КФК	+	+	+	+	+	+	+
Мочеполовая система							
Нарушение функции почек (из-за миоглобинурии)		+		+		+	
Протеинурия						+	
Импотенция		+		+			
Гинекомастия				+			
Система крови							
Анемия	+		+	+			
Лейкопения				+			
Тромбоцитопения	+	+	+	+	+		
Кожа							
Фотосенсибилизация	+			+			
Диспигментация кожи				+			
Алоpecia		+		+			
Гипергликемия		+					
Гипогликемия		+					
Астения	+	2.2% (1.9%)	1.4% (1.4%)			+	
Боли в груди			+				
Инфекции верхних дыхательных путей				1.3% (1.3%)	16.2% (16.5%)		
Катаракта			+	+			

Примечание:

% – это число взято с плацебо-контролируемых исследований, в скобках указано процент частоты побочного эффекта в группе плацебо.

При одновременном назначении статинов с фибратами, никотиновой кислотой,

иммунодепрессантами (циклоспорин и др.), триазолом (флуконазол, интроконазол) или эритромицином возрастает вероятность развития миопатии.

Симвастатин и аторвастатин повышают концентрацию дигоксина в плазме крови, что требует соответствующего наблюдения. Симвастатин усиливает эффект непрямых антикоагулянтов, что увеличивает риск кровотечений.

Не выявлено клинически значимых взаимодействий при применении статинов с диуретиками, антигипертензивными средствами (ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов, блокаторами бета-адренорецепторов) и органическими нитратами.

Следует быть осторожными при одновременном применении статинов и иммунодепрессантов.

Н: ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ)

Н02. КОРТИКОСТЕРОИДЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Н02А. ПРОСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Н02АВ. Глюкокортикоиды

Историческая справка

Глюкокортикоиды – стероидные гормоны, вырабатываемые корой надпочечников. Этот термин относится также к полусинтетическим препаратам, таких как преднизолон, дексаметазон и другие, которые являются производными гидрокортизона, наиболее активного природного глюкокортикоида.

Употребление глюкокортикоидов в качестве лекарственных средств началось в 40-х гг. XX века. В 1937 г. из коры надпочечников выделили минералокортикоид дезоксикортикостерон, в 40-х гг – глюкокортикоиды кортизон и гидрокортизон. Вскоре был осуществлен их синтез.

Основным наиболее активным глюкокортикоидом, образующимся в организме человека, является гидрокортизон (кортизол), менее активные представлены кортизоном, кортикостероном, 11-дезоксикортизолом, 11-дегидрокортикостероном.

Продукция гормонов надпочечников находится под контролем ЦНС и связана с функцией гипофиза. Адrenокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ, кортикотропин) является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Кортикотропин усиливает образование и выделение глюкокортикоидов. Последние, в свою очередь, влияют на гипофиз, угнетая синтез кортикотропина и уменьшая, таким образом, дальнейшую стимуляцию надпочечников (по принципу отрицательной обратной связи). Длительное введение глюкокортикоидов (кортизона и его аналогов) может привести к угнетению и атрофии коры надпочечников, а также к снижению образования не только АКТГ, но и гонадотропных и тиреотропного гормонов гипофиза.

Классификации глюкокортикоидов

АТС классификация

Н: ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ)

Н02 Кортикостероиды для системного применения

Н02А Простые препараты кортикостероидов для системного применения

Н02АА Минералокортикоиды

Н02АА02 Флудрокортизон

Н02АВ Глюкокортикоиды

Н02АВ01 Бетаметазон

Н02АВ02 Дексаметазон

Н02АВ04 Метилпреднизолон

Н02АВ06 Преднизолон

Н02АВ08 Триамцинолон

Н02АВ09 Гидрокортизон

Н02АВ10 Кортизон

Н02АВ18 Мазипредон

Системные глюкокортикоиды можно разделить на несколько групп.

Классификация по происхождению

- Природные (гидрокортизон, кортизон).
- Синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

Классификация по продолжительности действия (в скобках – биологический (из тканей) период полувыведения ($T_{1/2}$ биол.))

- глюкокортикоиды короткого действия ($T_{1/2}$ биол. – 8–12 ч.): гидрокортизон, кортизон;
- глюкокортикоиды средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ биол. – 18–36 ч.): преднизолон, преднизон, метилпреднизолон;
- глюкокортикоиды длительного действия ($T_{1/2}$ биол. – 36–54 ч.): триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон.

Продолжительность действия глюкокортикоидов зависит от пути и места введения, вводимой дозы, растворимости лекарственной формы (мазипредон – водорастворимая форма преднизолонa). После употребления per os или в/в введении продолжительность действия зависит от $T_{1/2}$ биол., при в/м введении – от растворимости лекарственной формы и $T_{1/2}$ биол., при локальных инъекциях – от растворимости лекарственной формы и специфического пути/места введения.

Фармакокинетика

При приеме внутрь глюкокортикоиды всасываются быстро и почти полностью в верхних отделах тонкой кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5–1,5 ч. Еда несколько замедляет скорость их всасывания, при этом не уменьшает его степень.

Инъекционные формы глюкокортикоидов выпускаются в виде различных эфиров. Наиболее распространенные – сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты, ацетаты. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимые и при парентеральном введении имеют быстрое и относительно кратковременное действие. В неотложных ситуациях являются препаратами выбора и вводятся в/в, при в/м введении максимальный эффект развивается через 1–2 ч. Среди водорастворимых существуют и эфиры, которые являются пролекарствами, например, метилпреднизолон сулептанат. После в/в введения он быстро гидролизуется с высвобождением активного метилпреднизолона.

Ацетаты и ацетониды – мелкокристаллические суспензии, не растворимые в воде. Их действие развивается медленно (часы) и продолжается длительно (недели). Их вводят в суставы, суставные сумки и т. д. При в/м введении водонерастворимые эфиры медленно всасываются с началом действия через 24–48 ч., с максимумом – через 4–8 дней и продолжительности действия до 4 недель. Нельзя вводит их в/в.

В плазме глюкокортикоиды связаны с белками – транскортином и альбумином. При этом, природные глюкокортикоиды связываются с белком на 90 %, а полусинтетические глюкокортикоиды – на 40–60 %. Этим обусловлена высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокая активность.

Глюкокортикоиды метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее и имеют менее длительный период полувыведения, чем полусинтетические. Кортизон и преднизон подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты – гидрокортизон и преднизолон, соответственно. Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2–3 раза больший период полувыведения.

Экскреция метаболитов осуществляется почками. При почечной недостаточности коррекция дозы не проводится.

Фармакодинамика

Механизм действия глюкокортикоидов до конца не выяснен. Считают, что действие глюкокортикоидов на клетки-мишени осуществляется, главным образом, на уровне регуляции транскрипции генов. Оно опосредуется взаимодействием глюкокортикоидов со специфическими глюкокортикоидными внутриклеточными рецепторами (альфа-изоформа). Эти ядерные рецепторы способны связываться с ДНК и относятся к семейству лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции. Рецепторы глюкокортикоидов обнаружены практически во всех клетках. Однако, в разных клетках их количество варьирует, они также могут различаться по молекулярной массе,

сродству к гормону и другим физико-химическим характеристикам. Внутриклеточные рецепторы, представляющие собой цитозольные белки, неактивны и входят в состав гетерокомплексов, включающих также белки теплового шока (heat shock protein, Hsp90 и Hsp70), иммунофилин с молекулярной массой 56 000 и др. Белки теплового шока способствуют поддержанию оптимальной конформации гормоносвязывающего домена рецептора и обеспечивают высокое сродство рецептора к гормону.

После проникновения через мембрану внутрь клетки, глюкокортикоиды связываются с рецепторами, что приводит к активации комплекса. При этом олигомерный белковый комплекс диссоциирует – отсоединяются белки теплового шока (Hsp90 и Hsp70) и иммунофилин, в результате чего рецепторный белок, входящий в комплекс в виде мономера, приобретает способность димеризоваться. Вслед за этим комплексы «глюкокортикоид + рецептор» транспортируются в ядро, где взаимодействуют с участками ДНК и регулируют (активируют или подавляют) процесс транскрипции определенных генов (эффект генома). Это приводит к стимуляции или супрессии образования м-РНК. Вследствие трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу-А₂ и, тем самым, угнетает синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Ряд эффектов глюкокортикоидов (например, быстрое ингибирование глюкокортикоидами секреции АКТГ) развиваются очень быстро и не могут быть объяснены экспрессией генов (т. н. эффекты внегеномных глюкокортикоидов). Такие свойства могут быть опосредованы нетранскрипторными механизмами, либо взаимодействием с обнаруженными в некоторых клетках рецепторами глюкокортикоидов на плазматической мембране. Полагают также, что эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на разных уровнях в зависимости от дозы. Например, при низких концентрациях глюкокортикоидов (> 10–12 моль/л) проявляются геномные эффекты (для их развития требуется более 30 мин.), при высоких – внегеномные.

Основные клинические эффекты

1. Влияние на водно-электролитный обмен

Глюкокортикоиды замедляют выделение из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев, усиливают выведение калия. Такие минералокортикоидные эффекты в большей мере присущи природным глюкокортикоидам (кортизону и гидрокортизону), в меньшей – полусинтетическим (преднизону, преднизолону, метилпреднизолону). У фторированных препаратов – триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона – минералокортикоидная активность отсутствует.

Глюкокортикоиды подавляют всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. В результате развивается гипокальциемия и гиперкальциурия.

2. Влияние на углеводный обмен

Стимуляция глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемия, глюкозурия до развития стероидного диабета. Глюкокортикоиды являются контринсулярными гормонами.

3. Влияние на белковый обмен

Глюкокортикоиды подавляют синтез белка, усиливают процессы катаболизма, особенно в коже, в мышечной и костной тканях. Это приводит к похудению, мышечной слабости, атрофии кожи и мышц, стриям, кровоизлияниям, замедлению заживления ран. Как следствие распада белкового матрикса кости и гипокальциемии развивается остеопороз.

4. Влияние на жировой обмен

Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу вследствие того, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса – липогенез.

5. Влияние на сердечно-сосудистую систему

Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина-II. Уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда. Недостаточность коры надпочечников характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол, слабой реакцией на адреналин. В сочетании с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов эти изменения могут привести к сосудистому коллапсу.

6. Противовоспалительное действие

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов обусловлено многими факторами, ведущим из которых является подавление активности фосфолипазы А2. Глюкокортикоиды действуют опосредованно: увеличивают экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов (анексинов), индуцируют продукцию этих белков, один из которых – липомодулин – ингибирует активность фосфолипазы А2. Угнетение этого фермента приводит к угнетению высвобожденные арахидоновой кислоты и торможению образования нескольких медиаторов воспаления – простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана, фактора активации тромбоцитов и др. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают экспрессию гена, кодирующего синтез ЦОГ-2, дополнительно блокируя образование провоспалительных простагландинов.

Глюкокортикоиды улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, вызывают вазоконстрикцию капилляров, уменьшают экссудацию жидкости. Стабилизируют

клеточные мембраны, в т. ч. мембраны лизосом, предотвращая выход лизосомальных ферментов и снижая их концентрацию в месте воспаления.

Таким образом, глюкокортикоиды влияют на альтернативную и экссудативную фазы воспаления, препятствуют распространению воспалительного процесса.

Ограничение миграции моноцитов в очаг воспаления и торможение пролиферации фибробластов обуславливают антипролиферативное действие.

Глюкокортикоиды подавляют образование мукополисахаридов, ограничивая тем самым связывание воды и белков плазмы в очаге ревматического воспаления. Подавляют активность коллагеназы, препятствуя деструкции хрящей и кости при ревматоидном артрите.

7. Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие

Глюкокортикоиды подавляют пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, который лежит в основе их применения при трансплантации органов и тканей. Глюкокортикоиды тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (больше Т-хелперов, чем Т-супрессоров), снижают их цитотоксическую активность. В-лимфоциты устойчивы к действию глюкокортикоидов, но введение высоких доз метилпреднизолона ведет к снижению концентрации иммуноглобулинов, что связано с первоначальным усилением их катаболизма и последующим торможением синтеза. В то же время, у больных с иммунодефицитом они снижают супрессорную активность лимфоцитов, восстанавливая тем самым уровень иммуноглобулинов. Глюкокортикоиды препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

В последние годы выявлена способность глюкокортикоидов воздействовать на систему цитокинов, синтез которых моноцитами и макрофагами имеет важное значение для иммунорегуляции и развития воспаления. Глюкокортикоиды подавляют выработку так называемых «провоспалительных» цитокинов (интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухолей), которые участвуют в механизмах иммунного ответа, влияя на Т-клеточное распознавание антигенов. Этим цитокинам отводят большую роль в патогенезе ревматических заболеваний, бактериального менингита.

8. Влияние на систему крови

Глюкокортикоиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению. В то же время, они стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

При интерпретации анализа крови следует учитывать, что после приема даже одной дозы глюкокортикоидов отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Максимум изменений в крови происходит через 4–6 ч., восстановление первоначального состояния – через 24 ч. По-

сле завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения сохраняются в течение 1–4 недель.

9. Влияние на эндокринную систему

Отмечается угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательного обратной связи. Глюкокортикоиды вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является следствием прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза. Уменьшение уровня половых гормонов рассматривается как один из факторов развития глюкокортикоидного остеопороза.

Общие показания к назначению глюкокортикоидов

Существует три различных вида глюкокортикоидной терапии.

1. Заместительная терапия

Употребление глюкокортикоидов при надпочечниковой недостаточности, когда используют физиологические дозы глюкокортикоидов. Для заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности глюкокортикоиды могут применяться в течение всей жизни. При этом кортизон или гидрокортизон вводятся с учетом циркадного ритма – 2/3 дозы утром и 1/3 вечером. Другие глюкокортикоиды принимают один раз в день утром.

2. Супрессивная терапия

Употребление глюкокортикоидов при адреногенитальном синдроме в фармакологических (супрафизиологических) дозах, что ведет к угнетению секреции АКТГ и дальнейшего снижения гиперсекреции андрогенов корой надпочечников. В этом случае только 1/3 суточной дозы кортизона или гидрокортизона дается утром, а 2/3 дозы вечером. Вторым вариантом является назначение глюкокортикоидов равными дозами 3 раза в день.

3. Фармакодинамическая терапия

Наиболее частый вариант использования глюкокортикоидов в фармакологических дозах. Фармакодинамическая терапия распределяется на системную и местную. При системной терапии глюкокортикоиды назначают в расчете на их противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное, противошоковое и противорвотное действия. При большинстве заболеваний они вызывают симптоматическое улучшение и не влияют на первопричину заболевания, то есть лечение этими препаратами не является этиотропным.

При проведении системной фармакодинамической терапии могут быть использованы различные пути введения и режимы дозирования глюкокортикоидов в зависимости от состояния больного (табл. 1).

Показания в терапевтической клинике

1. Ревматические заболевания

Глюкокортикоиды в ревматологии являются наиболее эффективными и универсальными противовоспалительными препаратами, которые имеют выраженную иммуномодулирующую активность. Благодаря этому достигнут прогресс в лечении большинства ревматических заболеваний, прежде всего системной красной волчанке. При системной склеродермии, системных васкулитах, ревматической полимиалгии, дерматомиозите, полимиозите, гигантоклеточном артериите они являются средствами первой линии.

У больных системной красной волчанкой, в зависимости от проявлений заболевания и его хода, глюкокортикоиды могут назначаться как системно, так и местно (табл. 2).

Таблица 1

Режимы дозирования глюкокортикоидов при системной фармакотерапии

Режим дозирования	Показание	Комментарий	Эффективность	Нежелательные реакции
Внутрь, низкая доза (< 10 мг преднизолонa) 1 раз в день	Поддерживающая терапия	Физиологическая доза, послабление симптомов заболевания	+	+
Средняя доза (> 10 мг преднизолонa), альтернирующая схема (через день)	Заболевание легкой и средней тяжести; поддерживающая терапия	Более редкое развитие побочных реакций, меньшее подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	++	+
Умеренная/высокая доза один раз в день	Контроль активности заболевания	Выраженный эффект при многих ревматических заболеваниях; редкие побочные реакции, чем при разделении на несколько приемов	++	++
Умеренная/высокая доза в несколько приемов	Быстрый контроль активности заболевания	Более значительный эффект, чем при однократном приеме эквивалентной дозы	+++	+++
«Мини-пульс» (100–200 мг преднизолонa в течение 2–5 дней)	Быстрый контроль активности тяжелого заболевания	Более быстрый эффект; возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	+++	++
Внутримышечно депо-глюкокортикоиды	Ограниченное использование	Временное улучшение состояния	++	++
Внутривенно пульс-терапия	Безотлагательная терапия тяжелых, угрожающих жизни заболеваний	Быстрый эффект; возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	++++	++++

Таблица 2

Способы назначения глюкокортикоидов при системной красной волчанке

Проявления и течение заболевания	Способ назначения
Кожные проявления	Местное употребление или введение в очаг поражения
Незначительная активность заболевания	Преднизолон < 0,5 мг/кг/сут. (или другой глюкокортикоид в эквивалентной дозе) в один или несколько приемов
Выраженная активность заболевания	<i>Внутрь:</i> Преднизолон – 1 мг/кг/сут. (или другой глюкокортикоид в эквивалентной дозе) в один или несколько приемов; длительность курса не больше 4 недель. <i>Внутривенно:</i> Метилпреднизолон – 1 г или 15 мг/кг за 30 мин. в течение 1-4 дней

Основные принципы использования глюкокортикоидов связаны с путем их использования.

Системная терапия:

- низкие дозы;
- высокие дозы;
- альтернирующая терапия;
- пульс-терапия;
- сочетанная (в первую очередь с цитостатиками).

Локальная терапия:

- внутрисуставное, периартикулярное и др. введение.

Местная терапия (мази, капли, аэрозоль).

Системное употребление глюкокортикоидов – наиболее эффективный метод лечения ревматических заболеваний, позволяет существенно улучшить прогноз и продолжительность жизни пациентов.

При ревматических заболеваниях используют глюкокортикоиды короткого действия – преднизолон и метилпреднизолон, после приема которых активность АКТГ возобновляется через 24–36 ч. Длительный прием триамцинолона и дексаметазону нежелательный. Триамцинолон приводит к более частому развитию мышечной атрофии, исхудания, слабости, поражения ЖКТ, а дексаметазон – к выраженному подавлению функции коры надпочечников и значительной задержки жидкости в организме.

В лечении глюкокортикоидами условно выделяют 5 основных фаз:

- индукция глюкокортикоидов короткого действия в дозе, которая приблизительно отвечает 1 мг/кг/сут. преднизолона с 8-часовым интервалом;
- консолидация: переход на однократный прием всей дозы в утренние часы;
- снижение: скорость его зависит от дозы, возможный переход на альтернирующую терапию;
- поддерживающее лечение (минимально эффективная доза препарата);
- профилактика осложнений глюкокортикоидной терапии (начинается с фазы индукции).

Обычно доза глюкокортикоидов варьирует от 40 до 100 мг/сут. (0,5 мг/кг/сут. – 1,5 мг/кг/сут. в пересчете на преднизолон). Сначала дневную дозу препарата делят на 3 приема, затем переходят на однократный прием в утренние часы. В табл. 3 представлены основные показания к системному применению глюкокортикоидов при ревматических заболеваниях.

Подбор начальной дозы глюкокортикоидов, длительность терапии, темпов ее снижения, следует проводить не эмпирически, а ориентируясь на стандартизированные клинико-лабораторные параметры активности заболевания.

2. Бронхиальная астма

Эффект глюкокортикоидов обусловлен двумя факторами: притеснением в бронхах аллергического воспаления и повышением чувствительности бета-2-рецепторов бронхов к симпатомиметикам и катехоламинам.

При обострении бронхиальной астмы на любой ступени лечения рекомендуется назначать «спасительный» курс глюкокортикоидов перорально.

Таблица 3

Основные показания к системному применению глюкокортикоидов

Заболевание	Показание	Препарат
Ревматоидный артрит	Неэффективность НПВП или противопоказание для назначения НПВП (+ базисная терапия)	Преднизолон 10 мг/сут.
	Ревматоидный васкулит	Преднизолон 1 мг/кг/сут. + ЦФ 1–2 мг/кг/сут.
Системная красная волчанка	Артрит, низкая активность болезни	Преднизолон 15 мг/сут.
	Поражение почек, ЦНС	Преднизолон 1 мг/кг/сут. + ЦФ
Полимиозит/дерматомиозит		Преднизолон 1 мг/кг/сут.
Синдром Шегрена	Васкулит	Преднизолон 1 мг/кг/сут.
Узелковый полиартериит и синдром Чарга-Стросса	Умеренная активность	Преднизолон 1 мг/кг/сут.
	Высокая активность	Преднизолон 1 мг/кг/сут. + ЦФ 1–2 мг/кг/сут.
Гранулематоз Вегенера		Преднизолон 1 мг/кг/сут. + ЦФ 1–2 мг/кг/сут.
Системная склеродермия	Миозит, плеврит, васкулит, перикардит, артрит	Преднизолон 15–60 мг/сут.
Синдром эозинофилии-миалгии		Преднизолон 1 мг/кг/сут.
Рецидивирующий полихондрит		Преднизолон 0,5–1,0 мг/кг/сут.
Побочные эффекты базисной терапии		Преднизолон 15–60 мг/сут.

Показания к нему:

– прогрессивное ухудшение состояния больного и снижение объема форсиро-

- ванного выдоха за 1 секунду;
- снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду ниже 60 % от нормы;
 - нарушение сна, вызванное бронхиальной астмой;
 - сохранение утренних симптомов на протяжении дня;
 - снижение эффективности ингаляционных бронхолитиков;
 - необходимость введения бета-2-стимуляторов с помощью стационарного ингалятора или инъекций.

Схема проведения «спасительного» курса: 30–60 мг/сут. преднизолона (или эквивалентная доза другого препарата) в виде однократного приема в течение 2 дней, в последующие дни при стабилизации состояния – снижение дозы и отмена. Детям – 1–2 мг/кг в течение 1–5 дней, не снижая дозу.

Необходимо учитывать следующие *особенности употребления глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой*:

- При тяжелом приступе их следует применять как можно раньше, поскольку они предотвращают внезапную смерть, снижают вероятность рецидива.
- При тяжелом приступе необходимо вводить в/в быстродействующий глюкокортикоид (преднизолона фосфат, гидрокортизона гемисукцинат и другие). Если нет возможности парентерального введения, больной должен принять глюкокортикоид перорально.
- Эффект глюкокортикоидов отмечается лишь через 1–2 ч. после в/в введения. Поэтому необходимо комбинировать глюкокортикоиды с бета-2-стимуляторами и/или аминофиллином (эуфиллином).
- Ингаляционные глюкокортикоиды (беклометазона дипропионат и другие) являются средством профилактики приступов бронхиальной астмы, они способствуют снижению дозы системных глюкокортикоидов или вообще позволяют обойтись без их назначения. При обострении бронхиальной астмы перед назначением ингаляционного глюкокортикоида можно провести короткий (5–7 дней) курс глюкокортикоидов перорально.

3. Воспалительные заболевания толстой кишки

Глюкокортикоиды применяются в виде коротких курсов для индукции ремиссии. При неспецифическом язвенном колите, особенно при локализации в дистальном отделе, глюкокортикоиды применяют как препараты первой линии в виде свечей или клизм (гидрокортизон, преднизолон).

При средней и тяжелой формах неспецифического язвенного колита и болезни Крона преднизолон (преднизон) применяют перорально (40–60 мг/день). Парентерально глюкокортикоиды вводят стационарным больным с тяжелой/молниеносной формой в течение 7–10 дней (40–60 мг/день). После возобновления нормального питания больных переводят на преднизолон перорально с последующей постепенной

отменой. В любом случае следует стремиться к более коротким курсам глюкокортикоидов.

Для уменьшения системного действия применяют специальные эфиры преднизолона (метасульфобензоат) или новые препараты (беклометазона дипропионат, тиксокортола пивалат, будезонид). Перспективным является употребление будезонида в виде специальной оральной лекарственной формы с контролируемым высвобождением в толстом кишечнике. При болезни Крона будезонид по эффективности равняется преднизолону, но превосходит его по переносимости и в меньшей степени подавляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Учитывая, что эффект от лечения развивается медленно (максимум через 4–8 недель), будезонид рекомендуется применять длительно для поддержки стойкой ремиссии.

4. Отек мозга

Глюкокортикоиды предотвращают и ослабляют выраженность вазогенного отека мозга, который развивается при опухолях мозга, некоторых инфекциях (абсцесс мозга, бактериальный менингит). При этом типе отека первичным является повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера, в результате чего происходит проникновение во внеклеточное пространство осмотически активных веществ и воды. Эффект глюкокортикоидов обусловлен их стабилизирующим влиянием на мембраны клеток эндотелия сосудов мозга. Наиболее эффективными препаратами при вазогенном отеке мозга является дексаметазон, бетаметазон и метилпреднизолон.

Однако глюкокортикоиды неэффективны при целюлярном (цитотоксическом) отеке мозга, где первичным является повреждение клеток мозга. Этот тип отека присущ для ишемично-гипоксических поражений мозга (асфиксия, тромбоз, кровоизлияние, эмболия и другие).

5. Инфекционные заболевания

Глюкокортикоиды при инфекциях применяют в ситуациях, когда чрезмерно выраженные иммунные реакции могут быстрее усилить имеющийся патологический процесс, чем привести к его разрешению. Несмотря на частое назначение глюкокортикоидов при тяжелых формах инфекций, их эффект объективно доказан только при ограниченном количестве инфекционных заболеваний.

При пневмоцистной пневмонии (у больных СПИДОМ) глюкокортикоиды, применяемые в первые 72 ч. от начала введения антибиотиков, значительно ослабляют воспаление, улучшают оксигенацию, снижают частоту развития дыхательной недостаточности и смертности.

При туберкулезном перикардите назначение глюкокортикоидов приводит к быстрому улучшению состояния больных и снижению летальности. При туберкулезном менингите снижают риск развития осложнений, в частности, гидроцефалии. Дексаметазон в этом случае вводится в/м в дозе 12 мг/день взрослым и 8 мг/день детям с массой тела менее 25 кг в течение 3 недель с постепенной отменой в последующие 3 недели.

При тифозной лихорадке глюкокортикоиды снижают смертность больных с шоком (дексаметазон: первая доза – 3 мг/кг, дальше восемь доз по 1 мг/кг каждые 6 ч., в/в).

Терапевтический эффект глюкокортикоидов также подтвержден при столбняке, инфекционном мононуклеозе с прогрессирующей бронхообструкцией, гнойном менингите (особенно вызванному *Haemophilus influenzae*), тяжелых формах ларинготрахеобронхита («ошибочный круп»), аллергическом бронхолегочном аспергиллезе.

Эффект глюкокортикоидов не доказан при церебральных формах малярии, вирусному бронхиолиту, остром вирусном гепатите, хроническом гепатите В, септическом шоке, вирусе простого герпеса.

В любом другом случае к необходимости использования глюкокортикоидов необходимо подходить индивидуально, ввиду соотношения возможной пользы и риска от их употребления.

При бактериальном менингите у детей, вызванному *Haemophilus influenzae*, и, возможно, *Streptococcus pneumoniae*, доказанная эффективность короткого курса дексаметазона. Дексаметазон снижает летальность, уменьшает лихорадку, купирует отек мозга и улучшает неврологический прогноз, включая уменьшение случаев потери слуха.

Эффект дексаметазона обусловлен торможением индуцированного продуктами распада бактерий высвобождения из макрофагов, астроцитов и других клеток, биологически активных веществ – цитокинов (интерлейкин-1-6 и другие), простагландинов, фактора активации тромбоцитов, – которые увеличивают проницаемость гемато-энцефалического барьера, вызывают менингеальное воспаление, повышают внутричерепное давление и ухудшают мозговой кровоток. Кроме того, дексаметазон снижает образование окиси азота, который усиливает повреждение нервной ткани.

Принципиально важно, чтобы первая доза дексаметазона была введена, как минимум, за 10–15 мин. до начала употребления антибиотиков, поскольку они вызывают лизис микроорганизмов, при котором происходит высвобождение указанных выше биологически активных веществ под действием фрагментов разрушенной бактериальной клетки. Дексаметазон вызывает некоторое снижение проницаемости гемато-энцефалического барьера, однако она сохраняется на уровне, достаточном для прохождения антибиотиков, которые используются при менингите.

Дозирование: по 0,15 мг/кг внутривенно каждые 4 ч. в течение 4 дней.

Меры предосторожностей: необходимо следить за состоянием ЖКТ, при развитии кровотечения или мелены препарат отменяется. Не следует применять эту методику у новорожденных (не доказанная эффективность) и при вирусном менингите.

Основные принципы использования

1. Принципы длительной терапии глюкокортикоидами:

- назначать только когда не достигнут терапевтический эффект при лечении другими, менее активными лекарственными средствами. Исключение составляют надпочечная недостаточность, адреногенитальный синдром, опасные для жизни заболевания;
- начинать с наименьшей эффективной дозы, которую по необходимости можно увеличить до получения желаемого эффекта;
- подбирать дозу индивидуально, больше в зависимости от характера заболевания, реакции больного, лечения, чем от возраста или массы тела;
- по получении желаемого эффекта дозу следует постепенно снижать к минимальной, на которой сохраняется клинический эффект;
- использовать глюкокортикоиды средней длительности действия;
- принимать с учетом циркадного ритма, можно один раз на сутки;
- после стабилизации состояния больного переходить на альтернирующую терапию.

2. Хронотерапевтический подход

Учитывая циркадный физиологичный ритм выделения глюкокортикоидов, при постоянном лечении нельзя делить суточную дозу на 3–4 части и принимать через равные промежутки времени, поскольку при этом растет риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Прием утром снижает опасность угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития остеопороза, поскольку утром гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных глюкокортикоидов.

В большинстве случаев препараты глюкокортикоидов следует принимать в виде одной утренней дозы, особенно это касается препаратов длительного действия. Другим вариантом является прием большей части препарата (2/3–3/4) утром и меньшей части, которая осталась, около полудня.

3. Альтернирующая терапия

Альтернирующая терапия используется у больных, которым планируется длительный пероральный курс глюкокортикоидов. Она заключается в назначении препарата через день в виде одной дозы. Эта доза должна быть в 2 раза больше той, которая использовалась до перехода на альтернирующую терапию.

Преимущества альтернирующей терапии:

- меньшее угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение риска развития надпочечной недостаточности;
- снижение риска развития инфекционных осложнений;
- уменьшение задержки роста у детей.

При этом альтернирующая терапия не уменьшает риск развития остеопороза.

Переход с ежедневного приема на альтернирующую терапию должен быть постепенным и только после стабилизации состояния больного. Однако при некоторых заболеваниях, например, нефротическом синдроме у детей, лечение может быть сразу начато с альтернирующей терапии.

Для альтернирующей терапии применяются только глюкокортикоиды средней длительности действия (преднизолон, метилпреднизолон, преднизон), после приема одной дозы которых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система угнетается на 12–36 ч. Нельзя использовать глюкокортикоиды длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон), поскольку даже их назначение через день не уменьшает риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Альтернирующая терапия недостаточно эффективна при лечении гематологических заболеваний, язвенного колита, злокачественных опухолей, при тяжелых состояниях. Иногда у больных бронхиальной астмой, ревматоидным артритом может происходить обострение симптомов заболевания на второй «безгормональный» день. В этих случаях можно увеличить дозу препарата, принять небольшую дополнительную дозу на второй день или, при бронхиальной астме, назначить ингаляционные глюкокортикоиды.

4. Пульс-терапия

Пульс-терапия – назначение сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок. Чаще всего используется метилпреднизолон, который в виде натрия сукцината вводят в дозе 1–2 г внутривенно капельно за 30–60 мин. один раз в день в течение 3–5 дней. Наибольшая концентрация препарата в крови развивается через 1 ч. с последующим снижением в течение 6–7 ч. Метилпреднизолон накапливается в различных тканях организма, причем больше в воспаленных, чем в нормальных (в том числе, в головном мозге), а также в эритроцитах.

Показаниями к пульс-терапии являются тяжелые и опасные для жизни заболевания, прежде всего, системные заболевания соединительной ткани.

Ревматология:

- анкилозирующий спондилит (тяжелое течение);
- васкулиты;
- волчаночный нефрит;
- полимиозит/дерматомиозит;
- ревматоидный артрит (при наличии тяжелых васкулитов или висцеральных поражений, острой суставной синдром);
- системная красная волчанка без поражения почек (эффективный метод купирования лихорадки, артралгий, серозитов, миозита, гематологических нарушений, поражений ЦНС).

Неврология:

- острый неврит зрительного нерва;

- острая травма спинного мозга;
- рассеянный склероз.

Гематология:

- тромбоцитопеническая пурпура.

Трансплантология:

- реакция отторжения трансплантата.

Побочные реакции

При системной терапии глюкокортикоидами побочные реакции могут включать изменения со стороны многих органов и систем (табл. 4).

Риск появления побочных реакций повышается с увеличением доз и длительности употребления глюкокортикоидов. В зависимости от частоты, условий возникновения и клинической значимости, побочные реакции, обусловленные системным употреблением глюкокортикоидов, подразделяются на несколько групп (табл. 5).

Современные методы употребления глюкокортикоидов (альтернирующая терапия, пульс-терапия), их ингаляционное и внутрисуставное введения позволяют не только уменьшить частоту развития побочных реакций, но и повысить эффективность терапии. Однако при любой схеме терапии необходимо проводить контроль за побочными реакциями.

Средства контроля за побочными реакциями глюкокортикоидов

- Наблюдение за динамикой массы тела.
- Измерение уровня артериального давления.

Таблица 4

Побочные реакции при системной терапии глюкокортикоидами

<p>Костно-мышечная система:</p> <ul style="list-style-type: none"> – миопатия; – остеопороз; – патологические переломы; – компрессионные переломы позвоночника; – асептический некроз головки бедренной кости 	<p>Желудочно-кишечный тракт:</p> <ul style="list-style-type: none"> – стероидные язвы желудка и кишечника; – кровотечения, перфорации; – эзофагит; – диспепсия; – панкреатит
<p>Кожа:</p> <ul style="list-style-type: none"> – кровоизлияние; – угри; – стрии; – истончение кожи; – атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (наиболее опасное введение в дельтовидную мышцу) 	<p>Эндокринная система:</p> <ul style="list-style-type: none"> – задержка полового развития; – угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; – замедление роста у детей; – нарушение менструального цикла (вторичная аменорея); – стероидный диабет, манифестация латентного диабета
<p>Регенерация:</p>	<p>Сердечно-сосудистая система:</p>

– нарушение заживления ран	– гипертензия
Центральная нервная система: – неустойчивое настроение; – психоз; – синдром псевдоопухоли мозга	Водно-электролитный обмен: – задержка натрия и воды; – гипокалиемия; – отеки; – гиперосмолярная кома
Глаза: – глаукома; – задняя субкапсулярная катаракта; – экзофтальм	Иммунитет: – «смазывание» клинической картины инфекций; – активизация туберкулеза и других инфекций
Метаболические: – гипергликемия; – гиперлипидемия; – повышение аппетита; – кушингоидный синдром; – негативный азотистый баланс	

- Исследование сахара крови и мочи.
- Определение электролитного состава плазмы (для профилактики гипокалиемии, особенно при сопутствующем употреблении диуретиков).
- Контроль состояния ЖКТ (у больных с диспептическими явлениями для предупреждения образования язв назначают антациды).
- Контроль состояния костно-мышечной системы (длительный прием глюкокортикоидов в дозе $> 7,5$ мг/день преднизолона ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей). Наиболее выраженные изменения костно-мышечной системы происходят в первые 6 месяцев, причем назначение препаратов через день не ослабляет костных поражений. Для профилактики и лечения рекомендуются препараты кальция, витамин Д, тиазидные диуретики, с одновременным ограничением потребления натрия, бифосфонаты, половые

Таблица 5

Время и условия возникновения побочных реакций при использовании глюкокортикоидов

В начале лечения (как правило, невозможно избежать)	Нарушение сна; эмоциональная лабильность; повышение аппетита;; повышение массы тела
У больных, которые относятся к группам риска, и при сопутствующем употреблении других препаратов	Гипертензия; гипергликемия (вплоть до развития диабета); ульцерогенный эффект; угревая сыпь
При поддерживающей или интенсивной терапии (риск снижается при использовании минимальных доз и щадящих режимов)	Кушингоидный синдром; угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; инфекционные осложнения; остеонекроз; миопатия;

	нарушение заживления ран
Поздние реакции (возможно, дозозависимые)	Остеопороз; атрофия кожи; катаракта; атеросклероз; задержка роста; жировое перерождение печени
Жидкие и непредсказуемые осложнения	Психоз; синдром псевдоопухоли мозга; глаукома; эпидуральный липоматоз; панкреатит

гормоны. Следует проявлять осторожность относительно наиболее опасного осложнения – асептического некроза костей. Необходимо предупреждать больных о возможности его развития. При появлении любых «новых» болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости.

- Офтальмологическое обследование с измерением внутриглазного давления и исследованием с помощью щелевой лампы на предмет катаракты.
- Контроль развития инфекционных осложнений.

Противопоказания

Противопоказания для назначения глюкокортикоидов относительны и потому должны приниматься во внимание при планировании длительной терапии. К ним относятся сахарный диабет (особенно опасные фторированные глюкокортикоиды), психические заболевания, эпилепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, выраженный остеопороз, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелая сердечная недостаточность.

В неотложных ситуациях глюкокортикоиды вводят без учета противопоказаний.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Некоторые лекарственные средства способны влиять на концентрацию глюкокортикоидов в крови. Так, фенobarбитал и рифампицин интенсифицируют метаболизм гормонов в печени и тем самым уменьшают их лечебное действие. Сочетанное употребление стероидов и тиазидных диуретиков значительно увеличивает риск гипергликемии и гипокалиемии. Одновременное назначение с ацетилсалициловой кислотой снижает ее уровень в крови так, что концентрация оказывается ниже терапевтической.

Бета-2-адреномиметики длительного действия (сальметерол и формотерол) и ингаляционные глюкокортикоиды имеют комплементарное действие и синергизм.

Теofilлин в низких дозах обладает не только бронхорасширяющим, но и противовоспалительным эффектом, и может усиливать противовоспалительную активность ингаляционных стероидов. Вероятно, этим можно объяснить увеличение их клинического эффекта при комбинировании глюкокортикоидов с низкими дозами теofilлина у больных бронхиальной астмой.

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01A. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклины – группа антибиотиков, относящихся к классу близких по химическому строению и биологическим свойствам поликетидов, и характеризующихся общим спектром и механизмом антимикробного действия с полной перекрестной устойчивостью и близкими фармакологическими характеристиками. Различия касаются некоторых физико-химических свойств, степени антибактериального эффекта, особенностей всасывания, распределения, метаболизма в макроорганизме и переносимости.

Первый тетрациклин было получено в конце 40-х годов. В связи с появлением большого количества резистентных микроорганизмов и многочисленными нежелательными реакциями применения тетрациклинов ограничено.

Наибольшее клиническое значение тетрациклины (природный тетрациклин и полусинтетический доксициклин) сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, некоторых зоонозах, тяжелой угревой сыпи.

Классификации тетрациклинов

АТС классификация

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного использования

J01A Тетрациклины

J01AA Тетрациклины

J01AA02 Доксициклин

J01AA05 Метациклин

J01AA07 Тетрациклины

J01AA52 Доксициклин, комбинации

J01AA57 Тетрациклины, комбинации

Химическая классификация тетрациклина

- Природные: диметилхлортетрациклин, окситетрациклина, тетрациклин;
- Полусинтетические: доксициклин, миноциклин, метациклина гидрохлорид;

- Комбинированные лекарственные формы с олеандомицином: олететрин, олеморфоциклин.

В химической структуре тетрациклина содержится четыре циклические системы, что и определило их общее название (от греч. *tetra* – «четыре», *cyklos* – «круг», «цикл»).

Фармакокинетика

При приеме внутрь тетрациклины хорошо всасываются, причем доксициклин лучше. Биодоступность доксициклина не изменяется, а тетрациклина – в 2 раза уменьшается под влиянием пищи. Максимальные концентрации в сыворотке крови создаются через 1–3 ч. после приема. При внутривенном введении быстро достигаются более высокие концентрации в крови, чем при приеме внутрь.

Тетрациклины распределяются во многих органах и средах организма, причем доксициклин создает более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин. Концентрации в спинномозговой жидкости составляют 10–25 % уровня в сыворотке крови, концентрации в желчи в 5–20 раз выше, чем в крови. Тетрациклин имеет высокую способность проходить через плаценту и проникать в грудное молоко.

Экскреция гидрофильного тетрациклина осуществляется преимущественно почками, поэтому при почечной недостаточности его выведения значительно нарушается. Более липофильный доксициклин выводится не только почками, но и желудочно-кишечным трактом, причем у пациентов с нарушением функции почек этот путь является основным. Доксициклин имеет в 2–3 раза более длительный период полувыведения по сравнению с тетрациклином. При гемодиализе тетрациклин выделяется медленно, а доксициклин не выделяется вообще.

Фармакодинамика

Тетрациклины являются антибиотиками широкого спектра действия, активными в отношении большого числа возбудителей (бактерий, спирохет и лептоспир, риккетсий, хламидий и простейших). В основе механизма действия лежит их способность обратнo связываться со специфическими рецепторами, расположенными на бактериальных рибосомах, в результате они препятствуют включению аминокислот в строящуюся пептидную цепь и тем нарушают синтез белка в микробной клетке, что в конечном итоге препятствует их делению. Тетрациклины проникают в микробную клетку преимущественно путем пассивной диффузии, но в некоторых случаях и путем активного транспорта. Чувствительные к тетрациклинам микроорганизмы накапливают их в цитоплазме, поэтому концентрация препаратов внутри клетки значительно превышает таковую во внеклеточной среде.

В обычно применяемых концентрациях тетрациклины действуют бактериостатически. Их бактерицидное действие на некоторые микроорганизмы проявляется лишь

при концентрациях, в 30–60 раз превышающих бактериостатические. В высоких концентрациях действуют на некоторых простейших. Мало или совсем неактивны в отношении большинства вирусов и плесневых грибов. Недостаточно активны в отношении кислотоустойчивых бактерий.

Антибиотические спектры индивидуальных тетрациклинов очень близки между собой, несколько отличаясь *in vitro* в отношении ряда микроорганизмов (табл. 1). Активность в отношении грамположительных бактерий в большинстве случаев уменьшается в ряду хлортетрациклин-тетрациклин-окситетрациклин. Многие штаммы грамотрицательных бактерий (*Proteus* spp, *E. coli*, *Aerobacter* и др.) более чувствительны к тетрациклину, чем к хлортетрациклину. Из трех тетрациклинов – окситетрациклин является наиболее активным амебоцидным агентом, превосходит хлортетрациклин по действию на некоторые риккетсии (*Rickettsia akari*, *R. burneti*) и подавляет рост *Ps. aeruginosa* и *Mycobacterium* в более низких концентрациях. Наибольшие различия в чувствительности к трём тетрациклинам обнаружены среди штаммов грамотрицательных бактерий.

Таблица 1

Спектр активности тетрациклинов

Грам(+) кокки:	Стафилококки, стрептококки, однако в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков, бета-гемолитический стрептококк группы А и большинства стафилококков. Энтерококки устойчивы
Грам(+) палочки:	Листерии, возбудители сибирской язвы
Грам(-) кокки:	<i>M. catarrhalis</i> . Гонококки чаще всего устойчивы
Грам(-) палочки:	Иерсинии, кампилобактеры, бруцеллы, <i>H. influenzae</i> , <i>H. ducreyi</i> , холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии. Многие штаммы <i>E. coli</i> , сальмонелл и шигелл устойчивы
Анаэробы: Спирохеты. Риккетсии. Хламидии. Микоплазмы. Актиномицеты	Клостридии (кроме <i>C. difficile</i>), фузобактерии. Большинство штаммов <i>B. fragilis</i> устойчивы
Простейшие:	<i>P. falciparum</i>

Механизмы резистентности бактерий к тетрациклинам

Устойчивость микроорганизмов к тетрациклинам *in vitro* развивается медленно, по типу пенициллина. Резистентность к одному сопровождается перекрестной устойчивостью к другим тетрациклинам, что объясняется близостью их химического строения и механизма действия. Практически не выявляются штаммы микроорганизмов, сохранивших чувствительность к одному из тетрациклинов при развитии устойчивости к другому. У резистентных к тетрациклинам штаммов нередко отмечается устойчивость к левомицетину. Чаще устойчивые к тетрациклинам штаммы оказыва-

ются среди стафилококков и возбудителей желудочно-кишечных инфекций; так например, у больных хронической дизентерией устойчивые штаммы выделяются в 2 раза чаще, чем у больных острой дизентерией. Также наблюдается увеличение числа штаммов гемолитических стрептококков и пневмококков устойчивых к тетрациклинам, которые, однако, сохраняет высокую чувствительность к пенициллину и эритромицину.

Возникновение устойчивости к тетрациклинам не всегда находится в прямой зависимости от продолжительности лечения и применяемой дозы препарата. Несмотря на более частое обнаружение устойчивых штаммов у длительно лечившихся больных, установить непосредственную зависимость между интенсивностью применения тетрациклинов и частотой выделения резистентных бактерий не всегда удается.

Основным путем предотвращения распространения тетрациклиноустойчивых штаммов микроорганизмов является использование для лечения сочетаний антибиотиков с различным механизмом антимикробного действия. Синергидными чаще всего являются комбинации тетрациклина с олеандомицином, эритромицином. В отношении ряда возбудителей установлено усиление антибактериального эффекта при сочетании тетрациклина с стрептомицином. Следует учитывать, что результаты, полученные при изучении комбинаций тетрациклинов с другими антибиотиками *in vitro*, не всегда подтверждаются в клинике. Сочетания тетрациклина с пенициллином с отчетливым антагонизмом *in vitro* оказываются иногда синергидными в условиях организма больного.

Показания

- Хламидийные инфекции (пситтакоз, трахома, уретрит, простатит, цервицит).
- Микоплазменные инфекции.
- Боррелиоз (болезнь Лайма, возвратный тиф).
- Риккетсиозы (Ку-лихорадка, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф).
- Бактериальные зоонозы: бруцеллез, лептоспироз, сибирская язва, чума, туляремия (в двух последних случаях – в сочетании со стрептомицином или гентамицином).
- Инфекции дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония.
- Кишечные инфекции: холера, иерсиниоз.
- Гинекологические инфекции: аднексит, сальпингоофорит (при тяжелом течении – в сочетании с бета-лактамами, аминогликозидами, метронидазолом).
- Угревая сыпь. Розовые угри.
- Раневая инфекция после укусов животных.
- Инфекции, передающиеся половым путем: сифилис (при аллергии к пенициллину), паховая гранулема, венерическая лимфогранулема.
- Инфекции глаз.

- Актиномикоз.
- Бациллярный ангиоматоз.
- Эрадикация *H.pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (тетрациклин в сочетании с антисекреторными лекарственными средствами, висмута субцитратом и другими антимикробными препаратами).
- Профилактика тропической малярии.

Правила назначения и режимы дозирования тетрациклинов сведены в табл. 2.

Таблица 2

Правила назначения и режим дозирования тетрациклинов

Тетрациклины	Лекарственная форма	Режим дозирования	Особенности
Тетрациклин	Табл. 0,05 г; 0,1 г; 0,25 г. Капс. 0,25 г. Мазь 3 % в тубах по 15 г. Глазная мазь 1 % в тубах по 3 г, 7 г и 10 г	<i>Внутрь (за 1 ч. до еды):</i> взрослые: 0,3–0,5 г каждые 6 ч.; дети старше 8 лет: 25–50 мг/кг/сут. (но не более 3 г) в 4 приема. <i>Местно:</i> Мазь наносят на пораженные участки кожи 4–6 раз в сутки; глаз. мазь закладывают за веко каждые 2–4 ч.	Пища в 2 раза снижает биодоступность. Часто отмечаются <i>H.pylori</i> . Местно применяется при угревой сыпи, розовых угрях и бактериальных инфекциях глаз
Доксициклин	Капс. 0,05 г и 0,1 г. Табл. 0,1 г и 0,2 г. Сир. 0,01 г/мл во флак. по 20 мл и 60 мл. Р-р д/ин. 0,1 г/5 мл. Пор. д/ин. 0,1 г; 0,2 г	<i>Внутрь (независимо от приема пищи):</i> взрослые: 0,2 г/сут. в 1–2 приема; дети старше 8 лет: 5 мг/кг/сут. (но не более 0,2 г) в 1–2 приема. <i>В/в капельно (за 1 ч.):</i> взрослые: 0,2 г/сут. в 1–2 введения; дети старше 8 лет: 5 мг/кг/сут. в 2 введения	Более активен в отношении пневмококков. Лучше переносится. Меньше взаимодействует с пищей, антацидами и препаратами железа. Не применяется для эрадикации <i>H.pylori</i> . Для профилактики легочной формы сибирской язвы после контакта со спорами может назначаться детям до 8 лет

Противопоказания

- Возраст до 8 лет (доксициклин разрешен у детей до 8 лет для профилактики сибирской язвы).
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Тяжелая патология печени.

Побочные действия

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: головокружение, неустойчивость, повышение внутричерепного давления при длительном приеме (синдром псевдоопухоли мозга).

Печень: гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени. Факторы риска: исходные нарушения функции печени, беременность, быстрое внутривенное введение, почечная недостаточность.

Кости: нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста костей (у детей).

Зубы: дисколорация (желтое или серо-коричневое окрашивание), дефекты эмали.

Метаболические нарушения: нарушение белкового обмена с преобладанием катаболизма, нарастание азотемии у пациентов с почечной недостаточностью.

Фотосенсибилизация: сыпь и дерматит под влиянием солнечного света, причем поражение кожи нередко сочетается с поражением ногтей.

Аллергические реакции (перекрестные ко всем тетрациклинам): сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

Местные реакции: тромбофлебит (при внутривенном введении).

Другие: глоссит, сопровождающийся гипертрофией сосочков и почернением языка; эзофагит, эрозии пищевода (чаще при приеме капсул), панкреатит, угнетение нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и влагалища, суперинфекция, включающая орофарингеальный, кишечный и вагинальный кандидоз, реже *C.difficile*-ассоциированный колит.

Меры контроля при применении тетрациклина

Пероральные препараты тетрациклина необходимо принимать стоя и запивать полным стаканом воды в целях профилактики повреждения пищевода (эзофагит, язва) и раздражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Тетрациклин следует обязательно принимать натощак – за 1 ч. до или через 2 ч. после приема пищи.

За исключением доксициклина, тетрациклины не должны назначаться лицам со сниженной функцией почек, поскольку они могут ухудшить их состояние. Тетрациклин может также оказать негативное влияние на печень, особенно при внутривенных инъекциях лицам с пониженной функцией почек и печени.

Парентеральные лекарственные формы следует использовать только в случаях, когда невозможен прием пероральных препаратов, так как имеются сообщения о воспалении и тромбозе вен.

Лекарственные формы тетрациклинов для местного применения (мази) не обладают значительной эффективностью за исключением некоторых инфекционных заболеваний глаз и кожи. Существуют два вида глазных препаратов – капли и мазь.

Предупреждение

Аллергия. Перекрестная ко всем тетрациклиновым препаратам.

Беременность. Применение тетрациклинов при беременности не рекомендуется, поскольку они проходят через плаценту и могут вызвать тяжелые нарушения развития костной ткани.

Кормление грудью. Тетрациклины проникают в грудное молоко и могут негативно влиять на развитие костей и зубов ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Педиатрия. Нельзя назначать тетрациклины во время роста и образования зубов – в течение второй половины беременности и в возрасте до 8 лет (за исключением случаев отсутствия безопасной альтернативы), поскольку они могут вызвать замедление роста костей, необратимое изменение цвета зубов (в желто-серо-коричневый), гипоплазию эмали. Имеются сообщения о выбухании родничка у маленьких детей, получавших большие дозы тетрациклина.

Нарушение функции почек. Тетрациклин противопоказан при почечной недостаточности. Доксциклин может использоваться у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку основным путем его экскреции является желудочно-кишечный тракт.

Нарушение функции печени. Тетрациклины противопоказаны при тяжелых нарушениях функции печени в связи с риском гепатотоксичности.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При приеме тетрациклина внутрь одновременно с антацидами, содержащими кальций, алюминий и магний, с натрия гидрокарбонатом и холестирамином, может снижаться их биодоступность вследствие образования невсасывающихся комплексов комплексов и повышения pH желудочного содержимого. Между приемами перечисленных препаратов и тетрациклина необходимо соблюдать интервалы 1–3 ч.

Не рекомендуется сочетать тетрациклин с препаратами железа, поскольку при этом может нарушаться всасывание и тех, и других.

Карбамазепин, фенитоин и барбитураты усиливают печеночный метаболизм доксициклина и уменьшают его концентрацию в крови, что может потребовать коррекции дозы данного препарата или замены на тетрациклин.

При сочетании с тетрациклином возможно ослабление эффекта пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены.

Тетрациклины могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов вследствие ингибирования их метаболизма в печени, что требует тщательного контроля протромбинового времени.

Есть сообщения о том, что при сочетании тетрациклина с препаратами витамина А возрастает риск синдрома псевдоопухоты мозга.

J01C. БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ, ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Пенициллины – группа антимикробных препаратов природного и полусинтетического происхождения, объединенная наличием в структуре 6-аминопеницилановой кислоты, которая состоит из бета-лактамного и тиазолидинового колец.

Историческая справка

Пенициллин (ПЦЛ) – первый антибиотик, выделенный в 1928 г. А. Флемингом из гриба *Penicillium notatum*. В 1940–1941 гг. английский бактериолог Х. Флори, а также биохимики Е. Чейн и Н. Хитли работали над выделением и промышленным производством ПЦЛ сначала в Англии, затем в США. Впервые они использовали ПЦЛ для лечения бактериальных инфекций в 1941 г. В 1945 г. Флемингу, Флори и Чейни была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «за открытия пенициллина и его целебного действия при различных инфекционных болезнях». В бывшем СССР первые образцы ПЦЛ получили микробиологи З. В. Ермольева и Т. И. Балежина в 1942 г. созданный ими Крустозин был получен из штамма гриба *Penicillium crustosum* и спас жизни многих бойцов Советской Армии во время Второй мировой войны. Первый ингибитор бета-лактамаз – клавулановая кислота получен из культуры *Streptomyces clavuligeris* только в начале 70-х годов XX века.

Классификации ПЦЛ

АТС классификация

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного использования

J01C Бета-лактамные антибиотики, пенициллины

J01CA Пенициллины широкого спектра действия

J01CA04 Амоксициллин

J01CE Пенициллины, чувствительные к действию бета-лактамаз

J01CE01 Бензилпеницилин

J01CE08 Бензатин бензилпеницилин

J01CR Комбинации ПЦЛ, в частности с ингибиторами бета-лактамаз

J01CR01 Ампициллин и ингибитор фермента

J01CR02 Амоксициллин и ингибитор фермента

J01CR03 Тикарцилин и ингибитор фермента

J01CR05 Пиперациллин и ингибитор фермента

Другие классификации ПЦЛ

Как лекарственные препараты используются различные соли бензилпенициллина, которые имеют неодинаковую растворимость в воде. Хорошо растворимые соли

(натриевая и калиевая) являются препаратами короткого действия, а плохо растворимые (новокаиновая соль и бицилины) – препаратами длительного действия. В последние годы в практику внедрены препараты ПЦЛ, получаемые полусинтетическим путем, так называемые полусинтетические ПЦЛ.

Природные и полусинтетические ПЦЛ

I. Природные (биосинтетические) ПЦЛ:

- *Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка):*
 - Короткого действия:
 - бензилпенициллина натриевая соль (Пенициллин G);
 - бензилпенициллина калиевая соль.
 - Длительного действия:
 - бензилпенициллина новокаиновая соль (бензилпенициллин прокаин);
 - бицилин-1 (бензатин бензилпенициллин).
 - бицилин-3 (бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин натрия + бензилпенициллин новокаиновой соли);
 - бицилин-5 (бензилпенициллин прокаин + бензатин бензилпенициллин).
- *Для энтерального введения (кислотостойкие):*
 - феноксиметилпенициллин (пенициллин V).

II. Полусинтетические ПЦЛ:

- *Антистафилококковые пеницилиназорезистентные ПЦЛ:*
 - оксациллин;
 - клоксациллин;
 - диклоксациллин;
 - флуклоксациллин;
 - нафциллин;
 - метациллин.
- *Широкого спектра действия:*
 - аминопенициллины – ампициллин и его производные (амоксициллин, талампициллин и др.).
- *Антисинегнойные:*
 - карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин).
 - уреидопенициллины (азлоциллин; пиперациллин; апалциллин, сульбенициллин, карфециллин).
- *Амидопенициллины:*
 - мецилинам (амидиноциллин и его производные).
- *Комбинированные с ингибиторами бета-лактамаз (ингибиторозащищенные):*
 - амоксициллин/клавуланат;
 - ампициллин/сульбактам;
 - тикарциллин/клавуланат,

- пиперациллин/тазобактам.

Фармакокинетика

1. Природные ПЦЛ

Соли бензилпенициллина (калиевая, натриевая) имеют одинаковый спектр противомикробного действия, который ограничивается преимущественно грамположительной микрофлорой; вводятся только парентерально вследствие разрушения в желудке под влиянием соляной кислоты, к ним быстро развивается антибиотикорезистентность вследствие их неустойчивости к действию бактериальных бета-лактамаз.

Бензилпенициллин натриевая соль вводится в/м, в/в, в полости, калиевая соль — преимущественно в/м. Калиевая соль бензилпенициллина содержит много калия, ее не рекомендуется применять у больных с почечной недостаточностью. Соли бензилпенициллина хорошо проникают в органы, ткани и жидкости организма, за исключением, тканей глаза, простаты и ликвора в нормальных физиологических условиях (но при воспалении оболочек мозга преодолевают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и проникают в ликвор). Бензилпенициллин быстро всасывается из места введения и достигает максимальной концентрации препарата в крови через 30–60 мин., но концентрация действующего вещества в плазме сохраняется недолго, в связи, с чем кратность инъекций составляет 6–8 раз в сутки. Это привело к применению в медицинской практике плохо растворимых солей бензилпенициллина: бензилпенициллин новокаиновой соли (бензилпенициллина прокаин) и бензатинбензилпенициллина (бицилин-1), а также комбинированных препаратов на их основе (бицилины-3,5).

Пролонгированные формы бензилпенициллина или депо-пенициллины (бицилины-1,3,5) образуют с водой суспензии, которые можно вводить только внутримышечно, поскольку они разрушаются в кислой среде желудка. Они медленно всасываются из места введения, создавая депо в мышечной ткани, что позволяет поддерживать концентрацию антибиотика в крови значительное время и сократить, таким образом, частоту введения препарата. Бензилпенициллин новокаиновая соль вводится только внутримышечно, внутривенное и эндолумбальное введения запрещаются. Максимальная концентрация бензилпенициллина новокаиновой соли в крови после введения наблюдается через 30–60 мин., кратность введения 1–2 раза в сутки. Бицилин-1 вводят 1 раз в неделю или 2 раза в месяц (в зависимости от дозы), бицилин-5 — 1 раз в 2–3 недели. Пролонгированные ПЦЛ полностью диффундируют в жидкость и очень слабо в ткани, поэтому не создают высоких концентраций в очаге воспаления и применяются в основном для долечивания сифилиса (кроме нейросифилиса и профилактики ревматизма, скарлатины).

Феноксиметилпенициллин кислотоустойчив, назначается внутрь при приеме внутрь быстро всасывается в щелочной среде тонкого кишечника. Терапевтическая концентрация в крови создается через 30 мин. и сохраняется в течение 3–6 ч. Период

полувыведения из плазмы – 30–45 мин. На 60–80 % связывается белками плазмы. Высокие концентрации регистрируются в почках, меньше – в печени, коже, стенке тонкой кишки. Проходит через плацентарный барьер, в небольшом количестве обнаруживается в грудном молоке. Метаболизируется в печени (30–35 %). У новорожденных, пожилых людей и при почечной недостаточности период полувыведения увеличивается.

Степень связывания с белками плазмы для различных природных ПЦЛ колеблется в небольших пределах и в среднем составляет 40–60 %. Все природные ПЦЛ в небольшом количестве проникают через плацентарный барьер и грудное молоко, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде (50–70 %) и малая доля в виде метаболитов.

II. Полусинтетические ПЦЛ

Полусинтетические ПЦЛ получают путем химической модификации, присоединяя различные радикалы к молекуле 6-аминопеницилановой кислоты. Вследствие такой модификации появляется устойчивость к действию бета-лактамаз, кислотоустойчивость, эффективность при назначении внутрь и расширение спектра действия.

Среди антистафилококковых пеницилиназорезистентных ПЦЛ основным препаратом является оксациллин. Другие препараты этой группы в Украине не зарегистрированы. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Устойчив в слабокислой среде. Связывание с белками плазмы крови составляет 93 %. Максимальная концентрация после в/м введения достигается через 1–2 ч. и быстро уменьшается через 4 ч. При парентеральном введении в крови достигаются более высокие концентрации, чем при приеме внутрь. Не проникает через неповрежденный ГЭБ, проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке. Около 20–30 % препарата после приема внутрь и более 40 % после в/м введения быстро выводится с мочой.

Аминопенициллины - кислотостойкие препараты, поэтому их назначают *per os*. Натриевую соль ампициллина вводят внутримышечно и внутривенно. Амоксициллин является производным ампициллина, близким к нему по спектру активности. Имеет лучшие фармакокинетические показатели: при приеме внутрь всасывается в 2,5 раза лучше, биодоступность (95 %) не зависит от приема пищи, дает более высокие и стабильные концентрации в крови, диарея возникает значительно реже, чем при лечении ампициллином; в нижних отделах пищеварительного тракта концентрация низкая, в связи с чем он не применяется при кишечных инфекциях.

Антисинегнойные (антипсевдомоназные) ПЦЛ (карбоксипенициллины и уреидопенициллины) относятся к пеницилиназонестойким антибиотикам. Антипсевдомоназные ПЦЛ являются кислотонестойкими препаратами, поэтому в клинической практике их используют только парентерально.

Фармакокинетические параметры амоксициллина и клавуланата похожи и при комбинированном приеме существенно не меняются. Амоксициллин/клавуланат характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошим проникновением в различные ткани и жидкости организма (исключение составляют ГЭБ и гематофтальмический барьеры).

Фармакодинамика

Механизм действия ПЦЛ

Механизм действия ПЦЛ заключается в блокировании так называемых пенициллинсвязывающих белков. Данные белки являются бактериальными ферментами, участвующими в синтезе пептидогликанов клеточной мембраны. В результате связывания ПЦЛ с пенициллинсвязывающими белками происходит их инактивация и нарушение синтеза клеточной мембраны, это приводит к гибели бактерий, то есть к бактерицидному эффекту ПЦЛ.

I. Природные ПЦЛ

Все природные ПЦЛ характеризуются узким спектром противомикробной активности. Они эффективны преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (*Bacillus* spp, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*), грамотрицательных кокков (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), некоторых анаэробов (*Peptostreptococcus* spp, *Fusobacterium* spp), спирохет (*Treponema* spp, *Borrelia* spp, *Leptospira* spp.) Грамотрицательные микроорганизмы обычно устойчивы к природным ПЦЛ, за исключением *Haemophilus ducreyi* и *Pasteurella multocida*.

II. Полусинтетические ПЦЛ

В отличие от других ПЦЛ, оксациллин устойчив к гидролизу многими бета-лактамазами, поэтому применяется только при инфекциях, вызванных стафилококками, производящими бета-лактамазы.

Аминопенициллины - антибиотики широкого спектра действия. Все они разрушаются бета-лактамазами как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. По сравнению с естественными ПЦЛ антимикробный спектр аминопенициллинов включает чувствительные штаммы энтеробактерий, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Haemophilus influenzae*; кроме этого, ампициллин и амоксициллин лучше природных пенициллинов действуют на *Listeria monocytogenes* и чувствительные энтерококки. Из всех пероральных бета-лактамов амоксициллин имеет наибольшую активность в отношении *Str. pneumoniae*. Важное клиническое значение имеет его действие на *H. pylori*.

Антипсевдомоназные ПЦЛ по спектру противомикробной активности близки к полусинтетическим аминопенициллинам, но в отличие от них эффективны в отношении многих штаммов бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, некоторых штаммов бактерий *Enterobacter* spp. et *Morganella* spp, а также *Bacteroides fragilis*. Уреидо-

пеницилины превосходят карбоксипеницилины по эффективности в отношении большинства штаммов бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и других псевдомоназ, а также большинства штаммов бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.

Клавулановая кислота (и другие бета-лактамазы тазобактам и сульбактам), благодаря наличию в своей структуре бета-лактамного кольца образуют стабильный комплекс с бета-лактамазами бактерий, что приводит к необратимому угнетению активности бета-лактамаз и, тем самым, предотвращает инактивацию антибиотика. Комбинирование клавулановой кислоты с амоксициллином позволило расширить антимикробный спектр амоксициллина за счет *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, стафилококков, продуцирующих бета-лактамазы, гонококков, неспорообразующих анаэробов, *Klebsiella spp.*

Показания к использованию ПЦЛ

1. Бензилпенициллин

- Инфекции, вызванные *S. pyogenes* (стрептококковый тонзиллит, скарлатина).
- Инфекции, вызванные *S. pneumoniae* (внебольничная пневмония, менингит).
- Инфекции, вызванные *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином).
- Лечение и профилактика клостридиальной инфекции (средство выбора).
- Менингококковая инфекция (средство выбора).
- Сифилис (средство выбора).
- Лептоспироз.
- Актиномикоз.
- Как средство эмпирической терапии при:
 - инфекционном эндокардите нативного клапана (в комбинации с гентамицином);
 - абсцедирующие пневмонии (в комбинации с метронидазолом).

2. Бензатин бензилпенициллин

- Сифилис.
- Стрептококковый тонзиллит у детей.
- Скарлатина (лечение и профилактика).
- Профилактика ревматизма.

3. Феноксиметилпенициллин

- Стрептококковый тонзиллит у детей.
- Профилактика эндокардита при стоматологических процедурах.
- Скарлатина.
- Инфекции полости рта и десен.

4. Оксациллин

В настоящее время применение оксациллина целесообразно исключительно при стафилококковых инфекциях (в основном внебольничных).

- Стафилококковые инфекции различной локализации (средство выбора).
- Инфекции предполагаемой стафилококковой этиологии.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (фурункул, карбункул, пиодермия и др.).
- Мазать.
- Инфекционный эндокардит у внутривенных наркоманов (средство выбора).
- Острый гнойный артрит (средство выбора).

5. Амоксициллин

Средство выбора при неосложненных внебольничных респираторных инфекциях у взрослых и детей в амбулаторной практике, при этих заболеваниях не уступает по эффективности ингибиторозащищенным аминопенициллинам. Входит в основные схемы эрадикационной терапии при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки.

- Нетяжелая внебольничная инфекции верхних и нижних дыхательных путей:
 - пневмония (средство выбора);
 - обострение хронического бронхита;
 - острый средний отит (средство выбора);
 - острый синусит (средство выбора);
 - стрептококковый тонзиллит-ангина (средство выбора).
- Кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез).
- В схемах эрадикации *H. pylori*.
- Профилактика эндокардита при стоматологических вмешательствах.

6. Ампициллин

- Инфекции, вызванные *E. faecalis* (средство выбора).
- Менингит, вызванный листериями и гемофильной палочкой (в комбинации с аминогликозидами).
- Инфекции нижних дыхательных путей:
 - внебольничная пневмония среднетяжелого течения (средство выбора);
 - обострение хронического бронхита.
- Вторичный гнойный менингит у детей и пожилых (в комбинации с цефалоспорином III поколения).
- Кишечные инфекции (шигеллиоз, сальмонеллез).
- Инфекционный эндокардит естественного клапана (в комбинации с гентамицином) (средство выбора).

7. Карбенициллин

Инфекции, вызванные чувствительными к карбеницилину штаммами *P. aeruginosa* (в комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами). В настоящее время показания к применению карбеницилина ограничены в связи с высоким уровнем устойчивости микробов к препарату.

8. Уреидопеницилины

- Инфекции нижних дыхательных путей.
- Инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные).
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Септицемия.
- Гинекологические инфекции (включая эндометрит и аднексит в послеродовом периоде).
- Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами)
- Инфекции костей и суставов.
- Смешанные инфекции (вызванные грамположительными/грамотрицательными микроорганизмами аэробных и бактерий).

9. Амоксициллин/клавуланат

- Внебольничные инфекции верхних и нижних дыхательных путей:
 - пневмония легкой и средней тяжести;
 - пневмония деструктивная и абсцедирующие (средство выбора);
 - обострение хронического бронхита (средство выбора);
 - острый средний отит;
 - острый синусит;
 - обострение хронического синусита (средство выбора);
 - рецидивирующий тонзиллофарингит (средство выбора);
 - эпиглоттита (средство выбора).
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничная интраабдоминальные инфекции (средство выбора).
- Внебольничные гинекологические инфекции органов малого таза (в комбинации с доксициклином):
 - эндометрит;
 - сальпигоофорит.
- Раны после укусов животных (средство выбора).
- Профилактика в абдоминальной хирургии и акушерстве-гинекологии (средство выбора).

10. Ампициллин/сульбактам

- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции.
- Внебольничные гинекологические инфекции.
- Внебольничная деструктивная или абсцедирующие пневмония.
- Профилактика в абдоминальной хирургии и акушерстве-гинекологии.

11. Тикарциллин/клавуланат

- Внебольничные и нетяжелые госпитальные инфекции вне отделений интен-

сивной терапии:

- Легкие – абсцесс, эмпиема.
- Интраабдоминальные, малого таза.

Аллергические реакции на ПЦЛ

ПЦЛ и другие бета-лактамы вызывают лекарственную аллергию чаще других лекарственных средств. Аллергия к ПЦЛ обычно обусловлена продукцией специфических IgE, а также образованием иммунных комплексов с антителами других классов. Аллергические реакции при первом применении ПЦЛ объясняются наличием «скрытой сенсibilизации» – малыми количествами лекарств в молочных продуктах, материнском молоке, яйцах, рыбе, а также перекрестными реакциями с грибами, паразитирующими на коже и ногтях человека.

Различают следующие *типы аллергических реакций на ПЦЛ*:

- Ранние аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок) – обычно возникают в течение 30 мин. после применения препарата. Эти реакции опосредованы IgE и возникают при повторном введении препарата.
- 2. Отсроченные аллергические реакции также опосредованы IgE, но развиваются через 2–72 ч. после повторного применения препарата. Отсроченные реакции могут проявляться крапивницей, зудом, бронхоспазмом, отеком гортани.
- 3. Поздние аллергические реакции развиваются не ранее чем через 72 ч. и проявляются обычно пятнисто-папулезной сыпью, крапивницей, артралгией, лихорадкой. Хотя поздние реакции могут быть обусловлены IgE, обычно в их основе лежат другие, до сих пор неизвестны, иммунные механизмы.

К редким побочным эффектам ПЦЛ можно отнести синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайела, интерстициальный нефрит, системный васкулит, гемолитическую анемию, нейтропению, неврит.

J01D. ДРУГИЕ БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

J01DB. Цефалоспориновые антибиотики

Цефалоспориновые антибиотики являются бициклическими соединениями, состоящими из бета-лактамного и дигидротиазинового колец, создающих 7-аминоцефалоспоринову кислоту – общее ядро молекулы цефалоспоринов.

Историческая справка

Цефалоспорины (ЦФС) были впервые выделены из культур гриба *Cephalosporium acremonium* в 1945 г. итальянским ученым Джузеппе Бротзу. Он отметил, что культура этого гриба продуцировала вещества, эффективно уничтожавшие возбудителя тифа *Salmonella typhi*, обладающего бета-лактамазной активностью. Исследователи из университета Оксфорда выделили из гриба *Acremonium chrysogenum* цефалоспорин С в качестве основного ядра для будущих ЦФС.

Первым антибиотиком из группы ЦФС, вошедшим в клиническую практику, был цефалотин, полученный американской фармацевтической компанией Эли Лилли в 1964 г.

Механизм действия ЦФС

ЦФС ковалентно связываются с так называемыми пенициллинсвязывающими белками бактерий – ферментами, ответственными за синтез пептидогликанов бактериальной стенки. В результате этого происходят инактивация ферментов, нарушение синтеза клеточной стенки и гибель бактерий. Таким образом, ЦФС, как и пенициллины, являются бактерицидными антибиотиками.

Классификации ЦФС

АТС классификация

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного использования

J01D Другие бета-лактамные антибиотики

J01DB Цефалоспорины первого поколения

J01DB01 Цефалексин

J01DB04 Цефазолин

J01DB05 Цефадроксил

J01DC Цефалоспорины второго поколения

J01DC02 Цефутоксим

J01DD Цефалоспорины третьего поколения

- J01DD01 Цефотаксим
- J01DD02 Цефтазидим
- J01DD04 Цефтриаксон
- J01DD08 Цефиксим
- J01DD12 Цефоперазон
- J01DD13 Цефподоксим
- J01DD14 Цефтибутен
- J01DD62 Цефоперазон, комбинации

J01DE Цефалоспорины четвертого поколения

- J01DE01 Цефепим

Другие классификационные критерии

ЦФС классифицируют в зависимости от пути введения (пероральные и парентеральные), спектра антимикробного действия, продолжительности действия. Однако наиболее известна классификация по поколениям (табл. 1).

Таблица 1

Классификация по поколениям

Пути введения	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
<i>Парентеральные</i>	Цефалотин Цефазолин Цефапирин	Цефуроксим Цефамандол Цефокситин Цефотетан Цефметазол	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефтризоксим Цефоперазон	Цефепим Цефпиром	Цефтобипрол
<i>Пероральные</i>	Цефалексин Цефадроксил Цефрадин	Цефаклор Цефуроксим аксетил Цефпрозил	Цефиксим Цефтибутен		

Фармакокинетика

Пероральные ЦФС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), хотя биодоступность отдельных препаратов может значительно варьировать. Например, для цефиксима она составляет 40–50 %, тогда как для цефалексина, цефадроксила, цефаклора этот показатель достигает 95 %. Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться в присутствии пищи, поэтому эти лекарственные средства целесообразно принимать до еды. Цефуроксим аксетил при всасывания гидролизуетсся с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу, в целях усиления эффективности этот антибиотик следует использовать во время еды. Парентеральные ЦФС хорошо всасываются при введении. ЦФС распределяются во многих тканях, органах (кроме простаты) и секретах. Высокие концентрации накапливаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон. Це-

фуроксим и цефтазидим хорошо проникают в внутриглазную жидкость. Способность преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и создавать терапевтические концентрации в ликворе наиболее выражена у ЦФС III поколения – цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к IV поколению. Как следствие, именно эти лекарственные средства являются препаратами выбора для лечения менингеальных инфекций. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.

Большинство ЦФС практически не метаболизируются, за исключением цефотаксима, который биотрансформируется с образованием активного метаболита. Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения – почками и печенью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) большинства ЦФС колеблется в пределах 1–2 ч. Длительный $T_{1/2}$ имеют цефиксим, цефтибутен (3–4 ч.) и цефтриаксон (до 8,5 ч.), что обеспечивает возможность назначать их всего 1 раз в сутки.

Фармакокинетические показатели наиболее применяемых пероральных и парентеральных ЦФС представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Фармакокинетика пероральных ЦФС

Антибиотик	Абсорбция (%)	Время полувыведения (ч.)	СР _{max} (мг/л)	Почечная экскреция (%)	Связывание с белками (%)
I поколение					
Цефалексин	> 95	0,5–1,2	23,4	91	6–15
Цефадроксил	> 95	1,1–2,0	13,7	95	20
Цефрадин	> 95	0,7–2,0	21,3	85	6–20
II поколение					
Цефаклор	> 95	0,5–1,0	13,1	50–80	25
Цефуроксим аксетил	37–52	1,0–2,0	6,3	36	33–50
III поколение					
Цефиксим	40	3,0–4,0	4,8	18	67

Примечание:

СР_{max} = максимальная плазменная концентрация после перорального употребления ЦФС.

Фармакодинамика

ЦФС I поколения наиболее активны в отношении грамположительных кокков, включая метицилинчувствительные стафилококки и стрептококки. Они не активны в отношении энтерококков, метициллинрезистентных штаммов стафилококков и листерий. Пероральные ЦФС I поколения хорошо всасываются в ЖКТ, достигая терапевтических концентраций в плевре, синовиальной жидкости и костях, за исключением среднего уха. ЦФС I поколения не следует использовать при подозрении на бактериальный менингит вследствие их плохого проникновения через ГЭБ.

ЦФС II поколения подобно ЦФС I поколения редко являются препаратами пер-

вой линии. Обычно они рассматриваются как вторая линия антибиотиков для инфекций кожи, мягких тканей и инфекций дыхательного тракта, включая пневмонию и острый бактериальный синусит. ЦФС II поколения сохраняют активность в отношении грамположительных организмов, включая штаммы пенициллин устойчивого *Streptococcus pneumoniae*, но менее активны в отношении *S. aureus* по сравнению с

Таблица 3

Фармакокинетика парентеральных ЦФС

Антибиотик	Время полу-выведения (ч.)	СР _{max} (мг/л)	Почечная экскреция (%)	Связывание с белками плазмы (%)	Проникновение через ГЭБ (%)
I поколение					
Цефазолин	1,2–2,2	188	100	80	1,0–4,0
Цефалотин	0,5–1,0	30	60–95	65	0–50
Цефепим	0,3–0,5	67	70–94	50	НД
II поколение					
Цефамандол	0,5–2,1	139	60–80	65–75	2,0–8,6
Цефуросим	1,0–2,0	38–64	90–100	33–50	11,6–13,7
Цефокситин	0,7–1,1	125	85	50–80	0,8–22
Цефотетан	2,8–4,6	79–132	80	76–91	28
Цефметазол	1,0	130	85	85	НД
III поколение					
Цефоперазон	1,6–2,6	153	15–30	93	0,8–11,5
Цефотаксим	0,9–1,7	102	40–60	13–38	4,0–54
Цефтазидим	1,4–2,0	69	80–90	5–24	14
Цефтризоксим	1,4–1,9	85	28–31	58–92	22,6
Цефтриаксон	5,4–10,9	80	33–67	93–96	1,5–7,0
IV поколение					
Цефепим	2,3	18–164	85	20	9
V поколение					
Цефтобипрол	3	34–33	83	16	НД

Примечание:

СР_{max} = максимальная плазменная концентрация после перорального употребления ЦФС.

НД – нет данных.

ЦФС I поколения. Благодаря более высокой стабильности против действия бактериальных бета-лактамаз грамотрицательных бактерий ЦФС II поколения обладают повышенной бактерицидной активностью против семейства *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Однако ЦФС II поколения имеют меньший спектр активности против грамотрицательных бактерий в отличие от препаратов III поколения. Терапевтическая концентрация ЦФС II поколения достигается в большинстве тканей, включая плевру, синовиальную жидкость и кости.

ЦФС III поколения активны в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Branchamella catarrhalis*, в частности лактамазообразующих бактерий, большинства штаммов энтеробактерий, таких, как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, а также относительно *Proteus*. ЦФС III поколения характеризуются ограниченной активностью в отношении грамположительных

кокков, особенно метицилинчувствительных штаммов *S. aureus*. ЦФС III поколения не являются средствами первой линии в отношении инфекций, вызванных метициллинстойкими стафилококками и бактериального воспаления центральной нервной системы, которое вызвано пенициллинрезистентными *S. pneumoniae*.

ЦФС IV поколения имеют широкий спектр действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, штаммов, резистентных к аминогликозидам и/или цефалоспориновых антибиотиков III поколения. Они устойчивы к гидролизу большинства бета-лактамаз. Эффективны против метицилинчувствительных стафилококков, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. Gonorrhoeae*, *P. aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Providencia* и *Serratia sp.* Однако они неактивны в отношении метициллинрезистентных стафилококков, энтерококков и *Clostridium difficile*.

ЦФС V поколения в настоящее время представлены единственным препаратом цефтобипролом, имеющим активность относительно метицилинчувствительных штаммов *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и семейства *Enterococci*. Цефтобипрол устойчив к действию стафилококковых бета-лактамаз. Данный антибиотик отнесен к пятому поколению ЦФС, хотя наличие данного поколения ЦФС не является общепризнанным. Цефтобипрол одобрен к применению в Канаде, Швейцарии, США, Европейском союзе и России.

Механизмы резистентности бактерий к ЦФС

Существует три механизма:

- Модификация бактериальных пенициллинсвязывающих белков со снижением к ним аффинности ЦФС.
- Нарушение проницаемости мембраны микробной клетки и затруднение связывания ЦФС с пенициллинсвязывающими белками.
- Разрушение бактериальными бета-лактамазами бета-лактамного кольца ЦФС.

Клинические показания к применению ЦФС (одобренные FDA)

Пероральная или парентеральная лекарственные формы имеют определенное значение для выбора ЦФС в той или иной клинической ситуации. Все ЦФС IV поколения и большинство препаратов III поколения представлены в парентеральном виде, препараты I и II поколений представлены, в основном, в пероральной форме в виде таблеток, капсул, порошков и сиропов. Цефрадин, цефуроксим представлены как в инъекционных, так и пероральных формах. Наличие ЦФС в инъекционной и пероральной формах позволяет начинать лечение с парентерального введения с последующим переходом на пероральный прием того же препарата после появления клинического эффекта. Пероральные формы ЦФС имеют некоторые преимущества по сравнению с парентеральными, в частности комфортность приема (что особенно

важно у детей). Бактериальные инфекции с тяжелым течением, с высокой вероятностью грамотрицательных возбудителей, особенно на фоне тяжелой сопутствующей патологии – являются общими показаниями к применению парентеральных форм ЦФС.

ЦФС I поколения

- Инфекции кожи и мягких тканей: флегмона, абсцесс и раневая инфекция вызванные возбудителями *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*.
- Фарингит, вызванный *S. Pyogenes*.
- Острый остеомиелит, вызванный *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*.
- Хирургическая профилактика преимущественно против инфекций, вызванных *S. aureus*.
- Неосложненные инфекции мочевого тракта, вызванные такими возбудителями, как *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*.

ЦФС II поколения

- Неосложненный острый средний отит и острый бактериальный синусит, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.
- Пневмония, вызванная *S. pneumoniae* (как пенициллин-чувствительными и пенициллин-стойкими штаммами), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.
- Инфекция костей/суставов (терапия парентеральными ЦФС с переходом на пероральные формы), вызванная *S. aureus* (за исключением метициллинрезистентных штаммов), *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*.
- Хирургическая профилактика после желудочно-кишечных и гинекологических манипуляций, против: *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* и анаэробной инфекции.
- Воспалительные заболевания органов малого таза, вызванные *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *B. fragilis* и другими анаэробами.

ЦФС III поколения

- Осложненная пневмония или синусит (например, эмпиема плевры или воспаление орбитальной клетчатки).
- Менингит, вызванный у новорожденных колиформной флорой (*Escherichia coli* и другими) или стрептококками группы В, а также бактериями семейств *Listeria* или *Enterococci*.
- Затяжной острый средний отит.
- Инфекция, вызванная *Neisseria gonorrhea*.
- Болезнь Лайма с вовлечением центральной нервной системы или суставов
- Инфекции, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Лихорадка с нейтропенией.
- Обострение муковисцидоза.

ЦФС IV поколения (для цефепима)

Показаниями для антибиотиков этого поколения являются тяжелые, преимущественно нозокомиальные инфекции, возбудителями которых является полирезистентная микрофлора.

- Инфекция, вызванная синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или *Enterobacter spp.*
- Фебрильная нейтропения (эмпирическая терапия).
- Осложненные и неосложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом), вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*.

ЦФС V поколения

- Лечение осложненных инфекций кожи и ее придатков, включая вызванные метициллинрезистентным золотистым стафилококком.
- Инфицированная диабетическая стопа без сопутствующего остеомиелита.

Суточные дозы и кратность приема основных ЦФС

Суточные дозы и кратность приема основных пероральных и парентеральных ЦФС представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Суточные дозы и кратность приема основных пероральных ЦФС

Международное название	Лекарственная форма	Режим дозирования (для взрослых)
I поколение		
Цефалексин	Табл. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г Капс. 0,25 г; 0,5 г Гран. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл во флак. по 60 мл Порошок д/р-ра д/приема внутрь 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл; 0,5 г/5 мл во флак.	Минимальная суточная доза 1 г: 0,5 г 2 раза в сутки Средняя суточная доза 4 г: 1 г 4 раза в сутки Максимальная суточная доза 6 г: 2 г 3 раза в сутки
II поколение		
Цефуроксим аксетил	Гран. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл во флак. Табл. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г	Минимальная суточная доза 0,25 г: 0,125 г 2 раза в сутки Средняя суточная доза 0,5 г: 0,25 г 2 раза в сутки Максимальная суточная доза 1 г: 0,5 г 2 раза в сутки
Цефаклор	Капс. 0,25 г; 0,5 г	Средняя суточная доза 0,75–1,5 г:

	Пор. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл во флак. Сусп. д/приема внутрь 0,125 г/5 мл во флак. Гран. 0,125 г; 0,25 г; 0,375 г в пак. Табл. 0,5 г; 0,75 г	0,25–0,5 г 3 раза в сутки
III поколение		
Цефиксим	Капс. 0,1 г; 0,2 г; 0,4 г Сусп. д/приема внутрь 0,1 г/5 мл Пор. д/сусп. 0,1 г/5 мл	Средняя суточная доза 0,4 г: 0,4 г 1 раз в сутки или по 0,2 г 2 раза в сутки
Цефтибутен	Капс. 0,2 г; 0,4 г Пор. д/сусп. 0,036 г/мл во флак.	Средняя суточная доза 0,4 г: 0,4 г 1 раз в сутки или по 0,2 г 2 раза в сутки

Таблица 5

Суточные дозы и кратность приема основных парентеральных ЦФС

Международное название	Лекарственная форма	Способ введения и режим дозирования (для взрослых)
I поколение		
Цефазолин	Пор. д/ин. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г; 10,0 г во флак.	В/в и в/м. Минимальная доза: 0,125 г; 0,25 г каждые 12 ч. (при инфекциях, сопровождающихся ОПН или ХПН). Средняя суточная доза 4 г: 0,5 г каждые 6–12 ч. (в зависимости от степени тяжести инфекционного заболевания). Максимальная суточная доза 6 г: 1,5–2 г каждые 6–8 ч.
II поколение		
Цефуроксим	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,75 г; 1,5 г во флак.	В/м. Минимальная доза: 0,25 г 2 раза в сутки. В/в. Средняя суточная доза 9 г: 0,75–1,5 г/сутки каждые 2–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза 6 г: 1,5 г каждые 6 ч.
III поколение		
Цефотаксим	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	В/м. Минимальная доза: 0,25 г–0,5 г 2 раза в сутки. В/в. Средняя суточная доза 4 г: 1–2 г каждые 12 ч. Максимальная суточная доза 12 г: 2 г каждые 8, 6 или 4 ч.
Цефтриаксон	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	В/в и в/м. Минимальная доза: 0,25 г–0,5 г 2 раза в сутки. Средняя суточная доза составляет 2–4 г: 1–2 г 1–2 раза в сутки. Максимальная суточная доза 8 г: 4,0 г/сутки 2 раза в сутки
Цефтазидим	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	В/в и в/м. Минимальная доза: 0,25 г 2 раза в сутки. Средняя суточная доза 4 г 1 г каждые 8 ч. или 2 г каждые 12 ч. Максимальная суточная доза 8 г: 2 г каждые 8–12 ч. или 3 г каждые 12 ч.
Цефоперазон	Пор. д/ин. 1,0 г; 2,0 г во флак.	В/в и в/м. Средняя суточная доза 2–4 г: 1–2 г 1–2 раза в сутки. Максимальная суточная доза 8 г: 2 г 4 раза в день
IV поколение		
Цефепим	Пор. д/ин. 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во	В/в и в/м. Минимальная доза: 0,5 г 2 раза в сутки.

	флак.	<i>Средняя суточная доза 2-4 г 1-2 г 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза 6 г: 2 г 3 раза в сутки</i>
Цефпиром	Пор. д/ин. 1 г во флак.	<i>В/в. Средняя суточная доза 2 г 1 г 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза 4 г: 2 г 2 раза в сутки</i>
<i>V поколение</i>		
Цефтобипрол	Пор. д/ин. 0,5 г во флак.	<i>В/в(капельно). Средняя суточная доза 1,0: 0,5 г 2 раза в сутки в течение 60 мин. Максимальная суточная доза 1,5 г 0,5 г 3 раза в сутки в течение 120 мин.</i>

Примечание:

- 1) У пациентов с нарушением функции почек дозы ЦФС должны быть уменьшены в соответствии с инструкцией по применению.
- 2) Рекомендуется вводить не более 1 г ЦФС в одну ягодичу. Для устранения болезненности в месте инъекции возможно применение 1 % р-ра лидокаина.

Побочное действие ЦФС

У людей с повышенной чувствительностью к пенициллину аллергические реакции на ЦФС развиваются в 5–6 раз чаще, поэтому больные, имевшие ранее аллергические реакции на пенициллины должны получать ЦФС с осторожностью. Представители I и II поколений чаще вызывают ПД, а представители III и IV и V поколений ЦФС – реже.

По данным государственного экспертного центра министерства здравоохранения Украины, в структуре побочных действий (ПД), которые вызывают антибиотики и другие противомикробные препараты, на ЦФС приходится 23,1 % случаев. Больше всего случаев зарегистрировано при назначении цефазолина (45,3 %), цефтриаксон (34,5 %) и цефотаксима (12,0 %). Среди системных проявлений ПД при применении ЦФС доминируют различные аллергические реакции (84,6 %).

Цефалоспорины как класс обладают свойством абсорбироваться на поверхности мембраны эритроцитов и взаимодействовать с антителами, что может привести к положительной пробе Кумбса (влияние на определение совместимости крови) и (очень редко) к гемолитической анемии. Все ЦФС нуждаются в существенной коррекции дозы при почечной недостаточности.

Побочное действие ЦФС представлено в табл. 6.

Противопоказания к применению ЦФС

ЦФС не противопоказаны ни в одном из триместров беременности, но их применение должно быть всегда взвешено по критерию польза/риск. Женщинам в период лактации назначение ЦФС должно быть ограничено, так как они проникают в грудное молоко и могут вызывать дисбиоз кишечной микрофлоры, сенсibilизацию ребенка, кожные высыпания и кандидоз.

Абсолютные противопоказания:

- аллергия на ЦФС;

- возраст до 2 месяцев для цефепима;
- грудное вскармливание для цефиксима и цефтибутена из-за отсутствия соответствующих клинических исследований.

Относительные противопоказания:

- острая и хроническая почечная недостаточность;
- аллергические реакции немедленного типа в анамнезе (крапивница, анафилактический шок) на пенициллины, особенно на ЦФС I поколения;
- новорожденные с гипербилирубинемией, особенно недоношенные (цефтриаксон, имеет высокую степень связывания с белками плазмы и может вытеснять билирубин из связи с белками);
- тяжелые нарушения функции печени.

Взаимодействие ЦФС с другими препаратами

Взаимодействие ЦФС с другими препаратами представлено в табл. 7.

Таблица 6

Побочное действие ЦФС

Очень часто ($\geq 1/10$)	Инфекции	Кандидоз слизистых
Часто ($\geq 1/100$ – < 1/10)	Реакции в месте введения	Постинфузионные осложнения (флебит, тромбоз флебит)
	Желудочно-кишечный тракт	Диарея, тошнота, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЛДГ)
	Центральная нервная система	Головная боль, головокружение
	Кровь	Эозинофилия
Нечасто ($> 1/1\,000$ – < 1/100)	Центральная нервная система	Головокружение, сонливость, бессонница, судороги, нарушение сознания
	Желудочно-кишечный тракт	Рвота
	Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотензия
	Дыхательная система	Одышка
	Мочевыделительная система	Острый интерстициальный нефрит, острый канальцевый некроз с последующей острой почечной недостаточностью, гематурия, обратимая ОПН
	Система гемостаза	Геморрагии
	Кожа	Эритема, зуд
	Кровь	Тромбоцитопения, лейкопения (иногда выраженная)
Редко ($\geq 1/10\,000$ – $\leq 1/1\,000$)	Кожа	Крапивница, зуд
	Желудочно-кишечный тракт	Псевдомембранозный колит
Очень редко ($\geq 1/100\,000$ – < 1/10 000)	Желудочно-кишечный тракт	Желтуха (в основном холестатическая), гепатит
	Кровь	Нейтропения Гемолитическая анемия
	Иммунная система	Медикаментозная лихорадка, сывороточная

		болезнь, анафилаксия
	Кожа	Полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз (экзантематозный некролиз)

Таблица 7

Взаимодействие ЦФС с другими препаратами

Представители ЦФС	Препарат или группа препаратов, которые взаимодействуют с ЦФС	Результат взаимодействия
Все ЦФС	Антикоагулянты (Варфарин)	Повышение риска кровотечений
	Пентоксифилин	Повышение риска кровотечений
	Противосудорожные препараты (особенно производные вальпроевой кислоты)	Повышение риска кровотечений
	Аминогликозидные антибиотики	Повышение риска нефротоксичности
	Петлевые диуретики	Повышение риска нефротоксичности
Цефуроксим аксетил	Антациды	Уменьшение всасывания цефуроксима аксетила

J01DF. Монобактамы

Историческая справка

Монобактамы – моноциклические бета-лактамы. Относятся к группе бета-лактамов антибиотиков, но в отличие от пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов в химической структуре содержат не бициклическую, а моноциклическую бета-лактамную систему. Среди монобактамов в клинической практике применяется один антибиотик – азтреонам, выделенный из культуры бактерий *Chemobacterium-vialaseum*, зарегистрирован в конце 80-х гг. прошлого века. Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется как альтернативный препарат для лечения инфекций, вызванных грамотрицательной аэробной флорой.

АТС классификация

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного использования

J01D Другие бета-лактамные антибиотики

J01DF Монобактамы

J01DF01 Азтреонам

Фармакокинетика

Азтреонам применяется парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через гематоэнцефалический барьер при воспалении оболочек мозга, через плаценту и проникает в грудное молоко. Незначительная часть метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60–75 % в неизменном виде. Период полувыведения при нормальной функции почек и печени составляет 1,5–2 ч, у больных с циррозом печени может увеличиваться до 2,5–3,5 ч., с почечной недостаточностью – до 6–8 ч. При проведении гемодиализа концентрация азтреонама в крови снижается на 25–60 %.

Фармакодинамика

Азтреонам обладает бактерицидным эффектом, который связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий. Своеобразие антимикробного спектра действия обусловлено тем, что он устойчив ко многим бета-лактамазам, продуцируемым грамотрицательной аэробной флорой, и в то же время разрушается бета-лактамазами стафилококков, бактероидов.

Основные клинические эффекты

Азтреонам влияет на большое количество микроорганизмов семейства

Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella*) и *P. aeruginosa*, в том числе на нозокомиальные штаммы, устойчивые к аминогликозидам, уреидопенициллинов и цефалоспоринов. Не действует на *Acinetobacter*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, грамположительные кокки и анаэробы.

Показания к назначению

Азтреонам используют для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными аэробными бактериями:

- инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная и нозокомиальная пневмония);
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- сепсис.

Учитывая узкий спектр антимикробного действия азтреонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций, его следует назначать в сочетании с антимикробными препаратами, активными в отношении грамположительных кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкозамиды, ванкомицин) и анаэробов (метронидазол).

Основные методы использования

Взрослые:

- Парентерально – 1,0–2,0 г каждые 6–8 ч. (при синегнойной инфекции – до 12 г/сут., при инфекциях мочевыводящих путей – 1,0 г каждые 8–12 ч.).

Дети:

- Парентерально – 30 мг/кг каждые 6–8 ч., при муковисцидозе – 50 мг/кг каждые 6 ч. (не более 8 г/сут.).

Побочные реакции

- *ЖКТ*: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- *Печень*: желтуха, гепатит.
- *ЦНС*: головная боль, головокружение, спутанность сознания, бессонница.
- *Аллергические реакции* (значительно реже, чем при использовании других бета-лактамов): сыпь, анафилактический шок.
- *Местные реакции*: флебит при в/в введении, боль и отечность в месте инъекции при в/м введении.

Противопоказания

Аллергические реакции на азтреонам в анамнезе.

Меры предосторожности

- Следует соблюдать осторожность у пациентов с аллергией немедленного типа (анафилактический шок) на другие бета-лактамы. Перекрестная аллергия на пенициллины нехарактерна, описаны случаи перекрестной аллергии на цефтазидим.
- Азтреонам проходит через плаценту и проникает в системный кровоток плода. Безопасность препарата при беременности не установлена, и его употребление в этот период нежелательно.
- Кормление грудью. Азтреонам проникает в грудное молоко в концентрации менее 1 % уровня в сыворотке крови матери. Не всасывается в ЖКТ.
- Нежелательные реакции на азтреонам у детей могут быть похожими с такими у взрослых.
- У пожилых людей в связи со снижением функции почек требуется снижение дозы азтреонама.
- У пациентов с нарушениями функции почек экскреция азтреонама замедляется, поэтому требуется уменьшение его дозы.
- При циррозе печени возможно умеренное увеличение периода полувыведения азтреонама, поэтому при использовании высоких доз и длительном лечении необходимо уменьшение дозы препарата на 20–25 %.
- Во время лечения возможно транзиторное повышение уровня активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и креатинина в сыворотке крови, увеличение частичного тромбопластинового и протромбинового времени, положительная реакция Кумбса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется применять азтреонам в сочетании с карбапенемами, учитывая возможный антагонизм. Не следует смешивать в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

J01DH. Карбапенемы

Карбапенемы (от англ. carbon – «углерод» и penems – «тип бета-лактамов антибиотиков») – группа бета-лактамовых антибиотиков, в которых атом серы в тиазolidиновом кольце молекулы пенициллина, заменен на атом углерода. Карбапенемы имеют ультраширокий спектр антибактериальной активности, включая грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы.

Историческая справка

Первым представителем карбапенемов был антибиотик тиенамицин, выделенный из актиномицетов вида *Streptomyces cattleya* в середине 70-х гг. XX века. Тиенамицин оказался очень неустойчивым, поэтому в результате работ по его усовершенствованию был получен новый антибиотик имипенем – первый препарат среди карбапенемовых антибиотиков, внедренный в медицинскую практику.

Механизм действия

Как и все бета-лактамовые антибиотики карбапенемы ингибируют пенициллин-связывающие белки бактериальной стенки, нарушая таким образом ее синтез и приводя к гибели бактерий.

АТС классификация

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного использования

J01D Другие бета-лактамовые антибиотики

J01DH Карбапенемы

В настоящее время в клинической практике используются следующие карбапенемы: имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем, а также не зарегистрированные в Украине панипенем, биапенем и фаропенем.

Фармакокинетика

Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. При воспалении оболочек мозга проникают через гематоэнцефалический барьер. Не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации.

Фармакодинамика

Карбапенемы устойчивы к разрушению бактериальными бета-лактамазами, что делает их эффективными в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. и *Enterobacter* spp., которые устойчивы к большинству

бета-лактамов антибиотиков.

Таблица 1

**Фармакокинетические параметры карбапенемов при внутривенном введении
(по данным Р. С. Козлов, А. А. Никулин, 2009 г.)**

Препарат	Доза, г	C_{\max} , мг/л	$T_{1/2}$, ч.	Связывание с белками, %	Выводится в неизменном виде, %
Эртапенем	1	154,9	3,8	92–98	44
Имипенем	0,5	30–35	1	20	60–70
Меропенем	0,5	26	1	2	70

Спектр действия карбапенемов включает фактически все клинически значимые патогенные микроорганизмы:

1. *Грамотрицательные аэробы*: *Achromobacter* spp, *Acinetobacter* spp, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes* spp, *Bordetella* spp, *Brucella melitensis*, *Campylobacter* spp, *Carnocytophaga* spp, *Citrobacter* spp, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* spp, *Moraxella* spp, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp, *Pseudomonas* spp, *Salmonella* spp, *Serratia* spp, *Shigella* spp, *Yersinia* spp.

2. *Грамположительные аэробы*: *Bacillus* spp, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp, *Pediococcus* spp, *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* spp. группы В, *Streptococcus* spp. группы С, G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*.

3. *Грамотрицательные анаэробы*: *Bacteroides* spp, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaomicon*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium* spp, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens* (ранее *Bacteroides disiens*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella* spp).

4. *Грамположительные анаэробы*: *Actinomyces* spp, *Bifidobacterium* spp, *Clostridium* spp, *Eubacterium* spp, *Lactobacillus* spp, *Mobilincus* spp, *Microaerophilic streptococcus*, *Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Propionibacterium* spp.

5. *Прочие*: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*.

Микроорганизмы, устойчивые к действию карбапенемов, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Микроорганизмы, стойкие к действию карбапенемов

Представитель карбапенемов	Микроорганизмы, стойкие к действию карбапенемов
Имипенем	<i>Xanthomonas maltophilia</i> , некоторые штаммы <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus faecium</i> и стафилококки, резистентные к метициллину
Меропенем	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Enterococcus faecium</i> и стафилококки, резистентные к метициллину
Дорипенем	Стафилококки, резистентные к метициллину, <i>Enterococcus faecium</i> ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ; приобретенную резистентность может иметь <i>Burkholderia cepacia</i>
Эртапенем	Метициллин-резистентные стафилококки, много штаммов <i>Enterococcus faecalis</i> и большинство штаммов <i>Enterococcus faecium</i>

Особенности фармакодинамики отдельных карбапенемов

Имипенем/циластатин

Первый из класса карбапенемов, имеет широкий спектр антибактериального действия. Активный в отношении грамположительных кокков, менее активен в отношении грамотрицательных палочек. Не используется при менингите. К недостаткам относится выраженная инактивация в организме вследствие гидролиза бета-лактамного кольца энзимом почек – дегидропептидазой-1. В связи с этим, как самостоятельный препарат не применяется, а только вместе со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы – циластатином.

Меропенем

Характеризуется расширенным спектром антимикробного действия. Проявляет высокую активность в отношении грамотрицательных микробов. *In vitro* действует активнее имипенема в отношении семейства *Enterobacteriaceae*, а также против штаммов, резистентных к цефтазидиму, цефотаксиму, цефтриаксону, пиперациллину и гентамицину. Меропенем значительно активнее по сравнению с имипенемом в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Neisseria* spp. Относительно действия на грамотрицательные бактерии меропенем не уступает ципрофлоксацину и превосходит по эффективности цефалоспорины III поколения и гентамицин. Высокой активностью обладает меропенем в отношении стрептококков *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Veillonella* spp. и *Peptococcus* spp. В отличие от большинства других бета-лактамов, меропенем проявляет выраженный антибиотический эффект в отношении грамотрицательных бацилл. Не применяется при инфекциях костей и суставов, бактериальном эндокардите.

Дорипенем

Имеет выраженную активность *in vitro* в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. По сравнению с имипенемом и меропенемом он в 2–4 раза активнее в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Дорипенем

обладает наибольшим аффинитетом в отношении пенициллин-связывающих белков *Staphylococcus aureus*. Дорипенем устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспорины, которые продуцируют грамположительные и грамотрицательными бактерии. Дорипенем хорошо проникает в ткани матки, предстательной железы, желчного пузыря и мочу, а также ретроперитонеальную жидкость, достигая там концентраций, превышающих минимальную ингибирующую концентрацию. Дорипенем выводится в основном почками в неизмененном виде.

Эртапенем

В отличие от других карбапенемов, эртапенем не действует на *Pseudomonas* и *Acinetobacter* – частых возбудителей нозокомиальных инфекций. Препарат назначается для лечения среднетяжелых и тяжелых инфекционных заболеваний, вызванных грам (+) и грам (–) микроорганизмами. Эртапенем устойчив к действию большинства β-лактамаз (пенициллиназы, цефалоспорины и β-лактамазы расширенного спектра, за исключением металло-β-лактамаз). Выделяется в основном почками.

Суточные дозы и кратность приема карбапенемов

Суточные дозы и кратность приема карбапенемов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Суточные дозы и кратность приема карбапенемов

Международное название	Форма выпуска	Способ введения и режим дозирования
Имипенем/ циластатин	Пор. д/инф. 0,5 г во флак. Пор. д/в/м ин. 0,5 г во флак.	<i>В/в.</i> Взрослые: 0,5–1,0 г каждые 6–8 ч. (но не более 4,0 грамм в сутки) <i>В/м.</i> Взрослые: 0,5–0,75 г каждые 12 ч. Максимальная суточная доза 1,5 г. N.B! Форму для в/м применения нельзя вводить в/в. В/в путь введения препарата применять преимущественно на начальных этапах терапии бактериального сепсиса, эндокардите или других тяжелых и угрожающих жизни инфекциях, в т. ч. инфекциях нижних отделов дыхательных путей, вызванных <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , и в случае тяжелых осложнений, таких, как шок.
Меропенем	Пор. д/инф. 0,5 г; 1,0 г во флак.	<i>В/в.</i> Взрослые: 0,5–1,0 г каждые 8 ч. При менингите 2,0 г каждые 8 ч. N.B! При лечении перитонита, внутрибольничных инфекциях, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией, а также септицемии вводить 1 г в/в каждые 8 ч. При лечении менингита – 2 г в/в каждые 8 ч.
Дорипенем	Пор. д/инф. 0,5 г; 1,0 г во флак.	<i>В/в.</i> Взрослые 0,5 г в/в каждые 8 ч.

Эртапенем	Пор. д/инф. 1,0 г во флак.	В/в, В/м. Взрослые: 1,0 г 1 раз в сутки. N.B! При в/в введении продолжительность инфузии должна составлять 30 мин. В/м введение эртапенема может использоваться как альтернатива в/в пути введения.
-----------	-------------------------------	--

Примечание:

У пациентов с нарушением функции почек дозы карбапенемов должны быть уменьшены в соответствии с инструкцией по применению.

Клинические показания к применению карбапенемов (одобренные FDA)

Перед применением рекомендуется провести бактериологическое исследование, с определением чувствительности к карбапенемам. При отсутствии таких данных, или невозможности бактериологического исследования эмпирический выбор препаратов следует проводить на основании местных эпидемиологических данных и структуры чувствительности микроорганизмов.

Имипенем/циластатин

1. *Инфекции нижних дыхательных путей*, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Serratia marcescens*, бактериями родов *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*.

2. *Инфекции мочевыводящих путей* (осложненные и неосложненные), вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штаммами, продуцирующими пенициллиназу), *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактериями родов *Enterobacter*, *Klebsiella*.

3. *Интраабдоминальные инфекции*, вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактериями родов *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, включая *B. fragilis*.

4. *Инфекции кожи и мягких тканей*, вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штаммами, продуцирующими пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактериями родов *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, включая *B. fragilis*.

5. *Бактериальная септицемия*, вызванная *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штаммами, продуцирующими пенициллиназу), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактериями родов *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Bacteroides*, включая *B. fragilis*.

6. *Костные и суставные инфекции*, вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штаммами, продуцирующими пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, родом *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*.

7. *Инфекции органов малого таза у женщин*, вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штаммами, продуцирующими пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, бактериями родов *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*.

8. *Эндокардит*, вызванный *Staphylococcus aureus* (штаммами, продуцирующими пенициллиназу).

9. *Полимикробные инфекции*, вызванные *S. pneumoniae* (пневмония, септицемия), *S. pyogenes* (кожа и ее придатки) или штаммами *S. aureus* (не продуцирующими пенициллиназу).

NB! Имипенем не показан при менингите поскольку безопасность и эффективность имипенема при этом заболевании не установлена.

Меропенем

1. *Осложненные инфекции кожи и мягких тканей*, вызванные только метициллинчувствительными штаммами *Staphylococcus aureus*, а также вызванные возбудителями *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* (за исключением ванкомицин-резистентных штаммов), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis* и родом *Peptostreptococcus*.

2. *Интраабдоминальные инфекции*: осложненный аппендицит и перитонит, вызванные группой зеленающих стрептококков, а также *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* и родом *Peptostreptococcus*.

3. *Бактериальный менингит* (только начиная с 3-х месячного возраста), вызванный *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*.

Дорипенем

Дорипенем должен использоваться только против бактерий с доказанной чувствительностью к нему, чтобы избежать развития антибиотикорезистентности к карбапенемам. Монотерапия дорипенемом показана при:

1. *Осложненных интраабдоминальных инфекциях*, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* и *Peptostreptococcus micros*.

2. *Осложненных инфекциях мочевыводящих путей*, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*.

Эртапенем

1. *Осложненные интраабдоминальные инфекции*, вызванные *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides*

fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, or Bacteroides uniformis.

2. *Осложненные инфекции кожи и мягких тканей*, включая инфицированную диабетическую стопу без остеомиелита, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительными штаммами), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas asaccharolytica* и *Prevotella bivia*.

3. *Пневмония*, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (только штаммы, чувствительные к пенициллину), *Haemophilus influenzae* (только бета-лактамаз-отрицательные штаммы), или *Moraxella catarrhalis*.

4. *Осложненные инфекции мочевыводящих путей*, включая пиелонефрит, вызванный *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

5. *Острые инфекции малого таза*, включая послеродовой эндометрит, септический аборт и послеоперационные гинекологические инфекции, вызванные *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella bivia*.

6. *Профилактика инфекций* после хирургического вмешательства на прямой кишке.

Побочное действие карбапенемов

Побочное действие карбапенемов представлено в табл. 4 на примере Эртапенема.

Таблица 4

Побочное действие карбапенемов

Частые ($\geq 1/100$ – < 1/10)	Реакции в месте введения	Постинфузионные осложнения (флебит, тромбофлебит)
	Желудочно-кишечный тракт	Диарея, тошнота, рвота
	Центральная нервная система	Головная боль
Нечастые ($> 1/1\,000$ – < 1/100)	Центральная нервная система	Головокружение, сонливость, бессонница, судороги, нарушение сознания
	Желудочно-кишечный тракт	Кандидоз полости рта, запор, отрыжка кислым, диарея, обусловленная <i>Clostridium difficile</i> , сухость во рту, диспепсия, анорексия
	Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотензия
	Дыхательная система	Одышка
	Система гемостаза	Геморрагии
	Кожа	Эритема, зуд
Очень редкие ($\geq 1/100\,000$ – < 1/10 000)	Кровь	Нейтропения

Особо следует отметить нейротоксичность (высокую epileptogenicity) имипенема, что ограничивает его применение при бактериальных менингитах. Другие карбапенемы не имеют свойств нейротоксичности.

Противопоказания к применению карбапенемов

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов всех карбапенемов.
- Аллергия на бета-лактамы антибиотики в анамнезе, поскольку возможна перекрестная аллергия вплоть до развития анафилактического шока.
- Имипенем/циластатин и эртапенем в виде растворов для в/м инъекций, изготовленных с использованием лидокаина гидрохлорида в качестве растворителя, противопоказаны к применению у пациентов с повышенной чувствительностью к местным амидным анестетикам, а также у больных с тяжелым шоком или нарушениями внутрисердечной проводимости.
- Имипенем/циластатин противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин./1,73 м², за исключением случаев, когда назначено проведение гемодиализа.
- Меропенем, эртапенем противопоказан в возрасте до 3 месяцев.
- Дорипенем противопоказан в возрасте до 18 лет.

Взаимодействие карбапенемов с другими лекарственными средствами

Взаимодействие карбапенемов с другими лекарственными средствами представлена в табл. 5

Таблица 5

Взаимодействие карбапенемов с другими лекарственными средствами

Представитель карбапенемов	Препарат или группа препаратов, взаимодействующих с карбапенемами	Результат взаимодействия
Все карбапенемы нельзя смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами, включая антибиотики.		
Все карбапенемы	Пробенецид	Повышение концентрации карбапенемов в плазме. Одновременное применение не рекомендовано
Имипенем/циластатин	Аминогликозиды	Синергическое действие (особенно против <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Дорипенем	Вальпроевая кислота (входит в состав противоэpileптических средств)	Снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме и повышение риска эpileптических приступов

J01F. МАКРОЛИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Макролидные антибиотики – группа антимикробных препаратов природного и полусинтетического происхождения, объединенная наличием в их структуре макролидного лактонного кольца.

Историческая справка

В 1949 г. первый представитель макролидного ряда антибиотиков – эритромицин был выделен из штамма актиномицеты *Saccharopolyspora erythraea*, также известного под названием *Streptomyces erythraeus*. Эритромицин был создан в 1953 г. с целью преодоления резистентности к пенициллину. В США эритромицин впервые поступил в продажу под названием Илозон. В 1981 г. группа ученых под руководством Нобелевского лауреата Роберта Вудворда впервые получила эритромицин А путем химического синтеза.

Все последующие после эритромицина макролидные антибиотики разрабатывались с целью преодоления недостатков, присущих эритромицину. Так, кларитромицин был синтезирован группой японских фармацевтов в 1970 г. для преодоления нестабильности эритромицина в кислой среде желудка.

Механизм действия макролидов

Бактериальные рибосомы состоят из 2 субъединиц: маленькой 30S и большой 50S. Механизм действия макролидов заключается в ингибировании РНК-зависимого синтеза белка путем обратимого связывания с 50S рибосомальной субъединицей восприимчивых микроорганизмов. Ингибирование синтеза белка приводит к нарушению роста и размножения бактерий и свидетельствует о том, что макролиды являются преимущественно бактериостатическими антибиотиками. В отдельных случаях, при высокой бактериальной чувствительности и высокой концентрации антибиотика, они могут проявлять бактерицидное действие. Кроме антибактериального действия, макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью.

Классификации макролидов

АТС классификация

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного использования

J01F Макролиды

J01FA01 Эритромицин

J01FA02 Спирамицин

J01FA03 Мидекамицин

- J01FA05 Олеандомицин
- J01FA06 Рокситромицин
- J01FA07 Джозамицин
- J01FA08 Тролеандомицин*
- J01FA09 Кларитромицин
- J01FA10 Азитромицин
- J01FA11 Миокамицин*
- J01FA12 Рокитамицин*
- J01FA13 Диритромицин*
- J01FA14 Флуритромицин*
- J01FA15 Телитромицин*

Примечание:

* – В Украине не зарегистрированы.

Другие классификационные критерии, применяемые к макролидам

Макролиды классифицируют по:

- По химической структуре (число атомов углерода в макролидном лактонном кольце и способ получения, табл. 1).
- По длительности действия (табл. 2).
- По поколениям макролиды подразделяются на I, II, III поколения и кетолиды (табл. 3).

Таблица 1

Классификация макролидов по химической структуре

	14-членные	15-членные	16-членные
Природные	Эритромицин Олеандомицин	–	Мидекамицин Спирамицин Джозамицин
Полусинтетические	Рокситромицин Кларитромицин Диритромицин Флуритромицин Телитромицин	Азитромицин	Миокамицин Рокитамицин

Таблица 2

Классификация макролидов по длительности действия

Короткого действия	Средней продолжительности	Длительного действия
Эритромицин	Кларитромицин	Азитромицин
Олеандомицин	Рокситромицин	Диритромицин
Спирамицин	Флуритромицин	
Мидекамицин	Джозамицин	
Рокитамицин		

Единственным представителем III поколения является азитромицин. Он также отнесен к подгруппе азалидов, так как в лактонное кольцо введен атом азота. В связи с тем, что в последние годы наблюдается антибиотикорезистентность некоторых возбудителей к макролидам, на основе 14-членного лактонного кольца были синтезиро-

ваны макролиды, у которых к лактонному кольцу при 3 атоме углерода присоединена кетогруппа – так называемые кетолиды, которые не относят ни к одному из поколений макролидов и рассматривают отдельно.

Таблица 3

Классификация макролидов по поколениям

I поколение	II поколение	III поколение	Кетолиды
Эритромицин Олеандомицин	Джозамицин Рокситромицин Спирамицин Мидекамицин Кларитромицин Диритромицин Флуритромицин Рокитамицин	Азитромицин	Телитромицин

Фармакокинетика

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, поскольку их концентрации в сыворотке крови значительно ниже, чем в тканях. Это обусловлено их способностью проникать внутрь клеток и создавать там высокие концентрации вещества. Наиболее высокие сывороточные концентрации макролидов наблюдаются у рокситромицина, самые низкие – у азитромицина. Макролиды плохо проникают через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, но хорошо проникают через плаценту и в грудное молоко, в связи с чем потенциально эмбриотоксичны и ограничены для приема при грудном вскармливании.

Степень связывания макролидов с белками плазмы крови варьирует: наибольшая степень связывания отмечается у рокситромицина (более 90 %), наименьшая – у спирамицина (менее 20 %).

Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью; при циррозе печени возможно значительное увеличение периода полувыведения эритромицина и джозамицина. Почечная экскреция составляет 5–10 %. Период полувыведения препаратов колеблется от 1 часа (джозамицин, мидекамицин) до 55 ч. (азитромицин).

Параметры фармакокинетики макролидов зависят от классификационной принадлежности. 14-членные макролиды (особенно эритромицин) имеют стимулирующий эффект на моторику ЖКТ, что может приводить к диспепсическим расстройствам. 14-членные макролиды разрушаются в печени с образованием гепатотоксических нитрозоалкановых форм, тогда как при метаболизме 16-членных макролидов они не образуются, что обуславливает отсутствие гепатотоксического действия при приеме 16-членных макролидов. 14-членные макролиды подавляют активность ферментов цитохрома Р-450 в печени, что приводит к повышенному риску возникновения лекарственных взаимодействий, в то время как 16-членные препараты мало

влияют на активность цитохрома Р-450 и отличаются минимальным количеством лекарственных взаимодействий. Азитромицин имеет наибольшую активность против грамотрицательных возбудителей, кларитромицин – против *Helicobacter pylori*, спирамицин – против токсоплазм и криптоспоридий. 16-членные макролиды сохраняют активность против ряда штаммов стафилококков и стрептококков, резистентных к 14- и 15-членным макролидам.

Основные фармакокинетические параметры макролидов представлены в табл. 4, а особенности фармакокинетики наиболее распространенных макролидов перечислены ниже.

Эритромицин

Всасывается в ЖКТ не полностью. Биодоступность варьирует от 30 до 65 %, причем значительно снижается в присутствии пищи. Хорошо проникает в бронхиальный секрет и желчь. Плохо проходит через гематоэнцефалический, гематоофтальмический барьер. Выводится преимущественно через ЖКТ.

Рокситромицин

Отличия от эритромицина: стабильная биодоступность до 50 %, которая практически не зависит от пищи; высокие концентрации в крови и тканях; длительный период полувыведения; лучшая переносимость; менее вероятные лекарственные взаимодействия.

Кларитромицин

Отличия от эритромицина: имеет активный метаболит – 14-гидрокси-кларитромицин, за счет которого обладает повышенной активностью против *H.influenzae*; самый активный из всех макролидов в отношении *Helicobacter pylori*; действует на атипичные микобактерии (*M. avium* и др.), вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе. Также кларитромицину свойственны большая кислотоустойчивость и биодоступность 50–55 %, не зависящая от приема пищи; высокие концентрации в тканях; длительный период полувыведения; лучшая переносимость.

Азитромицин

Отличия от эритромицина: активен относительно *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae* и *H.pylori*; биодоступность около 40 %, не зависящая от пищи; высокие концентрации в тканях (самые высокие среди макролидов); имеет значительно более длительный период полувыведения, что позволяет назначать препарат 1 раз в день и использовать короткие курсы (1–3–5 дней) при сохранении лечебного эффекта в течение 5–7 дней после отмены; лучшая переносимость; менее вероятные лекарственные взаимодействия.

Спирамицин

Отличия от эритромицина: активен против некоторых пневмококков и бета-гемолитического стрептококка группы А, резистентных к 14- и 15-членным макроли-

дам; действует на токсоплазмы и криптоспоридии; биодоступность 30–40 %, не зависящая от приема пищи; создает высокие концентрации в тканях; лучше переносится.

Джозамицин

Отличия от эритромицина: менее активен против большинства эритромицин-чувствительных микроорганизмов; действует на ряд стафилококков, пневмококков и бета-гемолитических стрептококков группы А, резистентных к 14- и 15-членным макролидам; более кислотостойкий, биодоступность не зависит от пищи; реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ.

Мидекамицин

Отличия от эритромицина: действует на ряд стафилококков, пневмококков и бета-гемолитические стрептококки группы А, резистентные к 14- и 15-членным макролидам; лучше всасывается в ЖКТ; создает высокие тканевые концентрации; лучше переносится.

Олеандомицин

При приеме внутрь обладает высокой степенью абсорбции, легко проникает в органы и биологические жидкости организма. Спектр активности охватывает в основном грамположительные аэробы. Не обладает кумулятивными свойствами.

Таблица 4

Основные фармакокинетические параметры макролидов

Препарат	Стабильность в кислой среде желудка	Влияние пищи на всасывание	Биодоступность, %	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч.
Эритромицин	Низкая	Да	30–65	1,9–3,8	1,5–2,5
Кларитромицин	Высокая	Нет	50–55	1,7–1,8	3–7
Рокситромицин	Высокая	Незначительное	50	5,4–10,8	10–12
Азитромицин	Высокая	Незначительное	40	0,4	55
Спирамицин	Высокая	Нет	30–40	0,4–3,4	4,5–6,5
Джозамицин	Высокая	Нет	Нет данных	2,4–3	0,9–2
Олеандомицин	Высокая				

Фармакодинамика

Фармакодинамика макролидов обусловлена их бактериостатическим и бактерицидным действиями, а также противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами.

1. Противомикробные эффекты

Спектр действия макролидов достаточно широк и включает большое количество грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов (гемофильная палочка, моракселла, пневмококк, гонококк, менингококк, хеликобактер, легионеллы и др.). Макролиды очень эффективны при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидии, микоплазмы и др.), обладают высокой активностью в отношении основных возбудителей внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. Макро-

лиды несколько менее активны по отношению к анаэробам. Для всех макролидов характерен постантибиотический эффект, т. е. сохранение антимикробного действия препарата после его удаления из среды. Это обусловлено необратимыми изменениями рибосом возбудителя под действием макролидов.

2. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты

Доказано, что макролиды способны накапливаться в нейтрофилах и макрофагах и вместе с ними транспортироваться в очаг воспаления. Взаимодействие макролидных антибиотиков с макрофагами проявляется в виде снижения активности свободнорадикального окисления, уменьшения выделения воспалительных и увеличение выделения противовоспалительных цитокинов, активации хемотаксиса и фагоцитоза, улучшения мукоцилиарного клиренса, уменьшения секреции слизи. Применение макролидов приводит к снижению концентрации иммунных комплексов в сыворотке крови, ускоряет апоптоз нейтрофилов, ослабляет реакцию «антиген-антитело», ингибирует секрецию ИЛ-1-5, факторов некроза опухоли, ингибирует выработку и высвобождение оксида азота альвеолярными макрофагами и усиливает продукцию эндогенного кортизола. Эти особенности вместе с активностью против *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* явились основанием для изучения эффективности этих препаратов при бронхиальной астме, бронхолитах, атеросклерозе и муковисцидозе.

Спектр действия макролидов включает многие клинически значимые патогенные микроорганизмы, некоторые из которых перечислены ниже:

- Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis* (включая ванкомицин-устойчивые штаммы), *Staphylococcus aureus* (пенициллиназонепродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие [метициллин-чувствительные]); *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (только пенициллин-чувствительные); *Streptococcus pyogenes*, *Viridans group streptococci*., *Chlamydia trachomatis*.
- Грамотрицательные аэробы: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, (пенициллиназонепродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие), *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*., *Pasteurella multocida*.
- Грамположительные анаэробы: *Clostridium perfringens*.
- Грамотрицательные анаэробы: *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*
- Прочие: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*; *Campylobacter* - *Campylobacter jejuni*.

Механизмы резистентности бактерий к макролидам

Существует два основных механизма устойчивости бактерий к макролидам.

1. Модификация мишени действия

Модификация мишени действия происходит вследствие выработки бактериями метилазы. Под действием метилазы макролиды теряют способность связываться с рибосомами. Этот механизм характерен для *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus* spp, *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides* spp.

2. Эффлюкс или М-фенотип

Еще один механизм – М-фенотип – связан с активным выведением препарата из клетки (эффлюксом), вследствие чего формируется устойчивость бактерий к 14- и 15-членным макролидам. В то же время, при М-фенотипе микроорганизмы сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам, кетолидам, линкозамидам, стрептограминам. Эффлюкс характерен для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp.

Показания и принципы использования макролидов в терапевтической практике

Согласно приказу МОЗ Украины № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» *пероральные* макролиды являются препаратами выбора:

- у больных младше 65 лет с частотой обострения ХОЗЛ менее 4 раз в год при отсутствии сопутствующих заболеваний и ОФВ1 > 50 %;
- у больных негоспитальной пневмонией I группы в виде монотерапии (азитромицин, кларитромицин, mideкамицин, спирамицин).
- у госпитализированных больных III группы, при условии отсутствия нарушений всасывания в ЖКТ – макролид в комбинации с цефалоспорином II–III поколения.

Согласно этому же приказу *парентеральные* формы макролидов в комбинации с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) являются препаратами выбора у больных негоспитальной пневмонией IV группы (с тяжелым течением) при отсутствии факторов риска инфицирования *P. Aeruginosa*. С учетом фармакокинетических характеристик (однократное введение в течение суток) оптимальным является сочетание цефтриаксона и азитромицина. При наличии факторов риска инфицирования *P. Aeruginosa* в качестве альтернативной терапии назначаются парентеральные формы макролидов в комбинации с цефалоспорином III–IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) и аминогликозидами.

Кроме лечения тяжелой внебольничной пневмонии, парентеральные формы макролидов в монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками применяются при инфекционных заболеваниях малого таза (ограниченный перитонит, эндометрит и др.).

Помимо лечения ХОЗЛ и негоспитальной пневмонии существуют и другие показания к приему макролидов:

- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзилофарингит, синусит, отит, ларингит);
- урогенитальные инфекции, вызванные *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Mycoplasma* spp.);
- венерические заболевания (при непереносимости β -лактамов) – сифилис, гонорея, бленнорея, мягкий шанкр, венерический лимфогранулематоз;
- инфекции кожи и мягких тканей (раневая инфекция, мастит, угри, фурункулез, фолликулит, рожа, эритезма);
- некоторые контагиозные инфекции (скарлатина, коклюш, дифтерия, болезнь легионеров, орнитоз, трахома, листериоз, менингококковое носительство);
- ородентальные инфекции (периодонтит, периостит);
- эрадикация *Helicobacter pylori* у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки;
- атипичные микобактериозы (туберкулез, лепра);
- кишечные инфекции, вызванные *Campylobacter* spp.;
- криптоспоридиоз;
- ежегодная профилактика ревматизма при аллергии на пенициллин.

Суточные дозы и кратность приема макролидов

Фармакокинетика парентеральных макролидов практически не отличается от пероральных форм, вследствие чего инъекционные препараты следует применять как монотерапию по показаниям (тяжелая пневмония, инфекционные заболевания малого таза) или в тех случаях, когда использование пероральных антибиотиков по разным причинам невозможно.

Суточные дозы макролидов, зарегистрированных в Украине, и кратность их приема приведены представлены в табл. 5.

Побочное действие

Макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов. Чаще всего побочное действие макролидов связано с применением эритромицина. Однако, несмотря на относительную безопасность макролидов, все представители этой группы, как и остальные группы антибиотиков, способны вызывать побочные реакции. Наиболее характерные побочные эффекты при применении макролидов представлены в табл. 6.

Таблица 5

Суточные дозы макролидов

Макролид	Лекарственная форма	Режим дозирования
Эритромицин	Табл. 0,1 г; 0,2 г; 0,25 г; 0,5 г. Гран. д/сусп. 0,125 г/ 5 мл; 0,2 г/5 мл; 0,4 г/ 5 мл. Свечки, 0,05 г и 0,1 г (для детей). Сусп. д/приема внутрь 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл. Пор. д/ин. 0,05 г; 0,1 г; 0,2 г во флаконах	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,25–0,5 г каждые 6 ч.; Дети: старше 1 мес. 40–50 мг/кг/сут. в 3–4 приема. <i>В/в.</i> Взрослые: 0,5–1,0 г каждые 6 ч. Дети: 30 мг/кг/сутки в 2–4 введения. Перед в/в введением разовую дозу разводят в 250 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида, вводят в течение 45–60 мин.
Кларитромицин	Табл. 0,25 г и 0,5 г. Пор. д/сусп. 0,125 г/5 мл. Пор. д/ин. 0,5 г во флак.	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,25–0,5 г каждые 12 ч. Дети: старше 6 мес 15 мг/кг/сут. в 2 приема. <i>В/в.</i> Взрослые: 0,5 г каждые 12 ч. Перед в/в введением разовую дозу разводят в 250 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида, вводят в течение 45–60 мин.
Рокситромицин	Табл. 0,05 г; 0,1 г; 0,15 г; 0,3 г.	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,15–0,3 г/сут. в 1 или 2 приема. Дети: 2,5–5 мг на 1 кг массы тела 2 раза/сут.
Азитромицин	Капс. 0,25 г. Табл. 0,125 г; 0,5 г. Пор. д/сусп. 0,2 г/5 мл во флак. по 15 мл и 30 мл; 0,1 г/5 мл во флак. по 20 мл. Сироп 100 мг/5 мл; 200 мг/5 мл Лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,5 г/сут. в течение 3 дней, или в 1-й день 0,5 г, 2–5-й дни – по 0,25 г в один прием. Дети: 10 мг/кг/сут. в течение 3 дней или в 1-й день – 10 мг/кг, 2–5-й дни – по 5 мг/кг в один прием. <i>В/в инфузии или капельно.</i> Nota bene! Сумамед нельзя вводить в/в струйно или в/м! При внебольничной пневмонии назначают 500 мг 1 раз/сут. в течение, по крайней мере, 2 дней. После окончания в/в введения рекомендуется назначение азитромицина внутрь в виде суточной дозы 500 мг 1 раз/сут. до полного завершения 7–10-дневного общего курса лечения. При инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза назначают 500 мг 1 раз/сут. в течение 2 дней. После окончания в/в введения, рекомендуется назначение азитромицина внутрь в дозе 250 мг до полного завершения 7-дневного общего курса лечения. Раствор для инфузии готовится в 2 этапа по инструкции до получения конечной концентрации азитромицина 1-2 мг/мл в инфузионном растворе.

Продолжение таблицы 5

		Перед введением раствор подвергают визуаль- ному контролю. Если приготовленный рас- твор содержит частицы вещества, то исполь- зование не допускается
Спирамицин	Табл. 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ. Гран. д/сусп. 1,5 млн МЕ; 375 тыс. МЕ; 750 тыс. МЕ в пак. Пор. лиоф. д/ин. 1,5 млн МЕ	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 6–9 млн МЕ/сут. в 2–3 приема Дети: масса тела до 10 кг – 2–4 пакетика по 375 тыс. МЕ в сут. в 2 приема; 10–20 кг – 2– 4 пак. по 750 тыс. МЕ в сут. в 2 приема; больше 20 кг – 1,5 млн МЕ/10 кг/сут. в 2 приема. <i>В/в.</i> Взрослые: 4,5–9 млн МЕ/сут. в 3 введения. Перед в/в введением разовую дозу растворяют в 4 мл воды для инъекций, затем добавляют 100 мл 5 % р-ра глюкозы; вводят в течение 1 ч.
Джозамицин	Табл. 0,5 г Сусп. 0,15 г/5 мл во флаконах по 100 мл и 0,3 г/5 мл во флаконах по 100 мл	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,5 г каждые 8 ч. Дети: 30–50 мг/кг/сут. суспензии каждые 8 ч.
Мидекамицин	Табл. 0,4 г. Сухое вещество для приготовления суспен- зии для приема внутрь во флаконах по 115 мл (5 мл–0,175 мл мидекамина ацетата)	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,4 г (1 таб.) каждые 8 часов, т. е. 3 р./сут. Максимальная суточная доза для взрослых – 1600 мг. Дети: с массой тела больше 30 кг – 0,4 г (1 таб.) 3 р./сут. Детям с массой тела меньше 30 кг применяют суспензию для перорального применения 20–40 мг/кг массы тела в сутки, распределенные на 3 приема; или 50 мг/кг массы тела в сутки, распределенные на 2, а при тяжелых инфекциях – на 3 приема
Олеандомицин	Табл. 0,125 г. Флак. 0,25 г в комплекте с дистиллированной водой	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,25–0,5 г/сут. в 4–6 приемов. Высшая суточная доза – 2 г. Дети: до 3 лет – 0,02 г/кг, от 3 до 6 лет – 0,25– 0,5 г, от 6 до 14 лет – 0,5–1 г, старше 14 лет – 1–1,5 г в сут. <i>В/в и в/м.</i> Взрослые: 3–4 раза в сутки в суммарной суточной дозе – 1–2 г. Дети: до 3 лет 30–50 мг/кг, от 3 до 6 лет – 0,25–0,5 г, от 6 до 10 лет – 0,5–0,75 г, от 10 до 14 лет – 0,75 – 1 г в сут. Для в/в введения препарат растворяют в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия или 5 % растворе глюкозы из расчета 2 мг препарата на 1 мл раствора, для внутримышечных инъекций – в 1–2 % растворе новокаина из расчета 100 мг в 1,5 мл

Таблица 6

Побочные эффекты при применении макролидов

Частые ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Реакции в месте введения	Боль и воспаление в месте введения препарата
	Центральная и периферическая нервная система	Головокружение/вертиго, головная боль, сонливость, судороги
	Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота, частый жидкий стул, абдоминальные боли и спазмы
Нечастые ($> 1/1\ 000$ – $< 1/100$)	Центральная нервная система	Парестезии, астения, бессонница, повышенная возбудимость, обморок, агрессивность, беспокойство, нервозность
	Сердечно-сосудистая система	Сердцебиение, аритмия, включая желудочковую тахикардию, увеличение интервала QT, двунаправленная желудочковая тахикардия, снижение АД
	Желудочно-кишечный тракт	Диарея, метеоризм, расстройства пищеварения, холестатическая желтуха, гепатит, изменение значений лабораторных тестов функций печени, запор, изменение цвета языка
	Органы чувств	Шум в ушах, обратимое нарушение слуха вплоть до глухоты (при приеме в высоких дозах в течение длительного времени), нарушение зрения, нарушение восприятия вкуса и запаха
	Кровь	Лейкопения, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения
	Кожа	Кожные высыпания, зуд, крапивница
Очень редкие ($\geq 1/100\ 000$ – $< 1/10\ 000$)	Мочевыделительная система	Нефрит, острая почечная недостаточность
	Кожа	Ангioneвротический отек, фотосенсибилизация, анафилактическая реакция, включая отек (в редких случаях со смертельным исходом), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
	Желудочно-кишечный тракт	Псевдомембранозный колит, панкреатит, некроз печени, печеночная недостаточность

Противопоказания к применению макролидов

- Гиперчувствительность немедленного типа в анамнезе на любой из макролидов.
- Беременность – мидекамицин, рокситромицин, азитромицин, кларитромицин, эритромицин.
- Детский возраст: до 2 месяцев – рокситромицин, до 6 месяцев – кларитромицин, до 14 лет – диритромицин, до 16 лет – азитромицин, так как их безопасность в этих возрастах не установлена.
- Грудное вскармливание – азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, эритромицин, рокситромицин.

- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина – < 30 мл/мин.).
- Тяжелое нарушение функции печени – азитромицин, эритромицин, рокситромицин, mideкамицин, кларитромицин.
- Аритмии или предрасположенности к аритмиям и удлинению интервала QT – азитромицин, эритромицин.
- Значительное снижение слуха – эритромицин.
- Наследственная недостаточность лактазы, галактоземия или синдром нарушения всасывания глюкозы и галактозы – кларитромицин.

Взаимодействие макролидов с другими лекарственными средствами

Макролиды не рекомендуется смешивать в одном шприце с витаминами группы В, аскорбиновой кислотой, цефалотином, тетрациклином, левомицетином, гепарином, дифенином, поскольку образуется осадок.

Следует учитывать возможность ингибирования изофермента CYP3A4 азитромицином при совместном приеме с циклоспорином, терфенадином, алкалоидами спорыньи, цизапридом, пимозидом, хинидином, астемизолом и другими препаратами, метаболизм которых происходит с участием этого изофермента.

В табл. 7 представлены препараты, взаимодействующие с макролидами, и вызванные этим взаимодействием эффекты.

Таблица 7

Взаимодействие лекарственных средств различных групп с препаратами группы макролидов

Макролид (представитель)	Препарат, взаимодействующий с макролидом	Результат взаимодействия
1	2	3
Все макролиды	Дигоксин	Усиление действия дигоксина, риск аритмий
	Терфенадин Астемизол Цизаприд	Риск нарушений сердечного ритма, связанный с удлинением интервала QT
	Линкозамиды Левомецетин	Конкурентное действие, учитывая схожий механизм действия
	Контрацептивы, содержащие эстроген	Снижается контрацептивный эффект
Диритромицин	Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Повышается концентрация диритромицина в крови, необходимо уменьшение его дозы
Кларитромицин	Рифампицин Рифабутин Азидотимидин	Повышается концентрация кларитромицина в крови, необходимо увеличение его дозы
Рокситромицин	Пимозид	Риск тахикардии
Эритромицин Рокситромицин Джозамицин Азитромицин Спирамицин Кларитромицин	Препараты спорыньи	Риск эрготизма – спазм периферических сосудов, возможна ишемия и гангрена конечностей

Продолжение таблицы 7

1	2	3
Эритромицин Рокситромицин Азитромицин	Бромокриптин	Тошнота, рвота, головокружение, ортостатическая гипотензия, сонливость, галлюцинации
Эритромицин	Вальпроевая кислота	Сонливость
Эритромицин Кларитромицин Мидекамицин Азитромицин	Варфарин	Повышения риска кровотечений
Эритромицин Кларитромицин Джозамицин Мидекамицин Азитромицин	Карбамазепин	Повышения риска токсического действия карбамазепина (задержка мочи, сердечно-сосудистые нарушения, атаксия, судороги, угнетение дыхания)
Эритромицин	Метилпреднизолон	Пролонгация действия метилпреднизолона
Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин Джозамицин Азитромицин	Теofilлин	Повышения риска токсического действия теофиллина (тошнота, рвота, головная боль, головокружение, тахикардия, судороги, коллапс)
Эритромицин Рокситромицин Азитромицин	Бензодиазепины	Усиление токсического эффекта и седативного действия бензодиазепинов
Эритромицин Рокситромицин Джозамицин Мидекамицин	Циклоспорин	Повышение нефротоксичности циклоспорина
Эритромицин Олеандомицин	Левомецетин Аминогликозиды Гликопептиды	Повышается ототоксичность
Эритромицин Азитромицин	Ловастатин	Риск тяжелой миопатии и рабдомиолиза
Эритромицин	Изониазид	Риск анемии
Эритромицин	Кетоконазол	Риск тахиаритмии

J01G. АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Аминогликозиды – группа антибиотиков с общим в химическом строении - наличием в молекуле аминсахара, соединенного гликозидной связью с аминоциклическим кольцом. Основное клиническое значение заключается в активности в отношении аэробных грам-отрицательных бактерий (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, протей, клебсиелл, энтеро-бактеров, серраций) и стафилококков (в том числе метициллинрезистентных).

Первым аминогликозидом был стрептомицин, выделенный в 1944 г. с актиномицеты *Streptomyces griseus*. В 1957 г. выделен канамицин.

На заре эры антибиотикотерапии стрептомицин, вместе с пенициллином, применяли практически бесконтрольно, в том числе при банальных инфекциях, что способствовало нарастанию устойчивости возбудителей банальных инфекций к нему и появлению частичной перекрестной устойчивости к другим аминогликозидам.

Впоследствии стрептомицин из-за высокой ототоксичности и нефротоксичности, быстрого развития устойчивости к нему большинства возбудителей стали применять почти исключительно в составе комбинированных режимов специфической химиотерапии туберкулёза, а также некоторых редких, почти ликвидированных в настоящее время инфекций, таких, как чума, а основным применяемым аминогликозидом в остальных клинических ситуациях на долгое время стал канамицин.

Классификации аминогликозидов

АТС классификация

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного использования

J01G Аминогликозиды

J01GA Стрептомицин

J01GA01 Стрептомицин

J01GB Другие аминогликозиды

J01GB01 Тобрамицин

J01GB03 Гентамицин

J01GB04 Канамицин

J01GB06 Амикацин

J01GB07 Нетилмицин

J01GB08 Сизомицин

Классификация аминогликозидов по поколениям

Классифицируются аминогликозиды по поколениям (табл. 1).

Таблица 1

Классификация аминогликозидов по поколениям

І поколение	ІІ поколение	ІІІ поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин

Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Фармакокинетика

При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), поэтому применяются парентерально (кроме неомицина) – внутримышечно, внутривенно, интраперитонеально и интраплеврально. По сравнению с бета-лактамами и фторхинолонами хуже проходят через тканевые барьеры (гематоэнцефалический и т. д.).

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости, создают более низкие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Высокие уровни наблюдаются в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе).

После введения всасываются быстро и полностью. Пиковые концентрации развиваются через 30 мин. после окончания инфузии и через 0,5–1,5 ч. после введения. $T_{1/2}$ всех препаратов – 2–3,5 ч. У новорожденных в связи с незрелостью почек $T_{1/2}$ возрастает до 5–8 ч.

В печени не метаболизируются. Выводятся в неизмененном виде почками. При нормальной функции почек период полувыведения большинства аминогликозидов составляет около 2 ч. В процессе выведения почками создаются очень высокие концентрации аминогликозидов в моче, в 5–10 раз превышающие концентрации в плазме крови и, как правило, многократно превышающие минимальные бактерицидные концентрации для большинства грамотрицательных возбудителей мочевых инфекций. Благодаря этому аминогликозиды высокоактивны при инфекциях мочевых путей (пиелонефритах, циститах, уретритах). При почечной недостаточности период полувыведения значительно увеличивается и может произойти кумуляция (накопление) антибиотика.

Также достаточно высокие концентрации аминогликозидов создаются в эндолимфе внутреннего уха, чем объясняется их избирательное токсическое действие на почки и орган слуха. Вместе с тем именно это свойство делает аминогликозиды препаратами выбора при тяжелом остром бактериальном нефрите и остром лабиринтите (воспалении внутреннего уха).

Аминогликозиды могут всасываться при местном применении на ожоговых поверхностях, язвах или ранах (растворы или мази), при этом может проявиться системная токсичность (ото- или нефротоксичность).

Фармакодинамика

Аминогликозиды имеют бактерицидное действие, которое связано с образованием необратимых ковалентных связей с белками 30S-субъединицы бактериальных рибосом, что приводит к нарушению биосинтеза белка в рибосомах, вызывая при этом разрыв потока генетической информации в клетке. Благодаря этому они проявляют быстрый терапевтический эффект при большинстве тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами, и их клиническая эффективность гораздо меньше зависит от состояния иммунитета больного, чем эффективность бактериостатиков. Это делает их одними из препаратов выбора при тяжелых инфекциях, связанных с глубоким угнетением иммунитета (табл. 2).

Таблица 2

Спектр активности аминогликозидов

Грам(+) кокки:	Стафилококки, включая PRSA и некоторые MRSA (аминогликозиды II-III поколений). Стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину
Грам(–) кокки:	Гонококки, менингококки – умеренно чувствительны
Грам(–) палочки:	<i>E.coli</i> , протей (аминогликозиды I-III поколений), клебсиеллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды II-III поколений). <i>P.aeruginosa</i> (аминогликозиды II-III поколений)
Микобактерии:	<i>M.tuberculosis</i> (стрептомицин, канамицин и амикацин)
Анаэробы устойчивы	

Для действия аминогликозидов необходимы аэробные условия (наличие кислорода) как внутри бактериальной клетки-мишени, так и в тканях инфекционного очага. Поэтому аминогликозиды не действуют на анаэробные микроорганизмы, а также недостаточно эффективны в органах, где плохое кровоснабжение, в гипоксемичных или некротизированных (омертвевших) тканях, в полостях абсцессов и кавернах.

Аминогликозиды имеют широкий спектр антимикробного действия, включающий большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Отдельные антибиотики аминогликозидной группы активны в отношении синегнойной палочки и простейших.

По степени убывания антибактериального действия аминогликозиды можно расположить следующим образом: амикацин > нетилмицин > сизомицин > гентамицин > тобрамицин > стрептомицин > неомицин > канамицин > мономицин.

Аминогликозиды первого поколения. Широко применяют только канамицин. Стрептомицин в основном используют как противотуберкулезный препарат. Неомицин и мономицин в связи с высокой токсичностью парентерально не применяют и назначают внутрь при кишечных инфекциях, а также для предоперационной «стерилизации» кишечника и местно. Канамицин, наименее токсичный из препаратов первого поколения, уступает аминогликозидам второго и третьего поколения в активности по отношению к пневмококкам, энтерококкам и многим внутрибольничным грамотрица-

тельными штаммам бактерий, не действует на синегнойную палочку.

Аминогликозиды второго поколения активны в отношении синегнойной палочки, действуют на штаммы микроорганизмов, выработавших устойчивость к аминогликозидам первого поколения.

Гентамицин действует на микрофлору, устойчивую к канамицину, некоторые штаммы синегнойной палочки, превосходит тобрамицин по активности в отношении энтерококков и сerratий, но уступает ему по антипсевдомонадной активности, обладает большей нефротоксичностью.

Тобрамицин по сравнению с гентамицином менее нефротоксичен.

Сизомицин – наиболее активный препарат среди аминогликозидов второго поколения.

Нетилмицин обладает меньшей по сравнению с другими аминогликозидами ото- и нефротоксичностью.

Аминогликозиды третьего поколения активны в отношении синегнойной палочки. Вторичную устойчивость к ним микрофлоры встречают значительно реже, чем к препаратам первого и второго поколения.

Механизмы резистентности бактерий к аминогликозидам

Устойчивость микроорганизмов к стрептомицину развивается значительно быстрее, чем к другим аминогликозидам, и частично перекрестная. Стрептомицинорезистентные штаммы в большинстве случаев чувствительны ко всем другим аминогликозидам. Штаммы, устойчивые к стрептомицину, мономицину и неомицину, часто сохраняют чувствительность к гентамицину и другим новым аминогликозидам.

Скорость развития резистентности к антибиотикам этой группы у бактерии разных видов неодинакова.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

- *Эмпирическая терапия* (в большинстве случаев назначают в сочетании с бета-лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей):
 - Сепсис неясной этиологии.
 - Инфекционный эндокардит.
 - Посттравматические и послеоперационные менингиты.
 - Лихорадка у пациентов с нейтропенией.
 - Нозокомиальная пневмония (включая вентиляционную).
 - Пиелонефрит.
 - Интраабдоминальные инфекции.
 - Инфекции органов малого таза.
 - Диабетическая стопа.

- Послеоперационный или посттравматический остеомиелит.
- Септический артрит.
- *Местная терапия:*
 - Инфекции глаз - бактериальный конъюнктивит и кератит.
- *Специфическая терапия:*
 - Чума (стрептомицин).
 - Туляремия (стрептомицин, гентамицин).
 - Бруцеллез (стрептомицин).
 - Туберкулез (стрептомицин, канамицин).
- *Антибиотикопрофилактика:*
 - Деконтаминация кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (неомицин или канамицин в сочетании с эритромицином).

Аминогликозиды легко проникают во внеклеточные пространства, а также в плевральную, перитонеальную и синовиальную жидкости. Однако они плохо проникают в спинномозговую жидкость (ликвор) и в жидкие среды глаза, а также в ткани простаты. Поэтому они неэффективны при системном введении при менингитах и энцефалите, офтальмитах, простатитах, даже вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. При менингите и энцефалите, вызванном чувствительными микроорганизмами, может практиковаться эндолумбальное введение.

Суточные дозы и кратность приема аминогликозидов

Клиническая эффективность аминогликозидов в большинстве случаев зависит от их пиковой концентрации в плазме крови, а не от поддержания постоянной концентрации, поэтому в большинстве клинических ситуаций их можно вводить 1 раз в сутки, при этом снижается нефротоксичность, а терапевтический эффект не изменяется, но при тяжелых инфекциях, таких, как бактериальный эндокардит, сепсис, тяжелые пневмонии, менингит, период новорожденности такой режим введения недопустим и следует отдавать предпочтение классическому режиму, при котором стрептомицин, канамицин и амикацин вводятся 2 раза в сутки, а гентамицин, тобрамицин и нетилмицин – 2–3 раза в сутки.

При однократном введении аминогликозиды лучше всего вводить внутривенно капельно в течение 15–20 мин., так как внутримышечно трудно ввести большой объем препарата. В некоторых случаях, например, при тяжелом сепсисе, целесообразна круглосуточная внутривенная инфузия аминогликозида, поддерживающая его постоянный бактерицидный уровень в плазме.

На выбор дозы аминогликозидов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента, локализация и тяжесть течения инфекции, функция почек (табл. 3).

Суточные дозы аминогликозидов и кратность их приема суммированы в табл. 4.

Терапевтический лекарственный мониторинг приема аминогликозидов

Поскольку фармакокинетика аминогликозидов нестабильна и зависит от ряда факторов, для достижения максимального клинического эффекта при уменьшении риска развития побочных реакций проводят терапевтический лекарственный мониторинг. При этом определяют пиковые и остаточные концентрации аминогликозидов в сыворотке крови. Пиковые концентрации (через 60 мин. после в/м или через 15–30 мин. после окончания в/в введения), от которых зависит эффективность терапии, при обычном режиме дозирования должны составлять для гентамицина, тобрамицина и нетилмицину не менее 6–10 мкг/мл, для канамицина и амикацина – не менее 20–30 мкг/мл.

Таблица 3

Факторы, определяющие дозу аминогликозидов

Показатель	Доза аминогликозидов
Масса тела пациента	Дозы у взрослых и детей старше 1 мес.: стрептомицин, канамицин, амикацин – 15–20 мг/кг/сут. в 1–2 введения; гентамицин, тобрамицин – 3–5 мг/кг/сут. в 1–2 введения; нетилмицин – 4–6,5 мг/кг/сут. в 1–2 введения.
Ожирение/истощение	Так как аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости и не накапливаются в жировой ткани, их дозы при ожирении следует уменьшать. В случае превышения идеальной массы тела на 25 % и более дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует снизить на 25 %. У истощенных пациентов дозу, наоборот, следует увеличить на 25 %.
Возраст	Необходимо уменьшать дозу аминогликозидов у пожилых, так как у них отмечается возрастное снижение клубочковой фильтрации. Новорожденные дети должны получать относительно большую на кг массы тела дозу, поскольку у них увеличен объем распределения. Так, доза гентамицина составляет у них до 7,5 мг/кг/сут. В целом у новорожденных доза аминогликозидов и кратность введения зависят от двух факторов: степени недоношенности и постнатального возраста. Это связано с незрелостью функции почек, становление которой происходит после рождения.
Функция почек	Поскольку аминогликозиды выделяются из организма в неизмененном виде с мочой, при нарушении функции почек необходимо снижать суточную дозу. Наиболее информативный показатель функции почек – клиренс эндогенного креатинина (клубочковая фильтрация). Для правильного выбора дозы аминогликозидов определение креатинина сыворотки крови и расчет его клиренса необходимо проводить перед назначением препарата и повторять каждые 2–3 дня. Снижение клиренса креатинина более чем на 25 % от исходного уровня свидетельствует о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов, уменьшение более чем на 50 % – является показанием для отмены аминогликозидов. У пациентов с почечной недостаточностью дозы аминогликозидов обязательно должны понижаться. Это достигается либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервалов между введениями. При почечной недостаточности <i>первая разовая доза</i> гентамицина, тобрамицина и нетилмицина составляет 1,5–2 мг/кг, амикацина – 7,5 мг/кг.
Тяжесть и локализация инфекции	При менингите, пневмонии, сепсисе назначают максимальные дозы; при пиелонефрите, бактериальном эндокардите – средние дозы. Особенно высокие дозы вводят пациентам с муковисцидозом и при ожогах, так как у них значительно нарушено распределение аминогликозидов, но при этом желательно определять концентрацию аминогликозидов в крови.

Остаточные концентрации (перед очередным введением), которые свидетельствуют о степени кумуляции аминогликозидов и позволяют контролировать безопас-

ность терапии, для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина должны быть меньше 2 мкг/мл, канамицина и амикацина – меньшие 10 мкг/мл. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга в первую очередь необходимо у пациентов с тяжелыми инфекциями и при наличии других факторов риска токсического действия аминогликозидов. При назначении суточной дозы в виде однократного введения обычно контролируют остаточную концентрацию.

Побочные действия

Почки: нефротоксический эффект может проявляться повышенной жаждой, значительным увеличением или уменьшением количества мочи, понижением клубочко-

Таблица 4

Правила назначения и режим дозирования аминогликозидов

Аминогликозид	Лекарственная форма	Режим дозирования
Стрептомицин	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г. Р-р д/ин. 0,1 г; 0,2 г; 0,5 г	<i>Парентерально.</i> Взрослые и дети: 15 мг/кг/сут. (но не более 2,0 г/сут.) в 1–2 введения. При туберкулезе: Взрослые – 1,0 г/сут. в/м (пациентам старше 40 лет – 0,75 г/сут.) в одно введение, 2 раза в неделю. Дети – 20 мг/кг/сут. в одно введение, 2 раза в неделю
Неомицин	Табл. 0,1 г и 0,25 г	<i>Внутрь.</i> Взрослые: по 0,5 г каждые 6 ч. в течение 1–2 дней
Канамицин	Табл. 0,125 г и 0,25 г. Пор. д/ин. 0,5 г; 1,0 г. Р-р д/ин. 5 % во флак. по 10 мл и 5 мл	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 8–12 г/сут. в 4 приема. <i>Парентерально.</i> Взрослые и дети: 15 мг/кг/сут. в 1–2 введения
Гентамицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,02 г/мл; 0,04 г/мл; 0,06 г/мл в амп. Глаз. кап. 0,3 % во флак. по 10 мл	<i>Парентерально.</i> Взрослые и дети старше 1 мес.: 3–5 мг/кг/сут. в 1–2 введения. <i>Местно.</i> Закапывают по 1–2 кап. в пораженный глаз 3–4 раза в сутки
Тобрамицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,04 г/мл в амп. Пор. д/ин. 0,08 г. Глаз. кап. 0,3 % во флак. по 5 мл. Глаз. мазь 0,3 % в тубах по 3,5 г	<i>Парентерально.</i> Взрослые и дети: 3–5 мг/кг/сут в 1–2 введения. <i>Местно.</i> Закапывают по 1–2 кап. в пораженный глаз 3–4 раза в сутки. Глаз. мазь закладывают в пораженный глаз 3–4 раза в сутки
Нетилмицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,025 г/мл во флак.	<i>Парентерально.</i> Взрослые, дети и новорожденные: 4–7,5 мг/кг/сут. в 1–2 введения

вой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови. Факторы риска: исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы, дли-

тельные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксических препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, петлевые диуретики, циклоспорин). Меры контроля: повторные клинические анализы мочи, определение креатинина сыворотки крови и расчет клубочковой фильтрации каждые 3 дня (при уменьшении этого показателя на 50% аминогликозиды следует отменить).

Ототоксичность: снижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенность» в ушах. Факторы риска: пожилой возраст, исходное нарушение слуха, большие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других ототоксического препаратов. Меры профилактики: контроль слуховой функции, включая проведение аудиометрии.

Вестибулотоксичность: нарушение координации движений, головокружение. Факторы риска: пожилой возраст, исходные вестибулярные расстройства, высокие дозы, длительные курсы лечения. Меры профилактики: контроль функции вестибулярного аппарата, включая проведение специальных проб.

Нервно-мышечная блокада: угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), одновременное применение миорелаксантов, нарушение функции почек. Меры помощи: в/в введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

Нервная система: головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги; при использовании стрептомицина возможно появление ощущения жжения, онемения или парестезий в области лица и полости рта.

Аллергические реакции: сыпь и др. встречаются редко.

Местные реакции: флебит при в/в введении отмечается редко.

Факторы риска развития побочных реакций:

- Пожилой возраст.
- Высокие дозы.
- Длительное применение (более 7–10 дней).
- Гипокалиемия.
- Дегидратация.
- Поражения вестибулярного и слухового аппарата.
- Почечная недостаточность.
- Одновременный прием других нефротоксических и ототоксического препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, фуросемид и др.).
- Одновременное введение с миорелаксантами.
- Миастения.
- Быстрое внутривенное введение аминогликозидов или их больших доз в брюшную и плевральную полость.

Меры контроля при применении аминогликозидов

- Не превышать максимальные суточные дозы, если нет возможности определять концентрацию аминогликозидов в крови.
- Контролировать функцию почек до назначения аминогликозидов и затем каждые 2–3 дня путем определения креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина.
- Соблюдать максимальную продолжительность терапии – 7–10 дней, исключения составляют бактериальный эндокардит – до 14 дней, туберкулез – до 2 мес.
- Нельзя назначать одновременно два аминогликозида или заменять один препарат другим, если первый аминогликозид применялся в течение 7–10 дней. Повторный курс можно проводить не ранее чем через 4–6 недель.
- Контролировать слух и вестибулярный аппарат (опрос пациентов, при необходимости аудиометрия).

Меры помощи

Прежде всего - отмена препарата. Нарушения слуха, как правило, бывают необратимыми, тогда как функция почек постепенно восстанавливается. При развитии нервно-мышечной блокады как антидот вводят кальция хлорид.

Предупреждение

Беременность. Аминогликозиды проходят через плаценту и могут оказывать нефротоксическое действие на плод. Применение у беременных возможно только по жизненным показаниям.

Кормление грудью. Аминогликозиды проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможное влияние на микрофлору кишечника ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Неомицин противопоказан у женщин, кормящих грудью, поскольку отсутствуют данные о безопасности его использования в этот период. Другие аминогликозиды следует применять с осторожностью.

Педиатрия. При использовании повышенных доз у грудных детей наблюдается угнетение центральной нервной системы (ЦНС), проявлявшееся ступором, вялостью, глубоким угнетением дыхания или комой. Следует соблюдать осторожность при использовании аминогликозидов у недоношенных и новорожденных. В результате пониженной функции почек у них отмечается более длительный период полувыведения, что может привести к накоплению и токсическому действию аминогликозидов.

Гериатрия. У пожилых людей аминогликозиды следует использовать только при невозможности применения менее токсичных антибиотиков. У людей пожилого возраста даже при нормальной функции почек возможно появление нарушений слуха, поэтому необходим соответствующий контроль, включая проведение аудиометрии.

Нарушение функции почек. В связи с тем, что аминогликозиды выводятся из организма почками в неизмененном виде, при почечной недостаточности наблюдается значительное увеличение периода их полувыведения. Необходимо рассчитывать дозы с учетом снижения клиренса креатинина.

Неврологические заболевания. При паркинсонизме, миастении и ботулизме возрастает риск развития тяжелой нервно-мышечной блокады (для купирования применяют кальция хлорид в/в или антихолинэстеразные препараты). При поражении VIII пар черепно-мозговых нервов могут развиваться слуховые и вестибулярные расстройства. Необходим соответствующий контроль.

Ботулизм. Возрастает риск развития тяжелой нервно-мышечной блокады (для купирования применяют кальция хлорид в в или антихолинэстеразные препараты).

Аллергия. Как правило, бывает перекрестной ко всем аминогликозидам.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с бета-лактамами антибиотиками или гепарином вследствие физико-химической несовместимости.

Усиление токсических эффектов при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином.

Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Индометацин, фенилбутазон и другие нестероидные противовоспалительные препараты, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять скорость выведения аминогликозидов.

J01M. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ГРУППЫ ХИНОЛОНОВ

J01MA. Фторхинолоны

Фторхинолоны являются одной из самых распространенных и используемых групп антимикробных препаратов благодаря высокой активности в отношении широкого спектра грамотрицательных и части грамположительных возбудителей. По количеству входящих препаратов в эту группу они уступают разве что бета-лактамным антибиотикам.

Историческая справка

Фторхинолоны ведут «родословную» от синтетических нефторированных хинолонов, первый представитель которых – налидиксовая кислота – появился в 1962 г. Узкий спектр антимикробного действия ограничил их применение преимущественно инфекциями мочевых путей, где они использовались около четверти века.

Модификация молекулы хинолина (нафтиридина) введением в нее атома фтора не только добавила последние уникальные антимикробные свойства, но и открыла эру фторхинолонов. Первые фторхинолоны начали использоваться в клинической практике в начале 80-х годов прошлого столетия. Понадобилось всего четверть века, чтобы они заняли одно из ведущих мест в химиотерапии инфекций самого различного генеза и локализации.

АТС классификация

J: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного использования

J01M Антибактериальные средства группы хинолонов

J01MA Фторхинолоны

J01MA01 Офлоксацин

J01MA02 Ципрофлоксацин

J01MA03 Пефлоксацин

J01MA06 Норфлоксацин

J01MA07 Ломефлоксацин

Существует ряд классификаций, в подавляющее большинство которых включены и хинолоны. Одна из распространенных классификаций, предложенная Quintilliani R. с соавт. в 1999 году, представлена в табл. 1.

Классификация отражает, с одной стороны, генерацию, а с другой – расширение спектра антимикробного действия фторхинолонов с акцентами на менее подвержен-

ных или не склонных микробов к действию фторхинолонов предшествующих генераций.

Таблица 1

Классификация хинолонов/фторхинолонов

Поколение	Препарат
I – нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота
II – «грамотрицательные» фторхинолоны	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин
III – «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин
IV – респираторные + «антианаэробные» фторхинолоны	Моксифлоксацин

Фармакокинетика

Фторхинолоны хорошо всасываются в ЖКТ с достижением максимума концентрации в средах организма в первые 3 ч. и циркуляцией в них в терапевтических концентрациях 5–10 ч., что позволяет их назначать 2 раза в сутки. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на его полноту. Биодоступность фторхинолонов при приеме внутрь достигает 80–100 %. Исключением является только норфлоксацин с биодоступностью 35–40 % (табл. 2).

Таблица 2

Фармакокинетические параметры фторхинолонов

Препараты, доза (мг)	C _{макс} мг/л	T _{макс} ч.	T _{1/2} ч.	Биодоступ- ность, %	Почечная экскреция, %	Экскреция с желчью, %
Ципрофлоксацин, 500	2–2,9	14,5	3–5	60–80	40–60	17–30
Офлоксацин, 400	3,5–5,3	1,1–1,4	5–7	95–100	80–90	4
Пефлоксацин, 400	3,8–4,1	1,5	6–14	90–100	60	–
Норфлоксацин, 400	1,4–1,8	1–3	3,3–5,5	35–40	30–40	28
Еноксацин, 400	2,1–3,7	1,9	3,4–6,4	70–90	60–70	18
Ломефлоксацин, 400	3–5,2	0,5–2	6,5–7,8	95–100	70–80	9
Спарфлоксацин, 400	1,2–1,6	2,7–6	18–20	60	10–15	–
Флероксацин, 400	4,4–6,8	1–2	8,6–12	90–100	70	3
Руфлоксацин, 400	1,9–5,4	4	36	60	30–50	–

Примечания:

C_{макс} – максимальные концентрации препаратов в крови.

T_{макс} – время достижения максимальных концентраций.

T_{1/2} – время снижения концентрации в крови в 2 раза.

Фторхинолоны хорошо проникают в различные ткани организма, создавая концентрации близкие к сывороточным или превышающие их. Это обусловлено их физико-химическими свойствами: высокой липофильностью и низким связыванием с бел-

ками. В тканях ЖКТ, мочеполовых и дыхательных путей, почек, синовиальной жидкости их концентрация составляет более 150 % по отношению к сывороточной, показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну составляет 50–150 %, а в спинно-мозговую жидкость, жир и ткани глаза – менее 50 %.

Фторхинолоны хорошо проникают не только в клетки человеческого организма (полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги), но и в клетки микроорганизмов, что имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микробов.

Элиминация фторхинолонов в организме осуществляется почечным и внепочечным (биотрансформация в печени, экскреция с желчью, выведение с фекалиями и др.) путем. Почти полностью почечным путем выводится офлоксацин и ломефлоксацин, преимущественно внепочечными механизмами – пефлоксацин и спарфлоксацин; другие препараты занимают промежуточное положение.

Фармакодинамика

В основе механизма действия фторхинолонов лежит угнетение ДНК-гиразы или топоизомеразы IV микробов, что объясняет отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антимикробных препаратов. Резистентность к фторхинолонам развивается относительно медленно. Она связана с мутациями генов, кодирующих ДНК-гиразу или топоизомеразу IV, а также с нарушением их транспорта через пориновые каналы во внешней клеточной мембране микроба или выведением из него путем активации белков выброса.

Спектр антимикробного действия

Спектр антимикробного действия фторхинолонов охватывает аэробных и анаэробных бактерий, микобактерии, хламидии, микоплазмы, риккетсии, борелии и некоторые простейшие (табл. 3).

Таблица 3

Спектр активности хинолонов/фторхинолонов

Поколения	Спектр активности
I – нефторированные хинолоны	Грамм (–) микрофлора (семейство Enterobacteriaceae)
II – «грамотрицательные» фторхинолоны	Грамм (–) микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
III – «респираторные» фторхинолоны	Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
IV – «респираторные» + «анти-анаэробные» фторхинолоны	Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , анаэробов

Фторхинолоны имеют естественную активность в отношении грамотрицательных бактерий семейств Enterobacteriaceae (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*,

Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Shigella, Yersinia), Neisseriae (gonorrhoeae, meningitidis), Haemophilus и Moraxella, высокоактивны в отношении легионелл, микоплазм и хламидий, а также проявляют, хотя и меньшую, активность к неферментирующим грамотрицательным бактериям, грамположительным коккам, микобактериям и анаэробам. Разные фторхинолоны по-разному действуют как на разные группы, так и отдельные виды микробов.

К фторхинолонам II поколения малочувствительны большинство стрептококков (в частности пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы. Не действуют они на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Фторхинолоны III поколения по сравнению со II поколением обладают более высокой активностью к пневмококкам (включая пенициллинорезистентные) и атипичным возбудителям (хламидии, микоплазмы).

Фторхинолоны IV поколения по антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей превосходят препараты предшествующих поколений, показывая также высокую активность против неспорообразующих анаэробов, благодаря чему применяются также при интраабдоминальных и тазовых инфекциях, причем даже в виде монотерапии.

Показания по использованию в клинической практике

Хинолоны I поколения:

- Инфекции мочевыводящих путей: острый цистит, противорецидивная терапия при хронических формах инфекций (не следует применять при остром пиелонефрите).
- Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты (налидиксовая кислота).

Фторхинолоны:

- Инфекции верхних дыхательных путей: синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами, злокачественный наружный отит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония, легионеллез.
- Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера.
- Сибирская язва.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции органов малого таза.
- Инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит).
- Простатит.
- Гонорея.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.

- Инфекции глаз.
- Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин).
- Сепсис.
- Бактериальные инфекции у пациентов с муковисцидозом.
- Нейтропеническая лихорадка.
- Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).

Норфлоксацин, с учетом особенностей фармакокинетики, применяется только при кишечных инфекциях, инфекциях мочевыводящих путей и простатите.

Клиническое использование

Трудно назвать клиническую практику, где бы ни использовались фторхинолоны. Основным показанием для их назначения является микробная инфекция. Не имеет значения, идет речь об инфекции мочеполовой системы, пищеварительного тракта, органов дыхания и кровообращения (от эндокардита до сепсиса), ЦНС, ЛОР-органов, глаз и т. д. Их используют при нейтропении, туберкулезе, других микобактериозах, лепре, хирургических и гинекологических операциях, где они применяются для профилактики микробной инфекции во время инвазивных вмешательств.

Важное преимущество фторхинолонов – высокая эффективность монотерапии инфекций, вызванных широким спектром аэробных грамотрицательных бактерий и возбудителями с внутриклеточной локализацией. Однако при микобактериозах, аэробно-анаэробных и стрептококковых (из стрептококков различных групп) инфекциях их необходимо использовать только в схемах комбинированной терапии. Следует помнить, что фторхинолоны не показаны при энтерококковой инфекции, протозойных заболеваниях, микозах, вирусной инфекции, сифилисе и некоторых других состояниях.

Фторхинолоны II поколения из-за невысокой природной активности к грамположительным микробам, прежде всего *Streptococcus pneumoniae*, не рекомендуются для лечения внебольничных респираторных инфекций. Напротив, фторхинолоны III и IV поколений помимо высокой антимикробной активности характеризуются свободным проникновением в неклеточные и клеточные структуры дыхательных путей, благодаря чему их концентрации здесь оказываются выше, чем в сыворотке крови, что позволило рекомендовать их для лечения респираторных инфекций. В связи с этим они нашли широкое применение в лечении внебольничной пневмонии, обострений ХОЗЛ и острых синуситов. Их считают одними из наиболее надежных средств лечения пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, включая госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии. При этом они также эффективны при лечении инфекций ЛОР-органов, мочевых путей, пищеварительного тракта, мягких тканей, костей и суставов, кожи и др.

Высокая востребованность фторхинолонов III и, особенно, IV поколений в современной клинике обусловлена ростом резистентности к антибиотикам наиболее частых возбудителей микробных заболеваний и увеличением доли атипичных патогенов; ограниченным числом антимикробных препаратов с высокими фармакокинетическими характеристиками, а также недостатком высокоэффективных и безопасных антимикробных препаратов, назначаемых в режиме монотерапии.

Кроме того, фторхинолоны III и IV поколений имеют бактерицидную активность с постантибиотическим действием и характеризуются длительной циркуляцией в организме с большим периодом полувыведения. Благодаря этому они назначаются всего 1 раз в сутки, что весьма удобно на практике.

Наличие в дополнение к пероральным еще и инъекционных форм дает возможность формирования ступенчатых схем их использования при инфекциях самой различной степени тяжести. Согласно современным рекомендациям естественным считается быстрый перевод пациента с внутривенного введения антимикробных препаратов на пероральный. Оптимальными здесь как раз и являются фторхинолоны III и IV поколений, обладающие при всех прочих необходимых условиях и доказанной эффективностью.

Суточные дозы и кратность приема

Суточные дозы хинолонов/фторхинолонов и кратность их приема приведены в табл. 4.

Таблица 4

Правила назначения и дозирования хинолонов/фторхинолонов

Препарат	Лекарственная форма	Режим дозирования
1	2	3
Налидиксовая кислота	Капсулы 0,5 г. Табл. 0,5 г	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,5–1,0 г каждые 6 ч. Дети старше 3 мес.: 55 мг/кг в сут. в 4 приема
Оксолиновая (оксолиниевая) кислота	Табл. 0,25 г	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,5–0,75 г каждые 12 ч. Дети старше 2 лет: 0,25 г каждые 12 ч.
Пипемидовая (пипемидиевая) кислота	Капсулы 0,2 г; 0,4 г. Табл. 0,4 г	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,4 г каждые 12 ч. Дети старше 1 года: 15 мг/кг/сут. в 2 приема
Ципрофлоксацин	Табл. 0,25 г; 0,5 г; 0,75 г; 0,1 г. Р-р д/инф. 0,1 и 0,2 г во флак. по 50 мл и 100 мл. Конц. д/инф. 0,1 г в амп. по 10 мл. Глаз./ушные капли 0,3 %. Мазь для глаз 0,3 %	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,25–0,75 г каждые 12 ч.; при остром цистите у женщин – 0,1 г каждые 12 ч. в течение 3 дней; при острой гонорее – 0,5 г однократно. <i>В/в.</i> Взрослые: 0,4–0,6 г каждые 12 ч. Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч. <i>Местно.</i> Капли для глаз: закапывают по 1–2 кап. в пораженный глаз каждые 4 ч., при тяжелом течение – каж-

		<p>дый час до улучшения. Ушные капли закапывают по 2–3 кап. в пораженное ухо 4–6 раз в сут., при тяжелом течение – каждые 2–3 ч., постепенно уменьшая до улучшения. Мазь для глаз закладывают за нижнее веко пораженного глаза 3–5 раз в сут.</p>
Офлоксацин	<p>Табл. 0,1 г; 0,2 г. Р-р д/инф. 2 мг/мл во флак. Глаз./ушные капли 0,3 %.</p>	<p><i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,2–0,4 г каждые 12 ч.; при остром цистите у женщин – 0,1 г каждые 12 ч. в течение 3 дней; при острой гонорее – 0,4 г однократно.</p>

Продолжение таблицы 4

1	2	3
	Мазь для глаз 0,3 %	<i>В/в.</i> Взрослые: 0,2-0,4 г/сут. в 1–2 введения. Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч. <i>Местно.</i> Глазные капли закапывают по 1–2 кап. в пораженный глаз каждые 4 ч., при тяжелом течение – каждый час до улучшения. Ушные капли закапывают по 2–3 кап. в пораженное ухо 4–6 раз в сут., при тяжелом течение – каждые 2–3 ч., постепенно уменьшая до улучшения. Мазь для глаз закладывают за нижнее веко пораженного глаза 3–5 раз в сут.
Пефлоксацин	Табл. 0,2 г; 0,4 г. Р-р д/инф. 0,4 г в амп. по 5 мл. Р-р д/инф. в/в 4 мг/мл во флак. по 100 мл	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,8 г в первый прием, далее по 0,4 г каждые 12 ч.; при остром цистите у женщин и при острой гонорее – 0,8 г однократно. <i>В/в.</i> Взрослые: 0,8 г в первое введение, далее по 0,4 г каждые 12 ч. Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч.
Норфлоксацин	Табл. 0,2 г; 0,4 г; 0,8 г. Глаз./ушные капли 0,3 % во флак. по 5 мл	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,2–0,4 г каждые 12 ч.; при остром цистите у женщин – 0,4 г каждые 12 ч. в течение 3 дней; при острой гонорее – 0,8 г однократно. <i>Местно.</i> Глазные капли закапывают по 1–2 кап. в пораженный глаз каждые 4 ч., при тяжелом течении – каждый час до улучшения Ушные капли закапывают по 2–3 кап. в пораженное ухо 4–6 раз в сут., при тяжелом течение – каждые 2–3 ч., постепенно уменьшая до улучшения
Ломефлоксацин	Табл. 0,4 г Глаз. капли 0,3 % во флак. по 5 мл	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,4–0,8 г/сут. в 1–2 приема. <i>Местно.</i> Глазные капли закапывают по 1–2 кап. в пораженный глаз каждые 4 ч., при тяжелом течение – каждый час до улучшения
Спарфлоксацин	Табл. 0,2 г	<i>Внутрь.</i> Взрослые: в первый день 0,2–0,4 г в один прием, в последующие дни 0,1–0,2 г 1 раз в сут.
Левифлоксацин	Табл. 0,25 г; 0,5 г Р-р д/инф. 5 мг/мл во флак. по 100 мл	<i>Внутрь.</i> Взрослые: 0,25–0,5 г каждые 12–24 ч.; при остром синусите – 0,5 г 1 раз в сут.; при пневмонии и тяжелых формах инфекций – 0,5 г каждые 12 ч. <i>В/в.</i> Взрослые: 0,25–0,5 г каждые 12–24 ч., при тяжелых формах 0,5 г каждые 12 ч. Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч.
Моксифлоксацин	Табл. 0,4 г	<i>Внутрь.</i>

	Взрослые: 0,4 г один раз в сут.
--	---------------------------------

Побочные эффекты

Фторхинолоны в большинстве случаев хорошо переносятся как при приеме внутрь, так и внутривенном введении. Побочные эффекты наблюдаются редко, но если возникают, то чаще со стороны пищеварительного тракта и центральной нервной системы. В первом случае это тошнота, рвота, диарея, изжога, боль, нарушения вкуса, запоры, диспепсия, глоссит, стоматит, кандидоз и другие. Во втором – головокружение, головная боль, нарушение сна, парестезии, тремор, судороги, нарушения слуха, нервозность, сновидения.

При использовании фторхинолонов, особенно это касается III, IV поколений, рекомендуется также контролировать длину интервала QT и не назначать их пациентам с его удлинением, а также при лечении антиаритмическими лекарственными средствами, его удлиняющими. Возможны аллергические реакции в виде зуда, сыпи, ангионевротического отека, фотосенсибилизации.

Некоторые пациенты могут давать реакции в виде озноба, лихорадки, боли в спине и грудной клетке, периферических отеков, диспноэ, фарингита, потливости, дизурии, гематурии, вагинального кандидоза.

Есть сообщения об отдельных случаях разрыва сухожилий скелетных мышц (главным образом это касается пожилых пациентов, принимающих стероидные препараты).

У пациентов с нарушениями углеводного обмена, прежде всего с сахарным диабетом, при почечной недостаточности, а также у лиц старческого возраста вместо фторхинолонов IV поколения рекомендуется использовать антимикробные препараты других групп.

Противопоказания

Для всех хинолонов:

- Аллергическая реакция на препараты группы хинолонов.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность.

Дополнительно для хинолонов I поколения:

- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для всех фторхинолонов:

- Детский возраст.
- Кормление грудью.

Предупреждение

Аллергия. Перекрестная ко всем препаратам группы хинолонов.

Кормление грудью. В небольших количествах хинолоны проникают в грудное молоко. По некоторым данным, они могут вызвать гемолитическую анемию у новорожденных, матери которых принимали налидиксовую кислоту в период кормления грудью. Поэтому кормящим матерям на период лечения хинолонами рекомендуется перевести ребенка на искусственное вскармливание.

Педиатрия. На основании экспериментальных данных применения хинолонов не рекомендуется в период формирования костно-суставной системы. Оксолиновая кислота противопоказана детям до 2 лет, пипемидовая – до 1 года, налидиксовая – до 3 мес.

Фторхинолоны не рекомендуется назначать детям и подросткам, несмотря на существующий клинический опыт применения в педиатрии, не подтвердившего риск повреждения костно-суставной системы. Допускается назначение детям только по жизненным показаниям (обострение инфекции при муковисцидозе; тяжелые инфекции различной локализации, вызванные полирезистентными штаммами бактерий; инфекции при нейтропении).

Гериатрия. У пожилых людей увеличивается риск разрыва сухожилий при применении фторхинолонов, особенно в сочетании с ГКС.

Заболевания ЦНС. Хинолоны возбуждают ЦНС и их не рекомендуют применять пациентам с судорожным синдромом в анамнезе. Риск развития судорог повышается у больных с нарушениями мозгового кровообращения, эпилепсией и паркинсонизмом. При использовании налидиксовой кислоты возможно повышение внутричерепного давления.

Нарушение функции почек и печени. Хинолоны I поколения нельзя применять при почечной и печеночной недостаточности, поскольку вследствие кумуляции препаратов и их метаболитов повышается риск токсических эффектов. Дозы фторхинолонов при тяжелой почечной недостаточности подлежат коррекции.

Острая порфирия. Хинолоны не следует применять пациентам с острой порфирией, поскольку в экспериментальных условиях они оказывают порфириногенный эффект.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасываемых хелатных комплексов.

Пипемидовая кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут замедлять элиминацию метилксантинов (теофиллин, кофеин) и повышать риск их токсических эффектов.

Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном при-

менении с НПВС, производными нитроимидазола и метилксантинами.

Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций с этими препаратами.

Хинолоны I поколения, ципрофлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риска кровотечений. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, которые удлиняют интервал QT, поскольку увеличивается риск развития сердечных аритмий.

При одновременном применении с ГКС повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При использовании ципрофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацин совместно с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

При одновременном применении с азлоциллином и циметидин в связи с понижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.

М: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

М01. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

М01А. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Историческая справка

Нестероидные противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, аббревиатуры – НПВП, НПВС, НПВП, NSAID) – группа лекарственных средств, имеющих обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты, уменьшающие боль, лихорадку и воспаление. Впервые термин предложил Дж. Фловей, чем подчеркнул их принципиальные отличия от глюкокортикоидов, которые имеют не только противовоспалительные, но и другие, порой нежелательные, свойства.

Первый природный аналог НПВП, салицилат натрия, содержащийся в экстракте коры ивы, вошел в клиническую практику более 200 лет назад (Э. Стоун, 1829 г.) и в течение длительного времени оставался почти единственным против боли и лихорадки. Первый синтетический НПВП ацетилсалициловая кислота появился на рубеже XIX-XX веков и в течение 50 лет, до открытия глюкокортикоидов, оставался единственным средством, подавляющим воспаление. Не столько недостаточная эффективность, сколько токсичность высоких (противовоспалительных) доз ацетилсалициловой кислоты стала стимулом для разработки новых, не салицилатных, НПВП. Первые из них фенилбутазон, затем индометацин стали широко применяться в клинической практике в 50–60-х годах прошлого века. Вскоре появились производные пропионовой (ибупрофен, кетопрофен), фенилуксусной (диклофенак) и еноликовой (пироксикам) кислот. С тех пор НПВС устойчиво заняли свое место в терапии заболеваний, проявляющихся болью или воспалением.

Классификации НПВП

АТС классификация

М: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

М01 Противовоспалительные и противоревматические средства

М01А Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства

М01АА Бутилпирозолидины

М01АВ Производные уксусной кислоты и родственные соединения

M01AB01	Индометацин
M01AB05	Диклофенак
M01AB08	Етодолак
M01AB15	Кеторолак
M01AB55	Диклофенак, комбинации
M01AC	Оксиамы
M01AC01	Пироксикам
M01AC02	Теноксикам
M01AC06	Мелоксикам
M01AE	Производные кислоты пропиона
M01AE01	Ибупрофен
M01AE02	Напроксен
M01AE03	Кетопрофен
M01AE11	Кислота тиапрофеновая
M01AE51	Ибупрофен, комбинации
M01AG	Фенаматы
M01AG01	Кислота мефенамовая
M01AH	Коксибы
M01AH01	Целекоксиб
M01AX	Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства
M01AX01	Набуметон
M01AX02	Кислота нифлумова
M01AX04	Азапропазон
M01AX17	Нимесулид
M01AX22	Морнифлумат

НПВС классифицируют на группы в зависимости от химической структуры, выраженности активности и механизма угнетения активности циклооксигеназы (ЦОГ).

Классификация по химической структуре

Классификация НПВП по химической структуре представлена в табл 1.

Классификация по противовоспалительной активности

НПВП классифицируются также в зависимости от степени противовоспалительной активности (табл. 2).

В первую группу включены препараты с высоким противовоспалительным действием. НПВС второй группы обладают слабым противовоспалительным эффектом и часто обозначаются как «ненаркотические анальгетики» или «анальгетики-антипиретики».

С практической точки зрения важно, что препараты даже одной группы и близкие по химической структуре несколько различаются как по силе эффекта, так и частоте развития и характеру нежелательных реакций. Клиническая эффективность препарата зависит от вида и особенностей течения заболевания, а также индивидуальной реакции пациента на него.

Классификация по механизму угнетения активности циклооксигеназы
(представлена в табл. 3).

Таблица 1

Химическая структура НПВП

I. Производные кислот

1. Арилкарбоновые кислоты

Салициловая кислота	Антраниловая кислота (фенаматы)
Аспирин	Флуфенамовая кислота
Дифлунисал	Мефенамовая кислота
Трисалицилат	Меклофенамовая кислота
Бенорилат	Нифлуминовая кислота
Салицилат натрия	

2. Арилалкановые кислоты

Арил-уксусная кислота	Арил-пропионовая кислота	Гетероарил-уксусная кислота	Индол/инден уксусные кислоты
Диклофенак	Ибупрофен	Толметин	Индометацин
Фенклофенак	Флорбипрофен	Зомепирак	Сулиндак
Алклофенак	Кетопрофен	Клолерак	Этодолак
Фентиазак	Напроксен	Кеторолак триметамин	Ацеметацин
	Оксапрозин		
	Фенопрофен		
	Фенбуфен		
	Супрофен		
	Индопрофен		
	Тиапрофеновая кислота		
	Беноксапрофен		
	Пирпрофен		

3. Эноликовая кислота

Пиразолидиндионы	Оксиамы
Фенилбутазон	Пироксикам
Оксифенилбутазон	Изоксикам
Азапропазон	Судоксикам
Фепразон	Мелоксикам

II. Некислотные производные

Проквазон	Флурпроквазон
Тиарамид	Флуфизон
Буфексамак	Тиноридин
Эпипразол	Колхицин
Набуметон	

III. Комбинированные препараты: артротек (диклофенак + мизопростол).

Таблица 2

Противовоспалительная активность НПВП

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью	
<i>Кислоты</i>	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин) Дифлунизал Лизинмоноацетилсалицилат
Пиразолидины	Фенилбутазон
Производные индол уксусной кислоты	Индометацин Сулиндак Этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Оксикамы	Пироксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен Напроксен Флурбипрофен Кетопрофен Тиапрофеновая кислота
<i>Некислотные производные</i>	
Алканоны	Набуметон
Производные сульфонида	Нимесулид Целекоксиб Рофекоксиб
НПВС со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антраниловой кислоты	Мефенамовая кислота Этофенамат
Пиразолон	Метамизол Аминофеназон Пропифеназон
Производные парааминофенола	Фенацетин Парацетамол
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак

Таблица 3

Классификация по механизму угнетения активности циклооксигеназы

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб Парекоксиб Вальдекоксиб Эторикоксиб

Фармакокинетика

Все НПВП имеют ряд общих химических и фармакологических свойств. Как слабые органические кислоты, они хорошо абсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и связываются с альбумином сыворотки крови и имеют примерно одинаковый объем распределения. Гипоальбуминемия ведет к увеличению сывороточной концентрации свободного препарата и может обуславливать увеличение токсичности.

Продолжительность полужизни НПВП варьирует в широких пределах, поэтому их подразделяют на коротко- (< 6 ч.) и длительноживущие (> 6 ч.). Терапевтический ответ и развитие токсических реакций зависят от многих факторов, в частности от времени достижения равновесного состояния в плазме, и приблизительно соответствуют 3–5-кратному значению продолжительности полужизни. Четкой зависимости между периодом полувыведения НПВП в плазме и его клинической эффективностью не наблюдается. Это связано с тем, что короткоживущие препараты длительно и в высокой концентрации сохраняются в зоне воспаления, например, полости сустава. Поэтому двукратный прием короткоживущих препаратов нередко такой же эффективный, как и многократный.

Большинство НПВП хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов.

Метаболизируются НПВП в печени, выделяются через почки.

Фармакодинамика

Наиболее важный механизм, определяющий эффективность и токсичность НПВП, связан с угнетением активности ЦОГ – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин и тромбоксан, который в свою очередь получается из фосфолипидов клеточной стенки за счет фермента фосфолипазы А₂. Простагландины являются посредниками и регуляторами в развитии воспаления.

Хотя по данным исследований *in vitro* НПВП подавляют синтез ПГ в различной степени (одни сильно, другие слабо), прямая связь между степенью подавления ПГ, с одной стороны, и противовоспалительной и анальгетической активностью НПВП, с другой, не доказана. Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на недавно открытые изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (табл. 4). За открытие Джон Уэйн впоследствии получил Нобелевскую премию.

ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в разном количестве), относится к категории конститутивных (структурных) ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ, ЦОГ-2 у здоровых в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Однако, в некоторых тканях (мозг, почки, кости и, вероятно, в репродуктивной системе у женщин) ЦОГ-2 играет роль структурного фермента. К характерным особенностям ЦОГ-2 следует отнести то, что ее экспрессия, в отличие от ЦОГ-1, также

Таблица 4

Действие изоформ ЦОГ

ЦОГ-1 (Конститутивная)	ЦОГ-2 (Регулируемая)
1. Гомеостатическая: – цитопротекция; – активация тромбоцитов; – функция почек	1. Патологическая: – воспаление; – боль; – лихорадка; – нарушение пролиферации
2. Патологическая: – воспаление	2. Репарация тканей
	3. Физиологическая: – репродукция; – функция почек; – ремоделирование кости; – поджелудочная железа; – сосудистый тонус

подавляется глюкокортикоидами. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, а ЦОГ-1 развития побочных эффектов. Поэтому эффективность и токсичность стандартных НПВП связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в равной степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Все эти данные послужили основой для создания новой группы НПВП с положительными свойствами стандартных НПВП, но менее токсичных. Их определяют как специфические ингибиторы ЦОГ-2 или препараты, сохраняющие ЦОГ-1 (или коксибы).

В последнее время выявлены дополнительные механизмы противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, связанные и не связанные с ингибированием ЦОГ. К ним относят подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибирование активации фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов, центральные антиноцептивные или даже опиоподобные эффекты. Особое внимание привлечено к НПВП как регуляторам апоптоза (программируемая гибель) клеток. Поскольку ПГ тормозят апоптоз клеток, ингибирование их синтеза НПВП может способствовать нормализации их жизненного цикла в зоне воспаления и подавлению неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток.

Хотя на популяционном уровне все НПВП в эквивалентных дозах имеют сходную эффективность и токсичность, клинический опыт свидетельствует об их существенных различиях у отдельно взятых пациентов. У некоторых из них один НПВП значительно эффективнее подавляет боль и воспаление или, наоборот, чаще вызывает токсические реакции, чем другой. Причины явления до конца не выяснены. Обсуждается значение индивидуальных особенностей абсорбции, распределения и метаболизма препаратов, относительное преобладание зависимых и не зависимых от ингибции ЦОГ механизмов действия.

В последние годы активно обсуждается кардиоваскулярная безопасность специфических ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП. Ее теоретической базой стала гипотеза об антагонистическом действии на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз двух продуктов ЦОГ – тромбоксана А₂ и простагландина I₂ (простациклина). Специфические ингибиторы ЦОГ-2, уменьшая продукцию простациклина без влияния на синтез тромбоксана А₂, могут усиливать эффекты тромбоксана А₂, облегчать взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов с сосудистой стенкой и тем самым способствовать развитию тромбозов и повышать риск кардиоваскулярных событий. Однако ни до начала клинического применения специфических ингибиторов ЦОГ-2, ни в настоящее время теоретические предпосылки индукции атеротромботических осложнений не выглядели бесспорными. Во-первых, только ингибирование синтеза простациклина не приводит к спонтанным тромбозам. Во-вторых, атеросклероз рассматривается как воспалительное сосудистое заболевание, при котором воспаление в зоне атеросклеротической бляшки опосредуется ЦОГ-2. Таким образом, угнетение ЦОГ-2 с помощью НПВП или коксибов может приостанавливать атерогенез и снижать риск кардиоваскулярных событий за счет ингибирования сосудистого воспаления, улучшения функции эндотелия и повышения стабильности бляшки. Как сбалансированы эти разнонаправленные процессы в реальности, до сих пор остается неясным.

Повышение риска сердечно-сосудистых тромботических осложнений не может рассматриваться как свойство всего класса специфических ингибиторов ЦОГ-2 и между его представителями имеются существенные различия. В индуцировании указанных осложнений, кроме возможного простациклин-тромбоксанового дисбаланса, очевидно, играет важную роль влияние препаратов и на другие факторы риска прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза, включая величину артериального давления (АД), уровни С-реактивного протеина и окисленных липопротеидов низкой плотности, изменение функции эндотелия.

До получения исчерпывающих данных о кардиоваскулярной безопасности специфических ингибиторов ЦОГ-2 и традиционных НПВП при их назначении целесообразно учитывать риск развития не только желудочно-кишечных, но и сердечно-сосудистых осложнений. Для устранения боли и воспаления преимущественно применять НПВП настолько короткими курсами, насколько это возможно. В этом случае их влияние на сердечно-сосудистые события незначительно.

Основные клинические эффекты

1. Противовоспалительный эффект – НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее эффективные индометацин, диклофенак, фенилбутазон, которые действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВС практически не влияют.

По противовоспалительной активности все НПВП уступают глюкокортикоидам, которые тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов – одних из важнейших медиаторов воспаления.

2. Анальгезирующий эффект – в большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВП уступают препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам). В то же время, в ряде клинических исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола, перекоксиба при коликах и послеоперационных болях.

Эффективность НПВП при почечной колике у пациентов с мочекаменной болезнью связана с торможением продукции ПГ-Е₂ в почках, снижением почечного кровообращения и образованием мочи, что ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект. Преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не подавляют дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, а при коликах обладают спазмогенным действием.

3. Жаропонижающий эффект – НПВП действуют лишь при лихорадке, а на нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от «гипотермических» средств (хлорпромазин и другие).

4. Антиагрегационный эффект – в результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и продолжительной антиагрегационной активностью обладает ацетилсалициловая кислота, которая необратимо подавляет способность тромбоцитов к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВП слабее и является обратимым.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

5. Иммуносупрессивный эффект – выраженный умеренно, проявляется при длительном применении и имеет «вторичный» характер: снижая проницаемость капилляров, НПВП затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

– **Ревматические заболевания** – острая ревматическая лихорадка (ревматизм), ревматоидный артрит (РА), подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера, остеоартроз (ОА).

При РА НПВП оказывают симптоматический эффект, не влияя на течение заболевания. Они не способны прекратить прогрессирование процесса, вызвать

ремиссию и предупредить развитие деформации суставов. В то же время, облегчение, которое НПВП приносят больным РА, является настолько существенным, что ни один из них не может обойтись без этих препаратов. При больших коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и другие) НПВП часто малоэффективны.

- **Неревматического заболевания опорно-двигательного аппарата** – миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВП (мази, кремы, гели).
- **Неврологические заболевания** – невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.
- **Почечная, печеночная колики.**
- **Болевой синдром** различной этиологии, в частности, головная (мигрень) и зубная боль, послеоперационные боли.
- **Лихорадка** (как правило, при температуре тела выше 38,0 °C).
- **Профилактика артериальных тромбозов.**
- **Дисменорея** – НПВП применяют при первичной дисменории для устранения болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ-F2a. Кроме анальгезирующего действия НПВП уменьшают объем кровопотери. Хороший клинический эффект отмечен при применении напроксена, и особенно его натриевой соли, диклофенака, ибупрофена, кетопрофена. НПВП назначают при первом появлении боли на трехдневный курс или накануне месячных. Нежелательные реакции, учитывая кратковременный прием, появляются редко.

Особенности применения

Несмотря на длительность применения и интенсивные исследования, все еще остается ряд нерешенных проблем, касающихся оптимального лечения НПВП. Однако клинический опыт (часто эмпирический) позволил сформулировать некоторые общие принципы их рационального применения.

Учитывая быстрое достижение равновесного связывания с альбумином, уровень НПВП в кровяном русле в меньшей степени влияет на эффективность, чем на токсичность. Поэтому увеличение дозы «стандартных» НПВП больше рекомендуемой приводит к росту токсичности, а не эффективности лечения, что касается и селективных ингибиторов ЦОГ-2, прием которых в высоких дозах ведет к потере селективности.

Поскольку индивидуальный ответ на НПВП у каждого пациента может колебаться в широких пределах, необходим подбор наиболее эффективного препарата, что требует около 2–4 недель приема в оптимальной терапевтической дозе. Полагают, что при индивидуальном подборе число пациентов, отвечающих на НПВП, может увеличиться до 90 %.

При выборе НПВП, особенно у лиц пожилого и старческого возраста и имеющих факторы риска развития побочных эффектов, необходимо принимать во внимание селективность в отношении изоформ ЦОГ, фармакодинамические свойства, совместимость с другими лекарственными препаратами и наличие токсического действия на хрящ (особенно у больных с ОА).

Стандарты лечения НПВП

В рекомендациях по лечению боли и артритов/артроза Американской ассоциации боли (APS, 2002), Американской коллегии ревматологов (ACR, 2000) и Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2009) НПВП и специфические ингибиторы ЦОГ-2 занимают ведущие позиции. Для лечения слабой и умеренной суставной боли предлагается парацетамол, исходя из его низкой стоимости и благоприятного профиля побочных эффектов. Согласно рекомендациям APS, для устранения умеренной и сильной боли при РА и ОА преимущество должно отдаваться специфическим ингибиторам ЦОГ-2. Использование неселективных НПВП обосновано в случаях, когда отсутствует адекватный ответ на ингибиторы ЦОГ-2 и нет повышенного риска НПВП-индуцированных ЖКТ побочных эффектов. EULAR рекомендует применение неселективных НПВП совместно с гастропротекторами. Ингибиторам ЦОГ-2 отдается предпочтение при лечении больных с повышенным ЖКТ риском. ACR констатирует целесообразность комбинации на первом этапе нефармакологических воздействий с парацетамолом, у лиц с недостаточным эффектом могут быть использованы НПВП. Если пациент имеет повышенный риск ЖКТ осложнений, показаны специфические ингибиторы ЦОГ-2. В качестве альтернативы можно применять НПВП с гастропротекторами.

Алгоритм лечения НПВП

Начинать лечение НПВП (особенно у больных пожилого и старческого возраста, с сопутствующими заболеваниями и язвенным анамнезом) следует с наименее токсичных препаратов. К относительно безопасным «стандартных» НПВП относятся короткоживущие (быстро всасываются и быстро элиминируются) препараты, которые не аккумулируют при нарушении метаболических процессов у пожилых пациентов. К ним относятся производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен), диклофенак, а также предпочтительный ингибитор ЦОГ-2 – мелоксикам. Следует отметить, что у больных РА лечения нимесулидом может несколько увеличивать токсичность метотрексата, что может привести к росту осложнений со стороны печени (повышение уровня трансаминаз).

Индометацин и пироксикам (препарат с очень длительным периодом полувыведения около 32 ч.) необходимо применять с особой осторожностью под тщательным клиническим, лабораторным контролем и только у лиц без факторов риска побочных

эффектов. Чаще гемодинамические нарушения наблюдаются при приеме индометацина, который не должен назначаться при сопутствующих заболеваниях почек и сердечно-сосудистой системы. Кроме того, индометацин отрицательно влияет на метаболизм хряща у больных ОА и может вызвать развитие психических нарушений у лиц пожилого возраста. Его можно назначать только пациентам молодого и среднего возраста (без факторов риска) с серонегативными артропатиями (прежде всего с болезнью Бехтерева) и острым подагрическим артритом. Для устранения острого приступа подагрического артрита можно применять коротким курсом (1–2 недели) нимесулид, обладающий сильным анальгетическим и противовоспалительным эффектом.

Особенно высокий риск тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов наблюдается на фоне лечения кеторолаком, применение которого для устранения ревматических болей нежелательно. Наиболее токсичным препаратом (задержка жидкости, агранулоцитоз и др.) является фенилбутазон, который следует исключить из клинической практики.

Побочные действия

Эмпирический подход к индивидуальному подбору эффективного НПВП неприемлем в отношении поиска наиболее безопасного препарата. Хотя некоторые побочные эффекты характерны для определенных НПВП или развиваются чаще при одних заболеваниях, чем при других, но наиболее частые из них класс-специфические. Они непосредственно связаны с основным механизмом действия НПВП, а именно угнетением ЦОГ-1 зависимого синтеза ПГ. К побочным эффектам относятся поражение ЖКТ, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. Другие побочные эффекты встречаются значительно реже и, вероятно, не связаны с ингибированием синтеза ПГ. Следует особо подчеркнуть, что риск почти всех побочных эффектов выше у лиц пожилого и старческого, чем молодого возраста.

1. Поражение ЖКТ (НПВП-гастропатия) наиболее характерный и частый побочный эффект НПВП. Проявления: тошнота, диспепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, диарея.

Симптоматические побочные эффекты развиваются примерно у половины пациентов и нередко становятся основанием для прерывания лечения. Частота язвенного поражения желудка, выявляемая при эндоскопическом исследовании, колеблется от 15 до 30 % и в 10 раз выше, чем двенадцатиперстной кишки. Хотя абсолютная частота тяжелых осложнений (перфорация, кровотечение) на фоне приема стандартных НПВП небольшая (0,1–4 % на пациента/год), они представляют серьезную медико-социальную проблему из-за широкого применения НПВП в клинической практике.

Риск язвы напрямую зависит от дозы и длительности лечения. Для снижения вероятности язвообразования необходимо использовать минимально эффективную дозу

препарата в течение минимального периода времени. Данные рекомендации, как правило, игнорируются.

Четкая связь между субъективными (симптоматическими) побочными эффектами, эндоскопически выявляемыми язвами и тяжелыми осложнениями часто отсутствует. Кроме того, у больных без симптоматических побочных эффектов язвенная поражение желудка при эндоскопии обнаруживается с той же частотой или даже чаще, чем у больных с этими эффектами. Поэтому при выборе НПВП врач в первую очередь должен обращать внимание на факторы риска тяжелых осложнений, чем на субъективные жалобы пациентов.

Факторы риска НПВП индуцированных поражений ЖКТ: пожилой возраст, высокая доза НПВП, связанное с приемом НПВП поражение ЖКТ или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременный прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов или нескольких НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).

Роль инфекции *Helicobacter pylori*, как фактора риска НПВП-индуцированного поражения ЖКТ, до конца не изучена. Вместе с основными, существует ряд сопутствующих факторов риска. Например, отмечен рост частоты желудочных кровотечений у пациентов, принимающих НПВП в сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина и, вероятно, ингибиторами кальциевых каналов.

Риск гастроэнтерологических побочных эффектов в определенной степени зависит от типа НПВП, специфические ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают поражение ЖКТ, включая тяжелые осложнения, чем другие НПВП.

2. Негативное влияние «стандартных» НПВП на функцию почек и систему кровообращения также характерно для лиц пожилого и старческого возраста, особенно страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек. В целом эти осложнения встречаются примерно у 1–5 % пациентов и нередко требуют стационарного лечения.

НПВП, особенно в сочетании с другими нефротоксичными препаратами, могут вызывать почечную недостаточность.

Сравнительно редки осложнения: интерстициальный нефрит, нефротический синдром, острая почечная недостаточность, острый сосочковых некроз.

Риск обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) при приеме НПВП в 10 раз выше, чем без них. Прием НПВП удваивает риск госпитализаций, связанных с обострением ХСН. Риск декомпенсации кровообращения у пожилых пациентов со «скрытой» ХСН на фоне недавнего приема НПВП примерно такой же, как и тяжелых желудочно-кишечных осложнений.

Факторы риска почечных и сердечно-сосудистых побочных эффектов НПВП: застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, гломерулонефрит, гиперкальцемия, обезвоживания.

У больных артериальной гипертензией (АГ) прием НПВП ассоциируется с увеличением диастолического АД. Прием даже низких доз ацетилсалициловой кислоты снижает эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков, способствует увеличению АД и негативно влияет на общую выживаемость пациентов с ХСН. Фактически НПВП не влияют на эффективность только блокаторов кальциевых каналов, но прием последних ассоциируется с увеличением риска НПВП-индуцированного поражения ЖКТ.

3. На фоне приема НПВП могут возникать изменения активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях – желтуха, гепатит.

4. Не рекомендуется применять НПВП при беременности, особенно в третьем триместре. Хотя прямых тератогенных эффектов не выявлено, НПВП могут вызвать преждевременное закрытие артериального протока (Боталлова протока) и почечные осложнения у плода. Так же есть сведения о преждевременных родах, так как простагландины (ПГ-E2 и ПГ-F2a) стимулируют биометрий, при том, что ацетилсалициловая кислота в сочетании с гепарином успешно применяется у беременных с антифосфолипидным синдромом.

Безопасен и хорошо переносится во время беременности парацетамол, однако необходимо строгое соблюдение дозового режима в связи с повышенным риском печеночной недостаточности.

5. Гематотоксичность наиболее характерна для пиразолидинов и пиразолонов. Наиболее распространенные грозные осложнения при их применении – апластическая анемия и агранулоцитоз. НПВП тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из ЖКТ.

6. Реакции гиперчувствительности (аллергия): сыпь, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит. Кожные проявления чаще возникают при использовании пиразолонов и пиразолидинов.

Бронхоспазм обычно развивается у больных бронхиальной астмой, чаще при приеме ацетилсалициловой кислоты. Его причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-E2, который является эндогенным бронходилататором.

На фоне приема некоторых НПВП могут наблюдаться фотодерматиты.

7. Другие осложнения, которые редко встречаются: головная боль, головокружение, сердечная недостаточность, гиперкалиемия и спутанность сознания.

Для обеспечения безопасности лечения необходимо строго придерживаться рекомендаций по динамическому наблюдению за больными, принимающими НПВП.

Меры контроля при длительном применении

- **Желудочно-кишечный тракт** – своевременное предупреждение пациентов о симптомах поражения ЖКТ. Каждые 1–3 месяца исследование кала на скрытую кровь, периодически фиброгастродуоденоскопическое исследование. У лиц, перенесших операции на верхних отделах ЖКТ, и тех, которые одновременно получают несколько лекарственных средств, следует предлагать использование ректальных свечей с НПВП, однако они не должны применяться при воспалении прямой кишки или ануса и после недавно перенесенных ано-ректальных кровотечений.
- **Почки** – контроль появления отеков и АД, особенно у больных АГ. Один раз в 3 недели исследования клинического анализа мочи. Каждые 1–3 месяца определения уровня креатинина сыворотки и его клиренс.
- **Печень** – при длительном назначении НПВП своевременная диагностика клинических признаков поражения печени. Каждые 1–3 месяца контроль функции печени, определение уровня трансаминаз.
- **Кроветворение** – один раз в 2–3 недели контроль клинического анализа крови, особенно при назначении производных пиразолона и пиразолидина.

Правила назначения и дозирования

1. Индивидуализация выбора препарата – для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Чувствительность пациентов к НПВП даже одной химической группы может варьировать в широких пределах, поэтому неэффективность одного из препаратов еще не говорит о неэффективности группы в целом.

При использовании НПВП в ревматологии, особенно замене одного препарата другим, необходимо учитывать, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Если последний возникает в первый час, противовоспалительный – через 10–14 дней регулярного приема, а при назначении напроксена или оксикамов позже еще на 2–4 недели.

2. Дозирование – любой новый для пациента препарат необходимо назначать с наименьшей дозы. В случае хорошей переносимости через 2–3 дня дозу повышают. Терапевтические дозы НПВП находятся в широком диапазоне, причем в последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз препаратов, характеризующихся наиболее хорошей переносимостью (напроксен, ибупрофен), при сохранении ограничений на максимальные дозы ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, индометацина, фенилбутазон, пироксикама. У некоторых пациентов терапевтический эффект достигается только при использовании очень высоких доз НПВП.

3. Время приема – при длительном курсовом назначении (например, в ревматологии) НПВП принимают после еды. Для получения быстрого анальгезирующего или

жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их за 30 мин. до или через 2 ч. после еды, запивая $\frac{1}{2}$ –1 стаканом воды. После приема в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита.

Момент приема НПВП может определяться также временем максимальной выраженности симптомов заболевания (боль, скованность в суставах). При этом можно отходить от общепринятых схем (2–3 раза в день) и назначать НПВП в нужное время суток, что нередко позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей дозе. Например, при РА максимальная интенсивность скованности, болей в суставах и снижение силы сжатия кисти наблюдаются в утренние часы, тогда как при ОА симптомы усиливаются к вечеру. Есть данные о том, что при РА прием флурбипрофена в ночное время оказывает более сильный обезболивающий эффект, чем прием препарата в утренние часы, в дневное время или днем и вечером. При выраженной утренней скованности целесообразен как можно ранний (сразу после пробуждения) прием быстро всасывающихся НПВП, или назначения длительно действующих препаратов на ночь. Доказано, что такой ритм приема приводит к существенному снижению частоты побочных эффектов.

Синхронизация назначения НПВП с «ритмом» клинической активности позволяет повысить эффективность лечения, особенно препаратами с коротким периодом полувыведения. Последние следует назначать перед максимальным нарастанием симптомов.

Наибольшей быстротой всасывания в ЖКТ и, следовательно, более быстрым наступлением эффекта обладают напроксен-натрий, диклофенак-калий, водорастворимый («шипучий») аспирин, кетопрофен.

4. Монотерапия – одновременное применение двух или более НПВП нецелесообразно по следующим причинам:

- эффективность таких комбинаций объективно не доказана;
- в ряде подобных случаев возникает снижение концентрации препаратов в крови (например, ацетилсалициловая кислота снижает концентрацию индометацина, диклофенака, ибупрофена, напроксена, пироксикамом), что ведет к ослаблению эффекта;
- возрастает опасность развития нежелательных реакций.

Исключением является возможность применения парацетамола в сочетании с каким-либо другим НПВП для усиления анальгезирующего эффекта.

У некоторых больных два НПВП могут назначаться в разное время суток, например, быстровсасывающийся – утром и днем, а длительно действующий – вечером.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Довольно часто НПВП используются с другими лекарственными препаратами. При этом необходимо учитывать возможность их взаимодействия. НПВП могут уси-

ливать действие не прямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических средств. В то же время, они ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и некоторых других лекарственных средств, что имеет существенное клиническое значение и приводит к необходимости выполнения ряда практических рекомендаций: следует, по возможности, избегать одновременного назначения НПВП и диуретиков, ввиду, с одной стороны, ослабления диуретического эффекта и, с другой, риска развития почечной недостаточности. Наиболее опасна комбинация индометацина с триамтереном.

Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВА, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику:

- антациды, содержащие алюминий (альмагель, маалокс и др.) и холестирамин ослабляют всасывание НПВП в ЖКТ, поэтому их сопутствующее назначение может потребовать увеличения дозы НПВП, а между приемами холестирамина и НПВП необходимы интервалы не менее 4 ч.;
- натрия бикарбонат усиливает всасывание НПВП в ЖКТ;
- противовоспалительное действие НПВП усиливают глюкокортикоиды и базисные препараты для лечения РА (препараты золота, аминохинолины);
- анальгезирующий эффект НПВП усиливают наркотические анальгетики и седативные препараты.

М04. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПОДАГРЕ

Историческая справка

В 1956 г. Хитчингсом, Элион и их сотрудниками был открыт аллопуринол. Изначально он позиционировался как противоопухолевый препарат (антиметаболит), но на практике оказался неактивным.

На фоне дальнейших исследований выяснилось, что аллопуринол является субстратом и ингибитором ксантиноксидазы, благодаря чему тормозит инактивацию меркаптопурина и снижает концентрацию мочевой кислоты в плазме и ее выведение с мочой. В 1986 г. клинические испытания показали эффективность аллопуринола для лечения подагры.

АТС классификация

М: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

М04 Средства, применяемые при подагре

М04А Средства, применяемые при подагре

М04АА Препараты, угнетающие образование мочевой кислоты

М04АА01 Аллопуринол

Фармакокинетика

При приеме внутрь около 90 % препарата абсорбируется в пищеварительном тракте. Максимальные значения его концентрации в плазме крови отмечаются через 1–1,5 ч. Аллопуринол под действием ксантиноксидазы превращается в оксипуринол (его активный метаболит). Период полувыведения аллопуринола составляет 1–2 ч., оксипуринола – около 15 ч., в связи с этим угнетение активности ксантиноксидазы может длиться на протяжении 24 ч. после однократного приема препарата. Основная часть аллопуринола и его активного метаболита (около 80 %) выводятся из организма с мочой, остальные 20 % выделяются с фекалиями.

Аллопуринол и оксипуринол не связываются с белками плазмы крови, а распределяются в тканевой жидкости.

Фармакодинамика

Аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы – фермента катализирующего превращение гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту, являющуюся конечным продуктом пуринового обмена. Под его влиянием концентрация мочевой кислоты в сыворотке и моче понижаются, а экскреция более легко растворимых ксантина и гипоксантина с мочой увеличивается. Препарат уменьшает содержание уратов в плазме крови и предотвращает отложение их в тканях и почках. Благодаря этому аллопуринол эффективен как при первичной (подагра), так и вторичной

(связанной с опухолями) гиперурикемии. Снижение продукции мочевой кислоты зависит от величины доз препарата.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

- Заболевания, сопровождающиеся гиперурикемией (лечение и профилактика): первичная и вторичная подагра, мочекаменная болезнь с образованием уратов.
- Первичная и вторичная гиперурикемия, возникающая при патологических процессах, сопровождающихся усиленным распадом нуклеопротеидов и повышением содержания мочевой кислоты в крови, в т. ч. при различных гемато blastомах (остром лейкозе, хроническом миелолейкозе, лимфосаркоме и др.).
- Цитостатическая и лучевая терапия опухолей.
- Массивная терапия ГКС, когда вследствие интенсивного распада тканей значительно повышается количество пуринов в крови.
- Нарушения пуринового обмена у детей.
- Псориаз.
- Обширные травматические повреждения, вследствие ферментных нарушений (синдром Леша-Нихена).
- Мочекислая нефропатия с нарушением функции почек (почечная недостаточность).
- Рецидивирующие смешанные оксалатно-кальциевые почечные камни (при наличии урикозурии).

Правила назначения и дозирование

Принимают аллопуринол внутрь после еды. Дозы устанавливают в зависимости от содержания мочевой кислоты в крови. Минимальная терапевтическая доза 0,1 г в сутки, максимальная – 0,8 г. При умеренной (около 7–10 мг %) гиперурикемии принимают по 0,2–0,4 г в сутки в течение 2–3 недель, а затем переходят на поддерживающую дозу 0,2–0,3 г в сутки (в 2–3 приема).

При тяжелых формах подагры, значительных отложениях уратов в тканях и высокой гиперурикемии (свыше 10 мг %) назначают до 0,6–0,8 г дробно (не более 0,2 г на прием) в течение 2–4 недель, затем переходят на поддерживающие дозы (0,1–0,3 г в сутки) в течение нескольких месяцев.

Средняя суточная доза при применении препарата с целью профилактики гиперурикемии во время лучевой терапии и химиотерапии опухолей составляет 0,4 г. Аллопуринол принимают за 2–3 дня до начала терапии (или одновременно) и продолжают прием на протяжении нескольких дней после окончания специфической терапии.

Детям в возрасте до 6 лет препарат назначают в суточной дозе 5 мг/кг массы тела; от 6 до 10 лет – 10 мг/кг/сут. Кратность приема составляет 3–4 раза в сутки.

При комплексном лечении эпилепсии у детей доза препарата составляет 4–5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 10 дней; перерыв между повторными курсами – 1,5–2 мес.

После прекращения приема аллопуринола урикемия и урикозурия возвращаются на 3–4-й день к исходному уровню, поэтому лечение должно быть длительным. Пропуски в приеме препарата свыше 2–3 дней нежелательны.

Побочные действия

- **Пищеварительная система:** диспепсия, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, редко – гепатонекроз, гепатомегалия, гранулематозный гепатит.
- **Нервная система:** головная боль, неврит, парестезии, парез, депрессия, амнезия, нарушение сна.
- **Органы кроветворения:** агранулоцитоз, анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.
- **Сердечно-сосудистая система:** перикардит, брадикардия, повышение АД, васкулит.
- **Опорно-двигательный аппарат:** миалгия, артралгия.
- **Органы чувств:** извращение вкуса, нарушение зрения.
- **Мочеполовая система:** ОПН, интерстициальный нефрит, периферические отеки, гематурия, протеинурия, снижение потенции, бесплодие, гинекомастия.
- **Аллергические реакции:** кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пурпура, дерматиты, редко – бронхоспазм.
- **Другие:** сахарный диабет, фурункулез, некротическая ангина, лимфоаденопатия, гипертермия, гиперлипидемия, алопеция, обезвоживание, носовые кровотечения.

Противопоказания

- Беременность и период лактации.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек (азотемия).
- Первичный (идиопатический) гемохроматоз (или его наличие в семейном анамнезе).
- Бессимптомная гиперурикемия.
- Острый приступ подагры.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При лечении гемобластом противоопухолевыми препаратами (метотрексат,

циклофосфан, меркаптопурин, азатиоприн и др.) с одновременным применением аллопуринола, который, в свою очередь, вызывает угнетение энзимного окисления выше указанных препаратов, усиливается их противоопухолевая активность и значительно повышается токсичность. В связи с этим дозы противоопухолевых средств в таких случаях должны быть снижены на 50 %.

При одновременном применении аллопуринола с препаратами ампициллина увеличивается риск появления сыпи на коже.

Алопуринол также усиливает эффекты (в том числе нежелательных) антикоагулянтов непрямого действия, антипирина, дифенина, теофиллина, поскольку замедляется их инактивация в печени.

Аллопуринол не следует применять вместе с железосодержащими лекарственными средствами, что связано с возможным накоплением железа в печени.

Под влиянием тиазидных диуретиков, фуросемида, этакриновой кислоты, а также тиофосфамида антигиперурикемическое действие аллопуринола снижается, так как эти препараты повышают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

М05. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТЕЙ

Историческая справка

Бисфосфонаты по своей структуре являются устойчивыми аналогами, встречающихся в природе соединений пирофосфата. Первый представитель бисфосфонатов был синтезирован в Германии в 1865 г. Длительное время биофосфонаты использовались в промышленности в качестве ингибиторов коррозии и при изготовлении тканей, минеральных удобрений, а также в нефтяной промышленности благодаря свойству угнетать осаждение карбоната кальция.

В 1968 г. впервые описаны биологические свойства бисфосфонатов. Они селективно присоединяются к костной ткани (это объясняется высокой степенью сродства к гидроксилapatиту), где уменьшают резорбцию и ремоделирование костной ткани путем влияния на активность остеокластов. В этой связи их начали использовать для лечения заболеваний костной ткани (болезни Педжета и метастатических поражений костной ткани).

В настоящее время бисфосфонаты широко используются для лечения и профилактики первичного (постменопаузального) и вторичного (глюкокортикоидиндуцированного, при ревматоидном артрите, др. ревматических заболеваниях) остеопороза (ОП).

При фармакотерапии бисфосфонатами можно достигнуть значительного сокращения потери костной массы, нормализовать показатели костного обмена с уменьшением болей в костях, снизить риск возникновения переломов и улучшить качество жизни больных.

Классификации средств, применяемых для лечения заболеваний костей

АТС классификация

М: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ

М05 Средства, применяемые для лечения заболеваний костей

М05В Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей

М05ВА Бисфосфонаты

М05ВА04 Кислота алендроновая

М05ВА06 Кислота ибандроновая

М05ВА07 Кислота ризедроновая

М05ВА08 Кислота золедроновая

Классификация в зависимости от химической структуры

В клинической практике бисфосфонаты классифицируют в зависимости от химической структуры (по содержанию в молекуле азотного остатка):

- Простые бисфосфонаты — без замещения азота (этидронат, клодронат, тилудронат).

– Аминобисфосфонаты:

- аминобисфосфонаты (памидронат, алендронат, неридронат);
- аминобисфосфонаты с заменой атома азота (олпадронат, ибандронат);
- аминобисфосфонаты с основными гетероциклическими соединениями, содержащими азот (ризедронат, золендронат).

Аминобисфосфонаты обладают более выраженным эффектом, чем простые бисфосфонаты (табл. 1), так как они не усваиваются остеокластами и, таким образом, оказывают дополнительное действие.

Классификация в соответствии с последовательностью синтеза

В соответствии с последовательностью синтеза бисфосфонатов, выделяют следующие их поколения:

I поколение – этидроновая кислота, тилудроновая кислота, клодроновая кислота (в связи с низкой относительной активностью эти препараты практически не используются в медицинской практике;

II поколение – памидроновая кислота, алендроновая кислота;

III поколение – ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, золендроновая кислота.

В клинической практике широкое применение в настоящее время нашли алендроновая, ибандроновая, ризедроновая и золендроновая кислоты.

Фармакокинетика

Бисфосфонаты для перорального введения быстро всасываются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации наблюдается через 0,5–2 ч. (в среднем 1 ч.) после приема натощак. Абсолютная биодоступность препаратов, принятых за 2 ч. до еды, в среднем составляет 0,6 %, а при приеме за 30–60 мин. до еды снижается на 40 %. Период полувыведения бисфосфонатов составляет 10–60 ч.

После первоначального попадания в системный кровоток бисфосфонаты как для перорального, так и для парентерального введения быстро проникают в костную ткань (40–50 % от количества препарата), накапливаются в ней или выводятся почками с мочой. Часть препарата, которая не абсорбировалась в ЖКТ выводится с калом в неизменном виде.

Связь бисфосфонатов с белками плазмы варьирует от 22 % до 85 %.

Фармакодинамика

Бисфосфонаты являются негормональными специфическими ингибиторами резорбции костной ткани остеокластами, при этом не оказывают прямого влияния на формирование костей. Они стимулируют остеогенез, восстанавливают положительный баланс между процессами резорбции и ремоделирования костной ткани, прогрес-

сивно увеличивают минеральную плотность костей (регулируют фосфорно-кальцевый обмен), способствуют формированию нормальной микроархитектоники костной ткани.

Кроме этого золедроновая кислота подавляет пролиферацию клеток эндотелия человека (антиангиогенное действие), индуцирует апоптоз (оказывает непосредственное противоопухолевое действие на клетки миеломы человека и рака молочной железы) и уменьшает проникновение клеток рака молочной железы человека через экстрацеллюлярный матрикс (антиметастатическое действие).

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

- Лечение и профилактика постменопаузального остеопороза у женщин.
- Лечение остеопороза у мужчин с целью повышения костной массы.
- Лечение остеопороза, вызванного применением ГКС.
- Гиперкальциемия, вызванная злокачественными опухолями (множественная миелома, рак молочной железы и простаты).
- Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей.
- Болезнь Педжета.

Перспективным является использование бисфосфонатов в педиатрической практике при первичном гиперпаратиреозе, в ревматологии – при анкилозирующем спондилите, ревматоидном артрите.

Наиболее широко и часто бисфосфонаты используются для лечения остеопороза, для чего они применяются достаточно долго (пожизненно) в среднетерапевтических дозах (табл. 1). Для профилактики остеопороза при длительном приеме доза уменьшается в 2 раза.

Таблица 1

Бисфосфонаты, используемые в терапевтической практике

Международное название	Относительная активность	Дозы и режим использования
<i>Простые бисфосфонаты</i>		
Этидронат	1	по 400 мг ежедневно 2 недели каждые 3 мес.
Тилудронат*	10	40 мг в день
Клодронат	10	—
<i>Аминобисфосфонаты</i>		
Памидронат	100	30–80 мг каждые 4 мес.
Алендронат*	1000	5–10 мг в день или 70 мг еженедельно
Ибандронат	1000	2,5 мг в день или 150 мг ежемесячно
Ризедронат*	2000	5 мг в день или 35 мг еженедельно
Золедроновая кислота	10000	2–4 мг в год

Примечание:

* – Препараты, зарегистрированные в Украине.

При болезни Педжета применяют алендроновую и ризедоновую кислоты, доза подбирается индивидуально (в 2–4 раза выше среднетерапевтической).

При гиперкальциемии опухолевой этиологии обычно используют ибандоновую и золедроновую кислоты в дозе, превышающей в 2 раза рекомендованную для лечения остеопороза.

Побочные действия

- **Электролитный баланс:** снижение концентрации фосфора и кальция в сыворотке крови, гипомагниемия (очень редко).
- **Пищеварительная система:** тошнота, рвота, диспепсия, дисфагия, эзофагит, гастрит.
- **Опорно-двигательный аппарат:** боль в костях, миалгия, артралгия.
- **Нервная система:** головная боль.
- **Органы чувств:** ирит, конъюнктивит.
- **Кожа:** ангионевротический отек, сыпь, зуд, покраснение и припухлость в месте введения.
- **Организм в целом:** при внутривенном введении возможно возникновение гриппоподобного синдрома (лихорадка, озноб, боли в костях и/или мышцах).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату или другому компоненту, входящему в его состав.
- Беременность и период лактации.
- Детский возраст (безопасность и эффективность в настоящее время не определены), за исключением первичного гиперпаратиреоза.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин.);
- Гипокальциемия и нарушения минерального обмена.
- Дефицит витамина D.
- Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения (эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки).

Взаимодействие бисфосфонатов с другими лекарственными средствами

Различные пищевые добавки, содержащие кальций, антациды и лекарственные средства, имеющие в своём составе поливалентные катионы (алюминий, магний, железо и др.) могут нарушать всасывание бисфосфонатов в связи, с чем их следует принимать не раньше чем через 1 час.

Ранитидин повышает биодоступность бисфосфонатов.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) усиливают неблагоприятные влияния бисфосфонатов (раздражение слизистой ЖКТ).

Одновременное применение бисфосфонатов и аминогликозидов способствует более длительному снижению уровня кальция в сыворотке крови.

Разведенный раствор золедроновой кислоты нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими ионы кальция (раствор Рингера и др.).

R: СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ

R03. ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

R03A. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Бета-адренергические препараты (бета-агонисты) – класс лекарственных средств, механизмом действия которых основан на стимуляции бета-рецепторов.

Историческая справка

Адреналин (эпинефрин) в качестве бронхолитика у пациентов с бронхиальной астмой (БА) применяется с 1900 г. Доступен как в инъекционной, так и ингаляционной формах, но обладает кратковременным эффектом и большим количеством побочных эффектов. В 1940 г. появился изопротеренол (синтетический катехоламин) – первый короткодействующий неселективный бета-агонист. Изопротеренол также характеризуется небольшой продолжительностью действия (1–1,5 ч.), а его метаболиты обладают бета-адреноблокирующим действием, но он не обладает рядом побочных эффектов адреналина (головная боль, задержка мочи, артериальная гипертензия и др.).

Селективные бета-2-агонисты (БДА) стали применяться с 1970 г. Первый препарат из этой группы – сальбутамол, приобрёл статус «золотого стандарта» в ряду бета-2-агонистов. За сальбутамолом стали использоваться другие БДА (тербуталин, фенотерол и др.). В 1980-х годах были разработаны пролонгированные ингаляционные формы бета-2-агонистов (сальметерол, формотерол). В 1990 г. появился аэрозольный препарат формотерола, а с 1994 г. используется в виде порошкового ингалятора. В последнее время появилась возможность приёма отдельных бета-2-агонистов перорально.

Классификации БАП

АТС классификация

R: СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ

R03 Противоастматические средства

R03A Адренергические препараты для ингаляционного применения

R03AB Неселективные агонисты β -адренорецепторов

R03AB03 Орципреналин

R03AC Селективные агонисты β -адренорецепторов

R03AC02 Сальбутамол

R03AC04 Фенотерол

R03AC12 Салметерол

R03AK Адренергические средства в комбинации с другими противоастматическими препаратами

R03AK03 Фенотерол и другие противоастматические средства

R03AK04 Сальбутамол и другие противоастматические средства

Классификация в зависимости от селективности и длительности действия:

В клинической практике БДА разделены на группы в зависимости от селективности и длительности действия:

- *В зависимости от селективности:*
 - неселективные: изопреналин, орципреналин и др.;
 - β_2 -селективные: сальбутамол, фенотерол, тербуталин, сальметерол, формотерол и др.
- *По длительности действия:*
 - короткого: сальбутамол, фенотерол, тербуталин и др.;
 - пролонгированного: сальметерол, формотерол, сальбутамол R и др.

Фармакокинетика

БДА принимаются ингаляционно, перорально или вводятся парентерально.

Фармакокинетика зависит от пути введения.

БДА подвергаются пресистемному метаболизму при первом прохождении через печень, поэтому биодоступность пероральных форм является сравнительно низкой.

Скорость метаболизма бета-адреномиметиков зависит от способа введения.

При ингаляционном пути введения биодоступность бета-2-агонистов уменьшается из-за того, что часть препарата не достигает бронхов (часть оседает в полости рта или покидает дыхательные пути с выдыхаемым воздухом). Биодоступность при этом варьирует в зависимости от типа доставочного устройства: при применении дозированного аэрозоля лишь около 20 % дозы достигает легких, при вдыхании порошковых (дискхалер, турбухалер) – до 30 %, а при использовании небулайзера – лишь 5–7 %.

Фармакокинетические особенности БДА зависят от их физико-химических свойств (в первую очередь липофильности/гидрофильности молекулы) и особенностями механизма действия.

Гидрофильные молекулы (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) легко растворяются в слизи, покрывающей эпителий бронхов, и быстро (в течение нескольких минут) связываются с рецепторами, что объясняет быстрое начало действия. Однако из-за высокой гидрофильности они и быстро «вымываются» из зоны рецептора, что обуславливает кратковременность их действия (до 4–6 ч.).

Длинные липофильные молекулы (салметерол, формотерол) быстро депонируются в клетках слизистой оболочки бронхов и долгое время задерживаются в них, обеспечивая длительный эффект (до 12 ч.).

При пероральном приёме наиболее полно всасываются изопреналин, салметерол и сальбутамол 80–85 %, формотерол 65 %, в меньшей степени – тербуталин 25–80 %.

Изопреналин, сальбутамол и тербуталин при внутривенном введении выводятся в значительной степени 50–60 % дозы) в неизменённом виде, при пероральном приёме – главным образом в виде метаболитов.

Изопреналин быстро и полностью метаболизируется в кишечной стенке и печени, поэтому его биодоступность очень мала (< 10 %); у формотерола, сальбутамола и тербуталиина она равна 30–50 %, у орципреналина и фенотерола несколько выше.

БДА незначительно связываются с белками плазмы крови, за исключением формотерола (61–65 %, из них 53 % связываются с альбуминами).

Некоторые фармакокинетические характеристики основных БДА приведены в табл. 1.

Таблица 1

Некоторые фармакокинетические характеристики основных БДА

Название	Бета-2-агонисты				
	Сальбутамол	Фенотерол	Тербуталин	Формотерол	Салметерол*
Связывание с белками плазмы, %	10	40–55	14–25	61–65	–
Биодоступность при ингаляционном введении (%)	10–20	10–30	10–15	30–50	–
Период полужизни (ч.)	3–4	3–4	3–4	8	–
Начало действия (мин.)	4–5	3–4	3–5	5	10–20
Максимум действия (ч.)	0,40–1	0,45	1–4	2	–
Продолжительность действия (ч.)	4–5	4–6	4–5	8–12	12

Примечание:

* – Данные по фармакокинетике салметерола ограничены, т. к. технически трудно определить очень низкие концентрации препарата в плазме после его ингаляционного введения в терапевтических дозах.

Фармакодинамика

БДА, стимулируя бета-адренорецепторы бронхов, приводят к расслаблению их гладкой мускулатуры и, следовательно, к увеличению просвета. Стимуляция бета-адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы, образующей комплекс с G-протеином, под воздействием которого повышается содержание внутриклеточного циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ). Последнее приводит к активации протеинкиназы А, которая фосфорилирует некоторые внутриклеточные белки, в результате чего происходит снижение внутриклеточной концентрации кальция (активное его «перекачивание» из клетки во внеклеточное пространство), тормозится гидролиз фосфоинозотида, ингибируются киназы легких цепей миозина и, наконец, «от-

крываются» большие кальций-активируемые калиевые каналы, обуславливающие реполяризацию (расслабление) гладкомышечных клеток и секвестрацию кальция во внеклеточное депо. Кроме того, бета-2-агонисты могут непосредственно связываться с калиевыми каналами и вызывать релаксацию гладкомышечных клеток независимо от повышения внутриклеточной концентрации цАМФ.

Дополнительные эффекты бета-2-агонистов включают:

- противовоспалительный (у БДА пролонгированного действия) за счет угнетения высвобождения медиаторов воспаления, уменьшения проницаемости капилляров (предотвращение развития отека слизистой бронхов);
- уменьшение холинергической рефлекторной бронхоконстрикции за счет угнетения холинергической передачи;
- оптимизация мукоцилиарного клиренса за счет модуляции продукции слизи подслизистыми железами.

Селективность бета-2-агонистов

К селективным БДА, избирательно блокирующим бета-2-адренорецепторы, локализованных преимущественно в бронхиальном дереве, относятся сальбутамол, фенотерол, тербуталин, формотерол, сальметерол.

Предпочтение отдается селективным БДА для обеспечения бронходилатации и минимизации нежелательных явлений, за счет стимуляции альфа- и бета-1-рецепторов.

В большинстве случаев умеренное применение бета-2-агонистов не ведет к развитию нежелательных эффектов. Селективность к бета-2-адренорецепторам всегда относительна и дозозависима. Незначительная активация альфа- и бета-1-адренорецепторов, незаметная при обычных среднетерапевтических дозах, становится клинически значимой при увеличении дозы препарата или частоты его приема в течение дня.

Влияние основных бета-адреномиметиков на бета-адренорецепторы представлены в табл. 2.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- бронхиальная астма (БА), включая профилактику бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой;
- ХОЗЛ;
- бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся гиперреактивностью и бронхиальной обструкцией (силикозы, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез легких, эмфизема легких, др.);

Таблица 2

Влияние бета-агонистов на бета-адренорецепторы

Препарат	Воздействие на адренорецепторы		Селективность
	Бета-1	Бета-2	Бета-2: бета-1
Изопреналин	1,0	1,0	1,0
Сальбутамол	0,0004	0,55	1375
Фенотерол	0,005	0,6	120
Формотерол	0,05	20,0	400
Сальметерол	0,0001	8,5	85,000

- подготовка перед введением лекарственных препаратов в аэрозолях (в т. ч. антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикостероидов). Проведение бронходилатационных тестов при исследовании функции внешнего дыхания;
- угрожающие преждевременные роды с сократительной деятельностью матки; роды до 37–38 недель беременности; истмико-цервикальная недостаточность, уменьшение ЧСС плода в зависимости от сокращений матки в периоды раскрытия шейки матки и изгнания.

В наибольшей степени БДА используются в пульмонологии. Ингаляционные БДА включены в международные и национальные протоколы по оказанию медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой и ХОЗЛ.

БДА назначаются с профилактической и лечебной целью длительно и/или по потребности (для купирования симптомов). Предпочтение отдается ингаляционным формам лекарственных средств. При этом более эффективными считаются пролонгированные и комбинированные препараты

БДА короткого действия применяются в качестве препаратов «скорой помощи» для купирования острого бронхоспазма или профилактически.

У пациентов с БА пролонгированные БДА назначаются дополнительно к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС), вместо повышения дозы последних, в случае если проведенная базисная терапия стандартными дозами ИГКС была недостаточной для достижения контроля заболевания.

У пациентов ХОЗЛ пролонгированные БДА могут назначаться в качестве препаратов базисной терапии заболевания.

Дозировки основных форм БДА представлены в табл. 3.

Побочное действие

БДА вызывают разнообразные побочные эффекты, что объясняется присутствием бета-адренергических рецепторов во всех органах и тканях организма.

Наиболее важные побочные эффекты БДА:

- синусовая тахикардия, преходящее расширение периферических сосудов;
- мышечный тремор, внутренняя дрожь;

Таблица 3

Суточные дозы и кратность приема ингаляционных форм БДА

Международное название	Доза в одной ингаляции (мкг)	Средние дозы (мкг/сут.)	Кратность приема (раз/сут.)
Сальбутамол	100, 200	100–600	3–4 или для купирования симптомов, не более 6
Фенотерол	100, 200, 400	100–1200	3–4 или для купирования симптомов, не более 6
Тербуталин	100, 250	250–500	4 (каждые 6 ч.)
Формотерол	12, 24	24–48	2 и для купирования симптомов, не более
Сальметерол	25	100	2

- гипокалиемия и, как следствие, – удлинение интервала QT и нарушения сердечного ритма;
- со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, беспокойство, тошнота, рвота.
- метаболические нарушения (увеличение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови, инсулина, глюкозы, пирувата и лактата) при системном введении больших доз;
- аллергические реакции: в единичных случаях – ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, артериальная гипотензия, коллапс;
- со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, отрыжка, рвота, ухудшение перистальтики кишечника.
- кашель, редко – парадоксальный бронхоспазм.

Частое регулярное применение ингаляционных БДА может привести к развитию **толерантности** (десенситизации) к ним.

Чрезмерно интенсивная стимуляция бета-адренорецепторов способствует развитию снижению чувствительности рецепторов в результате его разобщения с G-протеином и аденилатциклазой. Накопление цАМФ способствует переходу рецептора в неактивное состояние. При сохранении избыточной стимуляции уменьшается число рецепторов на поверхности клетки («down»-регуляция). При этом бета-рецепторы гладких мышц бронхиального дерева более устойчивы к десенситизации, чем рецепторы нереспираторных зон (например, скелетной мускулатуры или регулирующие метаболизм). Десенситизация развивается длительно, в течение нескольких дней или недель, в отличие от тахифилаксии, которая развивается очень быстро и не связана с функциональным состоянием рецепторов. Этот факт объясняет снижение эффективности лечения и требует ограничения частоты применения БДА.

Установлено, что у здоровых лиц быстро развивается толерантность к высоким дозам сальбутамола, а к фенотеролу и тербуталину – нет. Вместе с тем у больных БА толерантность к бронхолитическому эффекту бета-2-агонистов появляется редко, гораздо чаще развивается толерантность к их бронхопротективному действию.

Противопоказания

- Угроза выкидыша в I и II триместрах беременности, преждевременная отслойка плаценты, кровотечение или токсикоз в III триместре беременности.
- Детский возраст до 2 лет.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Нарушения сердечного ритма и проводимости, особенно атриовентрикулярная блокада III степени.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Острая коронарная патология.
- Пороки сердца.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Тиреотоксикоз.
- Известное или подозреваемое удлинение интервала QT (QT скорректированный $> 0,44$ сек.).
- Декомпенсированный сахарный диабет (пациентам, страдающим диабетом, в начале лечения следует дополнительно контролировать концентрацию глюкозы в крови, поскольку бета-2-агонисты обладают гипергликемическим эффектом.
- Повышенная чувствительность к бета-адреномиметикам

Взаимодействие БДА с другими лекарственными средствами

БАБ совместимы с большинством препаратов, используемых в пульмонологической практике.

При комбинации с антихолинэргическими препаратами удастся достичь усиления и пролонгации бронходилатирующего эффекта.

Доказана целесообразность комбинированного применения ИГКС и бронходилататоров. Кортикостероиды усиливают экспрессию бета-2-рецепторов и уменьшают потенциальную десенситизацию, в то время как пролонгированные бета-2-агонисты увеличивают чувствительность кортикостероидных рецепторов к ИГКС. Преимущество отдается комбинированным формам препаратов: сальметерол с флутиказоном (Серетид) и формотерол с будесонидом (Симбикорт). При этом отмечается лучшая комплаентность, потенцирование действия, исключается риск использования только одного из препаратов в рамках длительной терапии заболевания.

Одновременное назначение бронхолитиков со сходным механизмом действия приводит к аддитивному эффекту и явлениям передозировки.

При одновременном применении сальбутамола с некардиоселективными бета-адреноблокаторами возможно взаимное подавление терапевтических эффектов; с теофиллином (происходит замедление его биотрансформация в печени и кумуля-

ция) – повышается риск развития тахикардии и аритмии, в частности наджелудочковой экстрасистолии.

При одновременном применении с производными ксантина, ГКС или диуретиков возрастает риск развития гипокалиемии.

При одновременном применении с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами отмечается усиление действия фенотерола. Не рекомендуется назначать с препаратами кальция, витамина Д, минералокортикоидами.

R03B. ДРУГИЕ ПРОТИВОАСМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

R03BB. Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты (холинолитики, холиноблокаторы) – класс лекарственных средств, механизм действия которых основан на блокировании холинорецепторов.

Историческая справка

Атропин и атропиноподобные препараты ранее широко использовались для устранения бронхоспазма, в первую очередь у пациентов с бронхиальной астмой. Однако они обладали большим количеством нежелательных эффектов, что ограничивало их применение. В 1960-х годах антихолинергические препараты были вытеснены более эффективными и безопасными симпатомиметиками. Новые уточненные данные о роли парасимпатической нервной системы в развитии бронхообструктивного синдрома и разработка современных антихолинергических препаратов, не обладающих системными эффектами атропина, положили начало новой эры в использовании данной группы препаратов в пульмонологии. С 1999 г. холиноблокаторы включены в национальные стандарты лечения бронхиальной астмы и хронического обструктивного заболевания легких. Инновационный препарат этой группы тиотропиум бромид стал прорывом в терапии ХОЗЛ. Препарат характеризуется пролонгированным действием до 24 ч., достоверно уменьшает выраженность одышки и частоту обострений.

Классификации антихолинергических препаратов

АТС классификация

R: СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ

R03 Противоастматические препараты

R03B Другие противоастматические препараты для ингаляционного применения

R03B B Антихолинергические средства

R03B B01 Ипратропий бромид

Клиническая классификация

В клинической практике антихолинергические препараты разделены на группы в зависимости от преимущественного влияния на рецепторы и селективности:

– *В зависимости от влияния на рецепторы:*

- М-холиноблокаторы (M1, M2, M3): атропин, гоматропин, скополамин, платифиллин, метадин, пирензепин, ипратропий бромид, тиотропий бромид и др.;

- Н-холиноблокаторы (ганглиоблокаторы и курареподобные вещества): бензогексоний, пентамин, арфонад, гигроний, тубокурарин, дитилин и др.
- По селективности действия:
 - неселективные (центральные): атропин, гоматропин, скополамин, платифиллин, метадин, пирензепин и др.;
 - селективные (периферические): ипратропий бромид, тиотропий бромид и др.

В данном разделе будут рассмотрены М-холиноблокаторы, применяющиеся в пульмонологической практике.

Фармакокинетика

М-холиноблокаторы принимаются ингаляционно, перорально или вводятся парентерально. Фармакокинетика зависит от пути введения.

Все М-холиноблокаторы характеризуются крайне низкой абсорбцией. Выводятся через кишечник. Плохо растворяются в жирах и слабо проникают через биологические мембраны. Всосавшаяся небольшая часть метаболизируется в неактивные или слабо активные антихолинергические метаболиты, которые выводятся почками.

При ингаляционном пути введения биодоступность ипратропиума бромида составляет не более 10 %, а остальное оседает в глотке или полости рта и проглатывается; при назначении внутрь биодоступность составляет 5–10 %, при парентеральном введении – 90 %. $T_{1/2}$ при назначении внутрь – 3–4 ч. Бронходилатирующий эффект развивается через 5–15 мин., достигает максимума через 1–2 ч. и продолжается до 6 ч. (иногда до 8 ч.).

При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропиума бромида составляет 19,5 %. $С_{max}$ после ингаляции порошка в дозе 18 мкг достигается через 5 мин. Связывание с белками плазмы 72 %. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. После ингаляции терминальное $T_{1/2}$ составляет 5–6 дней. Бронходилатирующий эффект развивается через 30 мин. и продолжается до 24 ч., что связано с медленной диссоциацией от М3-рецепторов.

Фармакодинамика

Блокируют М3-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева (преимущественно на уровне крупных и средних бронхов) и подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию, связанную с влиянием *p.vagus*; уменьшают секрецию желез слизистой оболочки полости носа и бронхиальных желез. Являются конкурентным антагонистом ацетилхолина на рецепторах постсинаптических мембран гладкой мускулатуры бронхов и слизистых желез.

Другие эффекты М-холиноблокаторов:

- расширение зрачка (мидриаз), повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации;

- подавление секреторной активности желез внешней секреции: слюнных, бронхиальных, потовых, желудочных и кишечных. Проявляется сухостью в полости рта и затруднением глотания, сухостью кожи, снижением секреции желудочного сока, уменьшением образования бронхиальной слизи; снижение пототделения может привести к повышению температуры тела;
- тахикардия как результат ослабления вагусных влияний на сердце и преобладания симпатической импульсации;
- расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов (спазмолитическое действие).
- действие на центральную нервную систему у препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер (возбуждающее действие атропина, при передозировке – беспокойство, двигательное и речевое возбуждение, психоз. Угнетение центральной нервной системы и вестибулярные расстройства при приеме скопаламина).

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- ХОЗЛ;
- бронхиальная астма (БА);
- бронхообструктивный синдром другого генеза, в том числе и при хирургических операциях;
- пробы на обратимость бронхообструкции;
- подготовка дыхательных путей перед введением других лекарственных препаратов в аэрозолях (антибиотиков, муколитических препаратов, ГКС и др.);
- применение антихолинэргических средств при заболеваниях других органов и систем:
 - кардиология – синусовая брадикардия, обусловленная влиянием *n.vagus*, брадиаритмия, СА-блокада, АВ-блокада II ст., мерцательная аритмия (брадисистолическая форма);
 - анестезиология – подготовка перед наркозом; для снижения секреции слюнных желез, предупреждения ларингоспазма, тошноты и других побочных эффектов, связанных с возбуждением блуждающего нерва;
 - офтальмология – для исследования глазного дна;
 - отравления М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами (высокие дозы атропина).

М-холиноблокаторы широко используются в пульмонологии. Ингаляционные М-холиноблокаторы включены в международные и национальные протоколы по оказанию медицинской помощи пациентам с ХОЗЛ и бронхиальной астмой. Предпочтение отдается ингаляционным формам лекарственных средств. При этом более эффек-

тивными считаются пролонгированные и комбинированные препараты. К М-холинолитикам не возникает тахифилаксии при повторном применении. При применении в рекомендованных дозах отсутствует кардиотоксическое действие, что позволяет их использовать у пациентов с сочетанной патологией со стороны сердечно-сосудистой системы.

М-холиноблокаторы являются препаратами первой линии в качестве средств базисной терапии заболевания у пациентов с ХОЗЛ. Чувствительность М-холинорецепторов бронхов не уменьшается с возрастом, что позволяет эффективно применять холинолитики у больных ХОЗЛ пожилого и старческого возраста. Назначаются в качестве бронходилатирующей терапии со II стадии заболевания.

При ХОЗЛ легкой степени тяжести М-холиноблокаторы назначают преимущественно в период ухудшения состояния (длительность применения должна быть менее 3 недель), на более поздних стадиях ХОЗЛ – постоянно.

Даже короткие курсы М-холинолитиков улучшают показатели функции внешнего дыхания (ФВД), но доказано, что длительное применение имеет особые преимущества. Длительное применение ипратропиума бромиду в сравнении с длительным применением бета-2-агонистов короткого действия приводит к статистически значимому увеличению исходных показателей ФВД, увеличению постбронходилатационного ответа, а также улучшению насыщения кислородом артериальной крови (SaO_2) при ХОЗЛ средней тяжести.

Ипратропиум бромид обычно применяется в форме дозированных аэрозолей, рекомендуемая доза: 1–2 ингаляции 3–4 раза в день.

Для длительной базисной терапии ХОЗЛ вне периода обострения предпочтение отдается пролонгированному препарату тиотропиуму бромиду однократно. По результатам многоцентровых рандомизированных исследований применение тиотропиума бромида у пациентов с ХОЗЛ различной степени тяжести достоверно уменьшает выраженность одышки и частоту обострений по сравнению с базовой терапией, включающей применение бета-2-агонистов короткого действия, метилксантинов и ингаляционных кортикостероидов, с сальметеролом и ипратропиумом бромидом. Препарат уменьшает клинические симптомы, повышает толерантность к физическим нагрузкам, замедляет прогрессирование заболевания, уменьшает число обострений ХОЗЛ, увеличивает период до момента первого обострения по сравнению с плацебо, уменьшает число случаев госпитализации, связанной с обострением ХОЗЛ и увеличивает время до момента первой госпитализации и улучшает качество жизни пациентов. Возможно добавление М-холиноблокаторов короткого действия к исходной терапии препаратами длительного действия при обострении заболевания или повышения его тяжести (однако более эффективно комбинирование с другими группами бронхолитиков, в первую очередь, с бета-2-агонистами).

У пациентов с бронхиальной астмой М-холиноблокаторы являются препаратами второй линии, что обусловлено их более поздним началом действия. Учитывая достаточно медленное начало действия, их применение в качестве препаратов для купирования симптомов, не оправдано. Также применяются в случаях толерантности к бета-2-агонистам.

Суточные дозы и кратность приема ингаляционных форм М-холиноблокаторов

Дозировки основных форм М-холиноблокаторов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Суточные дозы и кратность приема ингаляционных форм М-холиноблокаторов

Международное название	Доза в одной ингаляции (мкг)	Кратность приема (раз/сут.)
Ипратропиум бромид	20	3–4
Тиотропиума бромид (с помощью доставочного устройства ХандиХалер)	18	1

Побочное действие

Наиболее важные побочные эффекты:

- *Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту (обычно легкой степени выраженности, часто исчезает при продолжении лечения), запор.
- *Со стороны респираторной системы:* кашель, местное раздражение, возможно развитие бронхоспазма.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, мерцательная аритмия, сердцебиение, встречаются редко и носят обратимый характер.
- *Другие:* затруднение или задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами), ангионевротический отек, нечеткое зрение, острая глаукома (связаны с антихолинергическим действием).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к атропину и его производным;
- Повышенная чувствительность к ипратропиуму бромиду или к другим компонентам препарата;
- Беременность (I триместр).
- С осторожностью – закрытоугольная глаукома, обструкция мочевыводящих путей, гиперплазия предстательной железы; грудное вскармливание, детский возраст. Необходимо тщательное наблюдение за больными с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, получающих препарат в комбинации с другими препаратами, экскретирующихся, в основном, почками.

Взаимодействие М-холинолитиков с другими лекарственными средствами

М-холинолитики совместимы с большинством препаратов, используемых в пульмонологической практике.

Потенцируют бронхолитический эффект бета-адреномиметиков и производных ксантина. Усиливают холинолитическое действие других препаратов.

Адренергические средства в комбинации с другими противоастматическими препаратами

R03AK Адренергические средства в комбинации с другими противоастматическими препаратами

R03AK03 Фенотерол и другие противоастматические средства

R03AK04 Сальбутамол и другие противоастматические средства

Комбинированное применение М-холиноблокаторов с симпатомиметиками в одной лекарственной форме демонстрирует более эффективное бронходилатирующее действие, чем раздельное применение каждого из препаратов при снижении риска развития побочных реакций.

R06A. АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Историческая справка

Гистамин был химически синтезирован в 1907 г. (Windaus A., Vogt W.). Спустя почти 20 лет были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью (Bovet D., Staub A., 1936 г.).

В дальнейшем была доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину и выделены три их подтипа: H1 (Ash and Schild, 1966 г.), H2 (Black et.al., 1972 г.) и H3 (Arrangetal., 1983 г.), различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде. Первые средства с антигистаминной активностью (мепирамин и др.), созданные в 1940-х гг., избирательно блокировали H1-рецепторы. В начале 1970-х гг. появились H2-блокаторы, и интерес биологов и врачей к гистамину вновь усилился. Затем было открыто, что H3-рецепторы находятся на пресинаптических окончаниях гистаминергических нейронов и обеспечивают отрицательную обратную связь, подавляя синтез и секрецию самого гистамина.

За последние 15 лет появились антигистаминные лекарственные средства (АГЛС) второго поколения, которые нашли широкое клиническое применение.

Классификации АГЛС

АТС классификация

R

R06 Антигистаминные средства для системного применения

R06A Антигистаминные средства для системного применения

R06AB Замещенные алкиламины

R06AB03 Диметинден

R06AC Замещенные этилендиамины

R06AC03 Хлоропирамин

R06AE Производные пиперазина

R06AE07 Цетиризин

R06AE09 Левоцетиризин

Классификация АГЛС по поколениям

Существует несколько классификаций антигистаминных препаратов, хотя ни одна из них не является общепринятой.

Согласно классификации Европейской ассоциации аллергологии и клинической иммунологии АГЛС по времени создания подразделяют на препараты первого и второго поколения (табл. 1). Препараты первого поколения принято также называть седативными (по доминирующему побочному эффекту) в отличие от неседативных

препаратов второй генерации. В настоящее время иногда выделяют третье поколение: к нему относят принципиально новые средства, обнаруживающие, помимо высшей антигистаминной активности, отсутствие седативного эффекта и характерного для препаратов второго поколения кардиотоксического действия.

Таблица 1

Классификация АГЛС по поколениям

АГЛС I поколения	АГЛС II поколения
Диметинден	Азеластин
Дифенгидрамин	Аквивастин
Клемастин	Астемизол
Меклозин	Левосетиризин
Прометазин	Лоратадин
Хлоропирамин	Пиперидин
Ципрогептадин	Фексофенадин
	Цетиризин

Классификация АГЛС на основании химической структуры

Так же широкое распространение получила классификация АГЛС на основании их химической структуры:

- Этаноламины – Клемастин, Дифенгидрамин.
- Этилендиамины – Хлоропирамин.
- Фенотиазины – Прометазин, Азеластин.
- Алкиламины – Диметинден, Аквивастин.
- Пиперазины – Меклозин, Цетиризин, Левосетиризин.
- Пиперидины – Ципрогептадин, Лоратадин, Фексофенадин.
- Пиперидин-эмидазолы – Астемизол.

Фармакокинетика

АГЛС I поколения отличаются кратковременностью действия (вследствие ускоренного метаболизма в печени) и быстрым наступлением клинического эффекта. Большинство из них хорошо всасываются в ЖКТ. Действие этих препаратов развивается примерно через 30 мин. после приема. Длительность действия составляет 4–12 ч. Они проходят через гематоэнцефалический барьер, плаценту, и проникают в грудное молоко. В наиболее высоких концентрациях обнаруживаются в головном мозге, почках, селезенке и мышцах. Время достижения максимальной концентрации составляет в среднем 2 ч. (у клемастина – до 4 ч.). Связь с белками плазмы около 90%. Период полувыведения составляет в среднем 4–7 ч. Большинство АГЛС I поколения преимущественно выводится почками (90 % – в виде метаболита и 10 % – в неизменном виде).

АГЛС II поколения также хорошо всасываются в ЖКТ при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. максимальный антигистаминный эффект наблюдается через несколько часов после пика концентрации препаратов

и продолжается до 24–48 ч., вероятно, за счет действия активных метаболитов. АГЛС II поколения отличаются гидрофильностью и не проникают через гематоэнцефалический барьер. Большинство этих препаратов, за исключением фексофенадина и цетиризина, подвергаются печеночному метаболизму с образованием активных соединений. Их антигистаминный эффект осуществляется за счет накопления в крови активных метаболитов в достаточной концентрации. Синтез метаболитов осуществляется изоферментом CYP 3A4 системы цитохрома P450. При нарушении функции печени концентрация этих препаратов в крови повышается. Скорость элиминации препаратов из крови варьирует в широких пределах – от нескольких часов до нескольких дней. Период полувыведения с возрастом увеличивается.

Основные фармакокинетические показатели АГЛС представлены в табл. 2

Таблица 2

Основные фармакокинетические показатели АГЛС

Препараты	Длительность действия, ч.	Липофильность, %	Достижение максимальной концентрации, ч.	Период полувыведения, ч.
<i>Этаноламины</i> Клемастин	12	90–95	2–4	2,7–4,5 (1-я фаза), 21–53 (2-я фаза)
Дифенгидрамин	4–6	98–99	0,5–1	4–10
<i>Этилендиамины</i> Хлоропирамин	4–6		1	14
<i>Алкиламины</i> Диметинден Активастин*	6–8 4–6	90 48–52	2 1,5	6 1–1,5
<i>Пиперазины</i> Меклозин Цетиризин* Левосетиризин*	12–24 12–24 32	90 93 90	1–2 1–2 1–3	6 7–10 7
<i>Фенотиазины</i> Прометазин	4–6	65–90	0,5–1	7–14
<i>Пиперидины</i> Ципрогептадин Лоратадин* Фексофенадин*	4–6 24–48 24	85–95 97–99 60–70	2 1–2 1–3	16 7,5–11 14
<i>Фталазины</i> Азеластин*	12–24	80–90	7	22
<i>Пиперидин-эмидазолы</i> Астемизол*	24	96	1–4	10 суток (с учетом образования активного метаболита)

Примечание:

* – АГЛС II поколения.

Фармакодинамика

Механизм действия антигистаминных препаратов состоит в блокировании ими H_1 -рецепторов гистамина. АГЛС блокируют такие эффекты гистамина, как сокращение гладкой мускулатуры кишечника и бронхов, повышение проницаемости сосудистой стенки и т. д. В то же время эти препараты не снимают стимулируемую гистамином секрецию соляной кислоты в желудке и вызванные гистамином изменения тонуса матки.

Антигистаминные препараты I поколения (седативные) обладают следующими фармакологическими свойствами:

- **Антигистаминное действие:** блокада периферических H_1 -гистаминовых рецепторов и устранение эффектов гистамина;
- **Седативное действие:** легко растворяясь в липидах, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с H_1 -рецепторами головного мозга. Возможно, их седативный эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Степень проявления седативного эффекта I поколения варьирует у разных препаратов и у разных пациентов от умеренной до выраженной;
- **Анксиолитическое действие** может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС;
- **Атропиноподобные реакции**, связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения;
- **Противорвотный и противоукачивающий эффект** – связан с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные (дифенгидрамин, прометазин, меклозин) средства уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта;
- Ряд H_1 -гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина;
- **Противокашлевое действие** наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге;
- **Антисеротониновый эффект**, свойственный, прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени;
- **α_1 -блокирующий эффект с периферической вазодилатацией**, особенно присущий антигистаминным фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц;
- **Местноанестезирующее (кокаиноподобное) действие** характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения прони-

цаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин. Вместе с тем они обладают системными *хинидиноподобными эффектами*, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

Антигистаминные препараты II поколения (неседативные) обладают следующими фармакологическими свойствами:

- *Антигистаминное действие* (высокая специфичность и высокое сродство к H_1 -рецепторам при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы);
- *Минимальный седативный эффект* при использовании препаратов в терапевтических дозах. Он объясняется слабым прохождением гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств;
- *Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы*, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца.

Показания и принципы использования АГЛС в терапевтической клинике.

Основные показания к применению АГЛС I поколения:

- атопический дерматит;
- контактно-аллергический дерматит;
- острая крапивница и отек Квинке (купирование острых аллергических реакций, когда требуется парентеральное введение ЛС);
- хроническая рецидивирующая крапивница;
- холинергическая крапивница;
- сезонный и круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит;
- анафилактический шок (в составе комбинированной терапии);
- бессонница (блокирование центральных гистаминовых и М-холинергических рецепторов);
- рвота беременных (блокирование центральных М-холинергических рецепторов);
- вестибулярные расстройства (блокирование центральных М-холинергических рецепторов);
- ринорея при ОРВИ (слабое периферическое М-холинолитическое действие), симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций (устранение зуда в носу, чихания);
- премедикация перед диагностическими и хирургическими вмешательствами для предупреждения высвобождения гистамина неаллергического генеза.

АГЛС I поколения широко используются в клинической практике. Несомненным достоинством их является возможность как перорального, так и парентерального введения, а так же наличие форм для местного применения, очевидным преимущест-

вом которых является отсутствие некоторых побочных эффектов (в т. ч. снотворного), которые могут возникать при применении форм системного действия. Это объясняется тем, что при наружном применении АГЛС их концентрация в крови намного ниже той, которая способна вызвать системное действие. Некоторые АГЛС (дифенгидрамин) входят в состав наружных лекарственных форм (иногда вместе с ментолом, анестезином и препаратами других групп) и применяются в основном при зудящих дерматозах.

Для АГЛС I поколения свойственно снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования лекарственных средств каждые 2–3 недели.

Основные показания к применению АГЛС II поколения:

- атопический дерматит;
- контактно-аллергический дерматит;
- хроническая рецидивирующая крапивница;
- круглогодичный аллергический ринит, сезонный аллергический ринит (конъюнктивит) с длительностью сезонных обострений более 2 недель;
- ранний атопический синдром у детей.

Изучается возможность использования АГЛС II поколения при бронхиальной астме.

Назначение АГЛС II поколения более оправдано для длительного лечения аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления.

Особенности применения АГЛС представлены в табл. 3.

Побочное действие АГЛС

- Седативный и снотворный эффекты: сонливость, чувство усталости или возбуждения, дрожь, нарушение сна (характерно для АГЛС I поколения).
- Нарушение координации движений, концентрации внимания и атаксия (эффекты потенцируются алкоголем).
- Головокружение, головные боли, понижение давления.
- Сухость во рту, онемение слизистой полости рта.
- Боли в желудке, запоры, тошнота, задержка мочи (атропиноподобные эффекты).
- Кожные высыпания, зуд.
- Бронхоспазм, одышка.
- Кардиоваскулярные эффекты, тахикардия.
- Повышение аппетита, увеличение массы тела (характерно для астемизола);
- Транзиторное падение артериального давления, периферическая вазодилатация (при парентеральном введении).

Таблица 3

Лекарственные формы, дозировка и кратность приема АГЛС

Препараты	Кратность приема	Лекарственные формы	Разовая доза (для взрослых)
<i>Этаноламины:</i>			
Клемастин	1–2	Ж, Т	1,34–2,68 мг
Дифенгидрамин	3–4	Ж, Т, М, И	25–50 мг
<i>Этилендиамины:</i>			
Хлоропирамин	3–4	Т, И	25 мг
<i>Алкиламины:</i>			
Диметинден	3	Ж	1–2 мг (30–40 капель)
Аквивастин*	3	Т	8 мг
<i>Пиперазины:</i>			
Меклозин	1	Т	12,5–50 мг
Цетиризин*	1	Т, Ж	5–10 мг
Левосетиризин*	1	Т	5 мг
<i>Фенотиазины:</i>			
Прометазин	2–3	Ж, Т, И, С	12,5–50 мг
<i>Пиперидины:</i>			
Ципрогептадин	3–4	Ж, Т	4 мг
Лоратадин*	1	Ж, Т	10 мг
Фексофенадин*	1	Т	120 мг
<i>Фталазины:</i>			
Азеластин*	1	М	2 дозы аэрозоля в каждую ноздрю
<i>Пиперидин-эмидазолы:</i>			
Астемизол*	1	Т	10 мг

Примечание:

Ж – жидкие лекарственные формы для приема внутрь; И – препараты для инъекций; М – лекарственные формы, применяемые местно; С – свечи; Т – твердые лекарственные формы для приема внутрь.

- Аритмогенная активность, которая проявляется удлинением интервала QT, появлением двунаправленной веретенообразной желудочковой экстрасистолы, АВ-блокады и блокады ножек пучка Гиса (характерно для астемизола). Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при сочетании с некоторыми ЛС, при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени, заболеваниями сердца (ИБС, миокардиты, кардиомиопатии), злоупотреблении алкоголем.
- Изменение показателей печеночных проб, желтуха (крайне редко);
- Тахифилаксия (характерно для АГЛС I поколения).

Связи побочных эффектов с возрастом, полом и расой не выявлено, но отмечена дозозависимость.

Противопоказания

Противопоказания к применению АГЛС, кроме гиперчувствительности к препарату, относительные:

- беременность;
- кормление грудью;

- работа, требующая высокой психической и двигательной активности, концентрации внимания (для АГЛС I поколения).

АГЛС I поколения назначаются с осторожностью в следующих случаях:

- бронхиальная астма;
- глаукома;
- аденома предстательной железы.

АГЛС II поколения назначаются с осторожностью в следующих случаях:

- заболевания печени;
- нарушения сердечного ритма (удлинение интервала QT, желудочковые тахикардии, атриовентрикулярные блокады).

Следует избегать назначения препаратов, которые конкурируют с АГЛС за печеночный метаболизм при применении H_1 -гистаминоблокаторов, вовлекающих в метаболизм цитохром P450.

Особенности применения современных АГЛС у различных популяциях пациентов представлены в табл. 4

Таблица 4

Применение АГЛС у различных популяциях пациентов

Препарат Параметры, характеризующие различные популяции пациентов	Астемизол	Фексофенадин	Лоратадин	Цетиризин
Возможность применения у детей	> 1 года	> 12 лет	> 2 лет	> 2 лет
Применение у беременных	возможно	возможно	возможно	не рекоменд.
Применение при лактации	противопоказано	противопоказан	противопоказан	противопоказан
Необходимость снижения дозы у пожилых людей	нет	нет	нет	нет
Необходимость снижения дозы при почечной недостаточности	нет	да	нет	да
Необходимость снижения дозы при нарушении функции печени	противопоказан	нет	нет	нет

Взаимодействие АГЛС с другими лекарственными средствами

АГЛС I поколения потенцируют действие:

- седативных и снотворных лекарственных средств;
- наркотических и ненаркотических анальгетиков;
- М-холиноблокаторов;
- синтетических противосудорожных препаратов;
- ингибиторов моноаминооксидазы;
- алкоголя.

При длительном применении эти лекарственные средства снижают эффективность стероидов, антикоагулянтов, фенилбутазона и других препаратов, подвергающихся метаболизму в печени.

Концентрации *АГЛС II поколения* в крови повышаются при одновременном применении со следующими средствами:

- антибиотиками – макролидами (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин);
- противогрибковыми препаратами (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, миконазол);
- алкоголем.

Риск удлинения интервала QT повышается при одновременном приеме *АГЛС II поколения* (астемизола) со следующими лекарственными средствами:

- противоаритмическими препаратами (хинидин, соталол, дизопирамид);
- психотропными средствами (фенотиазины, трициклические и тетрациклические антидепрессанты);
- антибактериальными препаратами (эритромицин, пентамидин, триметоприм, сульфаметоксазол).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR – Американська колегія ревматологів	ЛЗ – лікарський засіб
APS – Американська асоціація болю	ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
CLC-синдром – синдром Клерка-Леві-Крістеско	ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
Смах – максимальна концентрація	ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
EULAR - Європейська протиревматична ліга	ЛШ – лівий шлуночок
FDA – Food and Drug Administration – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)	мкг – мікрограм
Нр – <i>Helicobacter pylori</i>	МЛ – макроліди
WPW синдром – синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта	МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
ААП – антиаритмічний препарат	МНН – міжнародна непатентована назва
АВ – атріовентрикулярна	МО – міжнародні одиниці
АГ – артеріальна гіпертензія	НЕРХ – неерозивна форма ГЕРХ
АДФ – аденозіндіфосфата	НМГ – низькомолекулярний гепарин
АКТГ – адренокортикотропний гормон гіпофіза	НПЗЗ, НПЗП, NSAID – нестероїдні протизапальні засоби (нестероїдні протизапальні препарати)
АКШ – аорто-коронарне шунтування	НФГ – нефракційований гепарин
АПФ – ангіотензин перетворюючий фермент	НФГ – низькофракційний гепарин
АРА II – антагоністи рецепторів ангіотензину II	ОА – остеоартроз
АСК – ацетилсаліцилова кислота	ОД – одиниці дії
АТ – артеріальний тиск	ОД/кг – одиниці/кілограм
АТЗ – ангіотензин	п/ш – підшкірно
АТС – класифікаційна система лікарських препаратів	ПГ – простагландини
АТФ – аденозінтрифосфат	ПД – побічна дія
АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час	ПДК – потенціал дії
БА – бронхіальна астма	ПЖК – препарати жовчних кислот
БГСА – бета-гемолітичні стрептококи групи А	ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
БДА – бета-2-агоністи	ПФ – препарати ферментів
в/а – внутрішньоартеріально	ПЦЛ – пеніциліни
в/в – внутрішньовенно	РА – ревматоїдний артрит
в/м – внутрішньом'язово	РТАП – рекомбінантний тканинний активатор плазміногену
ВХ – виразкова хвороба	СА – сіноатріальна
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр	ССС – серцево-судинна система
ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба;	Т _{1/2} – період напіввиведення
ГІМ – гострий інфаркт міокарду	ТАП – тканинний активатор плазміногену
ГКС – гострий коронарний синдром	ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії
ГКС – глюкокортикостероїди	УДХК – урсодеоксихолева кислота
ГКС БП ST – гострий коронарний синдром без підйому сегменту ST	ФДЕ – інгібітори фосфодіестерази
ГМГ-КоА – 3 гідрокси-3-метилглутарил-коензим А	ФЗД – функція зовнішнього дихання
ГМК – гладком'язові клітини	ФП – фібриляції передсердь
ГОВ – гематоофтальмічний бар'єр	ФШ – фібриляції шлуночків
год. – година	хв. – хвилина
ГП – гепатопротектори	ХДХК – хенодеоксихолева кислота
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція	ХЗН – хронічне захворювання нирок
ДВЗ – дисеміноване внутрисудинне згортання	ХНН – хронічна ниркова недостатність
ЕКГ – електрокардіограма	ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ЕФЛ – есенціальні фосфоліпіди	ХОК – хвилинний об'єм крові
ЗПОС – загальний периферичний опір судин	ХС – холестерин
ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	ХСН – хронічна серцева недостатність
ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди	цАМФ – циклічний аденозин монофосфат
ІМ – інфаркт міокарду	ЦНС – центральна нервова система
ІПН – інгібітор протонного насосу	ЦОГ – циклооксигеназа
ІПП – інгібітор протонної помпи	ЦФС – цефалоспорины
ІХС – ішемічна хвороба серця	ЧСС – частота серцевих скорочень
КНА – кислото-нейтралізуюча активність	ЧШВ – черезшкірних втручань
КП – карбапенем	ШКТ – шлунково-кишковий тракт
	ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

АЛФАВИТНИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- абциксімаб
адонізид
азапропазон
азитромицин
азтреонам
алклофенак
аллопуринол
алпростадил
алюмінія гідроксид
алюмінія фосфат
альтеплаза
альтіоприл
альцеприл
амікацин
амілорид
аміноглікозиди
амінопеніциліни
аміодарон
амлодіпін
амоксацилін
амоксацилін/клавуланат
ампицилін/сульбактам
амринон
анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева)
антраль
апоптоз
аргатробан
ардепарин
арілкарбонова
арілпропітнова
арілукусна
артротек
арфонад
атенолол
аторвастатин
атропін
ацебутолол
ацетатин
аценокумарол
ацетамінофен
ацетилсаліцилова
ацетилсаліцилова кислота (АСК)
ацидин-пепсин
безафібрат
беназеприл
бензилпеніциліна калієва сіль
бензилпеніциліна натрієва сіль
бензогексоній
беноксапрофен
бенорілат
бетаксол
бетаметазон
бівалірудин
біль
бісопролол
біцилін-1
біцилін-3
біцилін-5
бретілія тозілат
буметанід
буфксамак
валсартан
варфарін
верапаміл
вестібулотоксичність
вісмуту субцитрат
вісмуту трикалію дицитрат
вітамін Е
гемофер
гемфіброзил
гемфіброзіл
гентаміцин
гепабене
гепарин
гепариноид
гетероарілукусна
гигроній
гідрокортизон
гідрохлортіазід
гіно-тардіферон
гіруген
гірудин (натівний і рекомбінантний)
гірулог
гліцерил тринітрат
глюкагон
глюкокортикоїди
гоматропін
гостра ревматична лихоманка (ревматизм)
дальтепарин
даназол
данапароїд
дексаметазон
джозаміцин
дигестал
дигідроерготамін
диклоксацилін
диклофенак
дилтіазем
дилтіазем-ретард
диметілхлортетрациклін
дитилін
діазоксид
дігітоксин
дігоксин
дізопірамід
дікумарін
діпаксин
діпірідамол
дірїтроміцин
дісменорея
дісульфірам
діфлунісал
добутамін
доксациклін
доріпенем
езомепразол
еналаприл
ензістал
еноксапарин
еноксацин
енолікова
епіразол
епросартан
ептіфібатід
еритроміцин
ерітропоетин
ертапенем
есенціале
есмолол
етакрінова кислота
етанол
етацизін
етил біскумацетат
етодолак
етофібрат
ефегатран

зафірлукаст
зомепірак
зофеноприл
ібупрофен
ідраприл
ізоксиам
ізоніазід
ізопреналін
іzosорбіда динітрат
іzosорбіда мононітрат
ілопрост
іміпенем
індапамід
індобуфен
індол/інде оцетова
індометацин
індопрофен
іногатран
іпратропій бромід
ірбесартан
ісрадіпін
ісрадіпін-ретард
ішіас
кальципарін
кальцію карбонат
канаміцин
кандесартан
капецитабін
каптоприл
карбеніцилін
карведілол
кардіовален
кетопрофен
кеторолак
кислота аріалканова
кислота ацетилсаліцилова
кислота ацетилсаліцилова, комбінації
кислота налідіксова
кларитроміцин
клоксацилін
клолерак
клопамід
клопідогрель
клофібрат
коксиби
колхицин
колька ниркова
колька печінкова
корглікон
кортизон
котрімоксазол
ксантінола никотінат
ксіпамід
лабетолол
ламівібан
лансопразол
лантозид
лацидипін
левофлоксацин
лібензаприл
лів-52
лідокаїн
лізіноприл
лікреаз
ліхоманкаа
ловастатин
ломефлоксацин
лосартан
люмбаго
магнію гідроксид

магнію карбонат основний
магнію оксид
магнію силікат
мальтофер
маркумар
мезим форте
меклофенамова
мексилетін
мелоксикам
мепросциларин
меропенем
метадін
метацикліну гідрохлорід
метацилін
метилдіоксин
метілпреднізолон
метолазон
метопролол
метронідазол
мефенамова
мецилінам
мідекаміцин
міконазол
міноциклін
міозит
моексіприл
моксифлоксацин
молсидомін
мономіцин
морацізін
морніфлумат
набуметон
надолол
надропаріна кальцію
налідіксова кислота
напроксен
натрію гідрокарбонат
нафцилін
небіволол
невралгія
неоміцин
нетілміцин
нефротоксичність
нізатидин
нікардипін
німесулід
німодипін
нісолдипін
нітрендипін
ніфедипін
ніфедипін-ретард
ніфлумікова
ніфлумова
новокаїнова сіль бензилпеніцилін
новостан
норфлоксацин
оексіприл
оксапрозін
оксацилін
оксиками
окситетрациклін
оксифенілбутазон
оксолінова кислота
окспренолол
олеандоміцин
олмесартан
омега-3-тригліцериди
омепразол
ораза
орнітин

орципреналін
остеоартроз
ототоксичність
офлоксацин
панзинорм форте
панкреатин
пантопразол
парацетамол
парнапарин
пеніцилін
пентоксифілін
пентаерітріла тетрагідрат
пентамін
пепсидил
периндоприл
пєфлєксацин
півалоприл
піндолол
піпемідова кислота
піперацилін/тазобактам
пірензепін
піретанід
піроксикам
пірпрофєн
пітавастатин
платифілін
подагричний артрит
правастатин
преднізолон
преднізон
прокаїнамід
проквасон
пропафєнон
пропілтіоурацил
пропіонова
пропоксифєн
пропранолол
простагландіни
протигрипозна вакцина
проурокиназа (саруплази)
псоріатичний артрит
рабєпразол
радикуліт
раміприл
ранітидин
ревинарин
ревматоїдний артрит
резистєнтність бактерій
рифабутин
ріодипін
розувастатин
роксатидин
рокситроміцин
рофекоксиб
руфлєксацин
саліцилат натрію
саліцилова кислота
сальбутамол
сальбутамол R
сальметерол
сандопарин
саралазін
секвестранти жєвчих кислот
сизоміцин
силібінін
силімарин
симвастатин
синдром Рейтера
синкумар
скополамін

солізим
сомілаза
сорбіфєр
сорбіфєр-дурулєс
соталол
спарфлєксацин
спірамідин
спіраприл
спіронолактон
стрєптокіназа
стрєптоміцин
строфантин
судоксикам
суліндак
сулодексид
сульфінпіразон
суміш Буржє
суміш Рєнні
суміш Тамс
тазосартан
тамоксифєн
тардіфєрон
телітроміцин
телмісартан
тендовагініт
тенєкєплаза
тенєксикам
тербуталін
тетрациклін
тикарцилін/клавуланат
тинзапарин
тиреοїдні гормони
тіапрофєновая
тіарамід
тікарцилін
тіклопідін
тімолол
тінорідін
тіотріазолін
тіотропій бромід
тірофібан
тобраміцин
толбутамід
торасемід
тєтєма
трандолаприл
тріамтерєн
тріамцинолон
трісаліцилат
тріфлузал
тромєксан
тромстоп
урєїдопєніциліни
урокиназа
урсοдеοксихοлова кислота
фамотидин
фєлєдипін
фєнбуфєн
фєнілбутазон
фєнілбутазон
фєнілін
фєніндіон
фєнітоїн
фєнклофєнак
фєноксимєтилпєніцилін
фєнопрофєн
фєнотєрол
фєнофібратом
фєнтіазак
фєнтіаприл

фепразон
ферлатум
ферроградумет
феррокаль
ферронал
ферроплекс
ферро-фольгамма
феррум лек
фестал
фібрати
фібринолізин
флероксацин
флувастатін
флуклоксацилін
флуфенамовая
флуфізон
флюрбіпрофен
флюрпроквазон
флютамід
фозіноприл
фолієва кислота
фонсартан
формотерол
фуразолідон
фуросемід
х'юарова смола
хенодеоксихолова кислота
хеферол
хінідин
хлоралгидрат
хлорамфенікол
хлорпропамід
хлорталідон
хлортіазід
целекоксиб
целіпролол

церівастатін
церонаприл
цефадроксил
цефазолін
цефаклор
цефалексин
цефалоспорін
цефалотін
цефамандол
цефепірін
цефепім
цефіксим
цефметазол
цефокситін
цефоперазон
цефотаксим
цефотетан
цефпіром
цефпрозіл
цефрадин
цефтазидим
цефтібутен
цефтобіпрол
цефтріаксон
цефтрізоксим
цефуроксим
цефуроксим-Аксетил
ціанокобаламін (вітамін В₁₂)
циклооксигеназа
циметидин
циметідін
ципрофлоксацин
цитраргінін
цілазаприл
ціпрофібрат

ПРИЛОЖЕНИЕ

ХЕЛЬСИНКСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ, РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ, ПРОВОДЯЩИХ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ ОБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Принята 18-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. и пересмотрена 29-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Токио, Япония, октябрь 1975 г.; 35-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Венеция, Италия, октябрь 1983 г.; 41-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Гонконг, сентябрь 1989 г.; 48-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Сомерсет Уэст, ЮАР, октябрь 1996 г.; 52-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.; Разъяснение к статье 29-й добавлено Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Вашингтон, США, 2002 г.; Разъяснение к статье 30-й добавлено Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Токио, Япония, 2004 г.

ВВЕДЕНИЕ

1. Всемирной Медицинской Ассоциацией дополнены этические принципы, изложенные в Хельсинкской Декларации, являющейся руководством для врачей и других участников медицинских исследований на человеке. К медицинским исследованиям с участием человека относятся также исследования с идентифицируемым человеческим материалом или идентифицируемыми данными.

2. Предназначение врача состоит в охране здоровья человека. Его знания и совесть посвящены выполнению этой задачи.

3. Женевская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации закрепила обязанности врача словами: «Здоровье моего пациента является моим главным соображением», а Международный Кодекс Медицинской Этики провозглашает: «применяя лечение, которое может вызвать ухудшение физического или психического состояния больного, врач должен действовать исключительно в интересах пациента».

4. Прогресс в области медицины основан на исследованиях, которые в итоге должны отчасти базироваться на экспериментах с участием человека.

5. В медицинских исследованиях с участием человека соображения, связанные с благополучием испытуемых, необходимо ставить выше интересов науки и общества в целом.

6. Основная цель медицинских исследований с участием человека – усовершенствование профилактических, диагностических и терапевтических методик, а также раскрытие этиологии и патогенеза заболеваний. Даже наиболее изученные профилактические, диагностические и терапевтические методы должны подвергаться дальнейшим исследованиям на подтверждение эффективности, доступности и качества.

7. В современной лечебной практике и медицинских исследованиях большинство диагностических, профилактических и терапевтических процедур связаны с определенным риском и неудобствами.

8. Медицинские исследования должны соответствовать этическим стандартам, предусматривающим уважение к испытуемым, а также защиту их прав и здоровья. Некоторые группы испытуемых являются уязвимыми и требуют соблюдения особых мер предосторожности. В частности, это касается пациентов, неблагополучных с экономической или меди-

цинской точки зрения. Также особое внимание нужно уделить тем случаям, когда пациент не может самостоятельно дать согласие или отказаться от участия в исследовании, когда на решение пациента может быть оказано давление, когда получение прямой пользы для испытуемого в результате исследования не предполагается, а также если исследование сопряжено с оказанием пациенту медицинской помощи.

9. Исследователи должны быть подробно ознакомлены с национальным законодательством, местными этическими и официальными требованиями, предъявляемыми к проведению клинических испытаний, а также с соответствующими международными. Никакие национальные требования не должны приниматься во внимание, если они нарушают принципы защиты прав и здоровья испытуемых, изложенные в настоящей Декларации.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Обязанность врача при проведении медицинских исследований – защита жизни, здоровья, достоинства и права на конфиденциальность испытуемых.

2. Медицинские исследования с участием человека должны соответствовать общепринятым научным принципам и основываться на доскональном знании научной литературы и других возможных источников информации, а также на тщательно выполненных лабораторных тестах и, если необходимо, опытах на животных.

3. Необходимо соблюдать особую осторожность при проведении исследований, которые могут повлиять на окружающую среду, кроме того, нужно уделять большое внимание благополучию лабораторных животных.

4. Планирование и выполнение каждой экспериментальной процедуры должно быть подробно описано в протоколе исследования, который должен быть передан для рассмотрения и, если необходимо, одобрения со стороны специально назначаемого Этического Комитета, независимого от исследователя, спонсора или какого-либо иного влияния. Эти Комитеты обязаны работать в соответствии с законами и правилами страны, в которой проводится исследование. Комитеты имеют право контролировать проводимые испытания. Исследователь обязан предоставлять Комитету необходимую информацию, особенно в случае появления серьезных побочных эффектов. Также он должен предоставлять Комитету для рассмотрения сведения об источниках финансирования, спонсорах, исследовательских подразделениях, возможных конфликтах интересов и возможном влиянии на испытуемых.

5. В протоколе исследования всегда должны содержаться положения, рассматривающие этические аспекты и свидетельствующие о том, что принципы, провозглашенные настоящей Декларацией, соблюдаются.

6. Медицинские исследования с участием человека должны проводиться только квалифицированным научным персоналом под наблюдением медика с достаточным клиническим опытом. Ответственность за испытуемого всегда возлагается на медика, но ни в коем случае не на участника испытания, даже если он дал свое согласие.

7. Перед каждым медицинским исследованием с участием человека необходимо тщательно сопоставить возможный риск и неудобства, связанные с участием в испытании, с ожидаемой пользой для испытуемого и других лиц. Это не исключает возможности участия в медицинских исследованиях здоровых добровольцев. Планирование любого испытания необходимо осуществлять с учетом пользы для общества в целом.

8. Врачам следует воздерживаться от участия в исследованиях на человеке до тех пор, пока они не убедятся, что возможный риск может быть адекватно прогнозирован и своевременно устранен. Также они должны прекратить любое исследование, если выясняется, что возможный риск слишком велик по сравнению с предполагаемой пользой.

9. Медицинское исследование с участием человека можно проводить только в том случае, если значимость поставленной цели несоизмерима с возможным риском и неудобст-

вами для испытуемых. Это особенно важно в испытаниях с участием здоровых добровольцев.

10. Проведение медицинского исследования оправдано только в том случае, если существует обоснованная вероятность получения пользы для испытуемых в результате проведения эксперимента.

11. Участниками исследования должны быть информированные субъекты, давшие свое добровольное согласие.

12. Всегда следует уважать право испытуемых на защиту своего здоровья. Должны быть предприняты все меры для сохранения тайны участника эксперимента, конфиденциальности данных о нем, а также для уменьшения возможного воздействия на физическое и психическое здоровье и личность испытуемого.

13. При проведении любого исследования на человеке, каждый потенциальный субъект должен быть соответствующим образом проинформирован о целях, методах, источниках финансирования, возможных конфликтах интересов, исследовательских подразделениях, предполагаемой пользе и возможном риске и неудобствах, связанных с участием в испытании. Субъекты должны быть осведомлены о своем праве отказаться от участия в исследовании или прекратить свое участие в испытании в любой момент без каких-либо последствий. Убедившись в том, что пациент понял предоставленную информацию, врач должен получить добровольное информированное согласие пациента, желательно в письменной форме. Если по каким-либо причинам согласие не может быть получено в письменной форме, то, полученное в другой форме, оно должно быть документально оформлено с участием свидетеля.

14. Получая информированное согласие на проведение исследования, врач должен соблюдать особую осторожность, если участник эксперимента каким-либо образом зависит от врача или может дать согласие под давлением. В этом случае согласие должно быть получено врачом, не принимающим непосредственного участия в данном исследовании и свободным от взаимоотношений с пациентом.

15. Если субъект исследования является юридически неспособным, несовершеннолетним, а также, если его физическая или психическая неполноценность делает невозможным получение осознанного согласия, исследователь должен получить информированное согласие от официального опекуна испытуемого в соответствии с действующим законодательством.

Такие группы испытуемых не должны включаться в исследование, если предварительно не подтверждено, что в результате испытания будет получена польза для здоровья этих пациентов и если исследование невозможно провести без участия подобных категорий испытуемых.

1. Если юридически неспособный субъект, в частности несовершеннолетний, фактически в состоянии дать согласие, исследователь должен получить его согласие в дополнение к согласию официального опекуна.

2. Исследования на лицах, чье физическое и психическое состояние делает невозможным получение предварительного согласия, должны проводиться только в тех случаях, когда подобное состояние – необходимый критерий включения в испытание. В протоколе исследования, предоставляемом для рассмотрения в Этический Комитет, должны быть указаны причины, по которым в испытание могут включаться пациенты без предварительного согласия. В протоколе также должно быть обозначено, что согласие субъекта или его законного представителя необходимо получить как только это станет возможным.

3. Лица, ответственные за публикацию данных исследования, несут этические обязательства. При публикации результатов испытания исследователь обязан обеспечить достоверность представленных данных. Как отрицательные, так и положительные результаты должны быть опубликованы или каким-либо другим образом использованы в интересах об-

щества. В публикации следует указывать источники финансирования испытания, исследовательские подразделения, а также возможные конфликты интересов, возникающие при проведении исследования. Отчеты об исследованиях, не соответствующие принципам, изложенным в настоящей Декларации, не должны приниматься к публикации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ОКАЗАНИЕМ ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ

28. Исследователь может совмещать медицинское исследование с лечебной деятельностью в той мере, в которой это испытание оправдывает возможную профилактическую, диагностическую или терапевтическую целесообразность. Когда медицинское исследование сочетается с лечением пациента, для защиты последнего должны быть предприняты дополнительные меры.

29. Потенциальная эффективность, польза, а также возможный риск и неудобства нового изучаемого метода должны быть оценены по отношению к лучшим из существующих профилактических, диагностических или терапевтических методов. Это не исключает возможности использования плацебо или безмедикаментозного наблюдения в тех случаях, когда проверенного профилактического, диагностического или лечебного метода не существует.

30. По окончании исследования каждый из испытуемых должен иметь гарантированную возможность применения лучшего из обнаруженных в ходе испытания профилактического, диагностического или лечебного методов.

31. Врачу следует подробно информировать пациента обо всех аспектах лечения, являющихся экспериментальными. Отказ пациента от участия в исследовании никогда не должен влиять на его взаимоотношения с лечащим врачом.

32. Когда в лечебной практике отсутствует эффективный профилактический, диагностический или терапевтический метод, врач, получив информированное согласие пациента, должен иметь право использовать неизученный метод, если, по мнению врача, этот метод дает надежду на спасение жизни, восстановление здоровья или облегчение страданий. Если возможно, этот метод должен быть объектом исследования, проводимого для оценки эффективности и безопасности нового метода. В любом случае полученная информация должна быть систематизирована и по возможности опубликована.

Содержание настоящих рекомендаций будет дополняться в будущем.

*Примечание***Разъяснение к статье 29-й Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации**

Настоящим Всемирная Медицинская Ассоциация подтверждает свою позицию в отношении того, что решения о проведении плацебо-конт-ролируемых исследований необходимо принимать с крайней осторожностью и что в общем случае данную методологию можно использовать только в отсутствии испытанных методов терапии. Однако проведение плацебо-контролируемых исследований может быть оправдано с этической точки зрения даже при наличии испытанных методов лечения при следующих обстоятельствах:

- когда существуют убедительные научно обоснованные методологические причины необходимости использования плацебо для определения эффективности либо безопасности исследуемого профилактического, диагностического или терапевтического метода;
- когда исследуют профилактический, диагностический или терапевтический метод для нетяжелых заболеваний, и применение плацебо не повысит риск возникновения серьезного либо необратимого ущерба здоровью.

Все остальные положения Хельсинкской декларации должны строго соблюдаться, особенно в отношении необходимости проведения соответствующей этической и научной экспертизы.

Разъяснение к статье 30-й Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации

Настоящим Всемирная Медицинская Ассоциация подтверждает свою позицию в отношении того, что при планировании исследований необходимо удостовериться в том, что участники исследования после его завершения будут иметь доступ к профилактическим, диагностическим и терапевтическим процедурам, польза которых будет доказана результатами исследования, или к другой адекватной медицинской помощи. Меры для обеспечения доступа к исследуемой или другой медицинской помощи после окончания исследования должны быть описаны в протоколе исследования, чтобы Этический комитет во время рассмотрения их оценил.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

1. Агеев Ф. Т. Роль карведилола в лечении больных с тяжелой ХСН. Результаты исследования COPERNICUS / Ф. Т. Агеев // Журнал Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1 (11). – С. 28–29.
2. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / Под ред. Ю. Н. Сиренко, О. И. Жаринова. – К. : «Четверта хвиля», 2009. – 160 с.
3. Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ.: В 2 т. / Под ред. Б. Г. Катцунга. – СПб. : Диалект, 2008. – 1432 с.
4. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 884 с.
5. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость : Новые данные доказательной медицины / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова // Кардиология. – 2001. – № 4. – С. 87–93.
6. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – Т. 1, 2. – Пер. с англ. Изд. 2-е, перер. и доп. – М., СПб. : Бином, Диалект, 2007. – 648 с.
7. Богун Л. В. Рациональное применение антибактериальных препаратов антибиотиков / Л. В. Богун, И. А. Гучев, И. Г. Березняков // Здоров'я України. – 2010. – № 6. – 82 с.
8. Васильев Ю. В. Лекарственная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю. В. Васильев // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 1–2.
9. Вебер В. Р. Клиническая фармакология : учеб. пособие / В. Р. Вебер. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2009. – 448 с.
10. Вёрткин А. Л. Железодефицитная анемия и выбор препарата для ее коррекции / [А. Л. Вёрткин, О. В. Годулян, В. В. Городецкий, А. С. Скотников] // РМЖ. – 2010. – № 5.
11. Вікторов О. П. Антибіотики: проблеми безпеки під час медичного застосування / О. П. Вікторов // Здоров'я України. – 2008. – № 22. – 54 с.
12. Арутюнов Г. П. Блокаторы рецепторов ангиотензина II : новые цели и возможности в лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском / [Г. П. Арутюнов, Ю. А. Карпов, И. Е. Чазова и др.] // Здоровье Украины. – 2007. – № 23. – С. 16–17.
13. Гайдукова С. М. Эритропоэтин: физиологическая роль и клиническое применение / С. М. Гайдукова, С. В. Видиборець // Здоровье Украины. – 2003. – № 74.
14. Галкин Д. В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты / Д. В. Галкин // Клинич. микробиол., антимикроб. химиотер. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 133–152.
15. Гнатенко О. П., Харченко Н. В. Використання препарату «Урсофальк» у лікувальних схемах при гастроэзофагеальній рефлюксній хворобі / О. П. Гнатенко, Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 40–45.
16. Губергриц Н. Б. Принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 3 (5). – С. 20–26.
17. Давыдова И. В. Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению / И. В. Давыдова, Н. А. Перепельченко, Л. В. Клименко // Газета «Новости медицины и фармации» Кардиология (тематический номер). – 2009. – № 274.
18. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, Е. И. Гришина. – К. : Морион, 1999. – 122 с.
19. Диуретики в современной терапии артериальной гипертензии: какой препарат выбрать? / [Д. В. Преображенский, И. М. Шатунова, А. В. Маренич и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 3. – С. 3–5.
20. Дядык А. И., Багрий А. Э. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А. И. Дядык, А. Э. Багрий. – Донецк : «НОРД-ПРЕСС», 2006. – 322 с.

21. Ершова И. Б. Фолиевая кислота – жизненно важный витамин / И. Б. Ершова, А. А. Мочалова, Н. А. Белых, Т. А. Ширина, Л. И. Гаврыш // Медицина сегодня. – 2007. – № 12.
22. Звягинцева Т. Д. Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов? / Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. – 2009. – № 12/1. – С. 32–33.
23. Инструкция для медицинского применения препарата Тиенам (регистрационное свидетельство №UA/0524/01/01). Утверждено приказом МЗ Украины №119 от 25.02.2009 г.
24. Кантемирова Р. К., Чернобай В. Г. Фармакотерапия в гериатрической практике / Р. К. Кантемирова, В. Г. Чернобай. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 160 с.
25. Клиническая фармакология / Под ред. В. Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
26. Клиническая фармакология / Под ред. В. Г. Кукеса – 4-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
27. Кляритская И. Л. Антацидные препараты в современной клинической практике / И. Л. Кляритская, Т. А. Цапьяк // Здоровье Украины. – 2009. – № 6/1. – С. 28.
28. Клярицкая И. Л. Урсодезоксихолевая кислота – новые точки приложения / И. Л. Клярицкая, Е. А. Костюкова, Е. В. Тарасенко // Про. мед. ревю. – 2005. – С. 1–4.
29. Князькова И. И. Современное состояние проблемы клинического применения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда / И. И. Князькова // <http://www.provisor.com.ua/archive/1999/N13/antagony.htm>
30. Кобалава Ж. Д. Диуретики – краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 4. – С. 217–225.
31. Козачок М. М. Возможно ли защитить печень от лекарственных поражений? / М. М. Козачок, М. Н. Селюк, С. А. Бычкова, Е. И. Валигура // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 279. – С. 15–18.
32. Колесник Т. В. Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии : антагонисты кальция и ингибиторы АПФ / Т. В. Колесник // Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия. – 2007. – № 216 (тематический номер).
33. Лапина Т. Л. Ингибиторы протонной помпы: несколько вопросов по теории и практике / Т. Л. Лапина // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 61–65.
34. Лапина Т. Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии / Т. Л. Лапина // Болезни органов пищеварения. – 2005. – № 7 (1). – С. 23–27.
35. Логинов А. Ф. Выбор ингибитора протонной помпы для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудка / А. Ф. Логинов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 4. – С. 13–21.
36. Лоуренс Д. Р. Клиническая фармакология / Д. Р. Лоуренс, Л. И. Беннит. – Пер. с англ. В 2 т. – М. : Медицина, 2002. – 680 с.
37. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт. – М., 1991.
38. Лутай М. И., Лысенко А. Ф. Леркамен (Лерканидипин) – новый дигидропиридиновый антагонист кальция III поколения / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко // Мистецтво лікування. – 2004. – № 7 (13). – <http://m-l.com.ua>
39. Майданник В. Г. Поскрипко Ю. А. Две стороны одной медали? Нерациональная антибиотикотерапия и антибиотикорезистентность / В. Г. Майданник, Ю. А. Поскрипко // Medicus Amicus. – 2005. – № 5. – С. 22–23.
40. Марцевич С. Ю. Антагонисты кальция – принципы терапии в свете данных доказательных исследований / С. Ю. Марцевич // MedLinks.Ru. Раздел: Доказательная медицина. Опубликовано 03.03.2004.
41. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М., 2005. – Т. 1, 2.

42. Место макролидов для парентерального введения в лечении больных с внебольничной пневмонией / А. Я. Дзюблик // *Therapia. Український медичний вісник*. – 2008. – № 3. – С. 76–80.
43. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 1540 с.
44. Моисеев В. С. Низкомолекулярные гепарины / В. С. Моисеев // *Клин. фармакол. тер.* – 2000. – 9, № 1. – С. 72–79.
45. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е. Л. Насонов. – М. : Издательство «Анко», 2000. – 142 с.
46. Недогода С. В. Тиазидные диуретики и проблемы гипокалиемии: клинические последствия / С. В. Недогода // *Сердце*. – 2007. – № 4. – С. 190–194.
47. Подзолков В. И. Место антагонистов кальция в современной кардиологии: вопросы и ответы / В. И. Подзолков. – <http://www.consilium-medicum.com>
48. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск, 2007. – 420 с.
49. Райд Дж. Л. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Райд Дж. Л., Рубин Питер К. и др. – М., 2009.
50. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. О. Я. Бабака. – Справочник врача «Семейный врач, терапевт». – 2-е изд., перераб. и дополн. – К. : ТОВ «Доктор-Медиа», 2009. – 348 с. (Серия «Бібліотека «Здоров'я України»).
51. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. проф. О. Я. Бабака, Н. В. Харченко. – Справочник врача «Гастроэнтеролог». – 2-е изд., перераб. и дополн. – К. : ТОВ «Доктор-Медиа», 2007. – 308 с. (Серия «Бібліотека «Здоров'я України»).
52. Руководство для лікарів «Нарушения сердечного ритма» / За редакцією В. М. Коваленка, О. С. Сичова. – Київ, 2009. – 654 с.
53. Яковлев С. В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций / С. В. Яковлев. – М. : НЬЮДИАМЕД, 1996. – 120 с.
54. Свінціцький А. С. Езофагіти : актуальні питання діагностики та лікування / А. С. Свінціцький // *Здоровье Украины*. – 2009. – № 6(1). С. 57–59.
55. Семиголовский Н. Ю. Непрямые антикоагулянты в кардиологии / Н. Ю. Семиголовский // *Трудный пациент*. – 2007. – № 3. – С. 24–31.
56. Сидоренко С. В., Яковлев С. В. Бета-лактамы антибиотики / С. В. Сидоренко, С. В. Яковлев // *Русский мед. журнал*. – 1997. – № 5 (21). – С. 1367–81.
57. Сидорова Л. Л. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении больных с артериальной гипертензией / Л. Л. Сидорова // *Здоровье Украины*. – 2008. – № 5/1. – С. 36–37.
58. Симонов С. С. Неантибактериальные эффекты антибиотиков / С. С. Симонов // *Здоров'я України*. – 2007. – № 5. – С. 22–23.
59. Сиренко Ю. Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция – новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии / Ю. Н. Сиренко // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 1 (9). – www.hypertension.mif-ua.com.
60. Сичов О. С. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь / [О. С. Сичов, В. О. Бобров, О. Й. Жарінов та ін.] // *Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів*. – К., 2002. – 42 с.
61. Скрипник І. М. Клінічна гепатологія / І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко. – Полтава : Дивосвіт, 2007. – 424 с.

62. Стецюк О. У., Андреева И. В., Козлов Р. С. Новый карбапенемный антибиотик дорипенем: перспективы применения в клинической практике / О. У. Стецюк, И. В. Андреева, Р. С. Козлов // Клинич. микробиол., антимикроб. химиотер. – 2008. – Т. 10, № 3.
63. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Нестероидные противовоспалительные средства: Методическое пособие / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – www.antibiotic.ru/rus/all/metod/nprvs/nprvs.shtml
64. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – Смоленск : Русич, 1998. – 304 с.
65. Терещенко С. Н. Бета-блокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению / С. Н. Терещенко // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1 (17) – С. 55–56.
66. Ткач С. М. / Инфекция *Helicobacter pylori* : показания к эрадикации и оптимизации терапевтических стратегий в 2009 году / С. М. Ткач, А. К. Сизенко // Здоровье Украины. – 2009. – № 21/1. – С. 2–9.
67. Томаш О. В. Приоритеты антисекреторной терапии, насколько они однозначны? / О. В. Томаш, Н. Н. Руденко, А. В. Сибилев // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 53–58.
68. Ушкалова Е. А. Клиническая фармакология современных антацидов / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2006. – № 11. – С. 1–6.
69. Фадееенко Г. Д. Роль и место антацидов в лечении кислотозависимых заболеваний / Г. Д. Фадееенко // Здоровье Украины. – 2007. – № 20/1. – С. 30–32.
70. Фадееенко Г. Д., Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить? / Г. Д. Фадееенко, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 55–61.
71. Филиппенко Н. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия в таблицах, схемах и алгоритмах / Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин. – М. : Медицина, 2004. – 116 с.
72. Фторхинолоны: шаг за шагом / Медицина 2.0 (www.med2.ru)
73. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич – ГЭОТАР-Медиа, 2010, – С. 752.
74. Харченко Н. В. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки : Диагностические и лечебные алгоритмы (практическое пособие) / Н. В. Харченко, Ю. М. Степанов. – Киев, 2009. – 16 с.
75. Христич Т. Н. О возможностях блокаторов H₂-рецепторов в лечении эрозивно-язвенных поражений при различных заболеваниях и состояниях внутренних органов / Т. Н. Христич // Здоровье Украины. – 2008. – № 17. – С. 77–79.
76. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 9–14.
77. Чернявский В. В. / Опыт применения ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях: предпочтения врачей и их обоснованность / В. В. Чернявский // Здоровье Украины. – 2009. – № 21/1. – С. 20–21.
78. Шве́ц Н. И., Бенца Т. М. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита / Н. И. Шве́ц, Т. М. Бенца // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 239. – С. 83–89.
79. Шилов А. М. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. Ш. Авшалумов // Лечащий врач. – 2010. – № 2.
80. Шилов А. М. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической практике лечения и профилактики венозного тромбоза / А. М. Шилов и др. // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 747–752.
81. Эндрю Четли. Проблемные лекарства / www.antibiotic.ru/books/pd/1.shtml

82. Явелов И. С. О расширении списка антикоагулянтов, применяемых для лечения обострения коронарной болезни сердца / И. С. Явелов // *Consilium medicum*. – 2007. – Т. 09, № 5. – С. 66–74.
83. Яковенко Э. П. Ферментные препараты при хроническом панкреатите : только лишь заместительная терапия? / Э. П. Яковенко, В. Н. Спесивцев, И. В. Маев и др. // *Здоров'я України*. – 2007. – № 20/1. – С. 14–15.
84. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non STElevation Myocardial Infarction // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 803–877.
85. Alexander G. G. Turpie*. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29(2). – P. 155–165.
86. Alyautdin R. N., Enikeeva D. A., Bondarchuk N. G., «Pharmacolgy. Part 1. Workbook». – ГЭОТАР-Медиа, 2010, – P. 256.
87. Ansell J., Jacobson A., Levy J. et al.; International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. // *Int J Cardiol*. – 2005. – Vol. 99 (1). – P. 37–45.
88. Antman E. M., Hand M., Armstrong P. W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 296–329.
89. Beckett N. S. the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older./ N. S.Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–898.
90. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1070– 1074.
91. C. J. Harrison and D. Bratcher Cephalosporins: A Review *Pediatr. Rev.*, August 1, 2008; 29(8): 264–273.
92. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361(12). – P. 1139–1151.
93. Craig C. R. Modern pharmacology with clinical applications. C. R. Craig, R. E. Stitzel. – Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 824 p.
94. Garcia D. A., Witt D. M., Hylek E. et al. Delivery of Optimized Anticoagulant Therapy: Consensus Statement from the Anticoagulation Forum. // *Ann Pharmacother*. – 2008. – Vol. 42 (7). – P. 979–988.
95. Kearon C., Kahn S. R., Angelli G. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Guidelines (8th Edition). // *Chest*. 2008. – Vol. 133. – P. 454–545.
96. Malfertheiner P. / Guidelines for the Management of Helicobacter pylori Infection – Summary of the Maastricht-3 2005 / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // *Сучасна гастроентерологія*. – 2005. – № 5 (25) – С. 84–97.
97. Pengo V. New trends in anticoagulant treatment // *Lupus*. – 2005. – Vol. 14. – P. 789–793.
98. Spencer B. King, III, Sidney C. Smith, Jr., John W. Hirshfeld, Jr. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation* 2008. – Vol.117. – P. 261–295.
99. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity // *Eur. Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 647–654.
100. <http://thrombolysis.org.ua>. Харьковский городской Центр тромболитической терапии.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология. В 2-х т. / Амосова Е. Н. – К : «Здоров'я», 2002. – 992 с.
2. Базисная и клиническая фармакология : Пер. с англ. : В 2 т. / Под ред. Б. Г. Катцунга. – С.-Пб.: Диалект, 2008. – 1432 с.
3. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – Том 1, 2. Пер. с англ. Изд. 2-е, перер. и доп. – М., СПб. : Бином, Диалект, 2007.– 648 с.
4. Визир В. А. Клиническое значение терапевтического синергизма антигипертензивных лекарственных средств и статинов / В. А. Визир, А. Е. Березин // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 216.
5. Гематология: новейший справочник / Под общ. Ред. К. М. Абдулкадырова. – М. : «Эксмо»; СПб. : «Сова». – 2004. – 928 с.
6. Диуретики при артериальной гипертензии : монография / С. В. Недогода. – Москва : «МАИ», 2008. (10,0 п. л.).
7. Ермолов С. Ю. Основы клинической гематологии : Справочное пособие / [С. Ю. Ермолов, Ф. В. Курдыбайло, В. Г. Радченко]; под ред. В. Г. Радченко. – СПб. : «Диалект», 2003. – 304 с.
8. Залюбовська О. І. Клінічна фармакологія: підручник / О. І. Залюбовська, С. М. Коваль, О. М. Литвинова. – Х. : Видавничий дім «ІНЖЕК», 2003. – 688 с.
9. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под ред. А. Г. Гилмана. – В 4 книгах. – М. : Практика, 2006. – 1850 с.
10. Клиническая фармакология / Под ред. В. Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
11. Клінічна фармакологія / За ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола. – Підруч. для мед. ВНЗ IV рів. акред. – 2-ге вид., перероб. і доп., затверджено МОЗ, 2010. – К. : Знання. – 776 с.
12. Кукес В. Г. Клиническая фармакология / В. Г. Кукес. – М. : Реафарм, 2006. – 944 с.
13. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – М. : Реафарм, 2004. – 44 с.
14. Лекарственные средства в клинической кардиологии / Под ред. А. И. Грицюка. – К. : Изд-во «Здоров'я», 1976. – 245 с.
15. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Издательство БИНОМ, СПб. : Невский Диалект, 2002. – 926 с.
16. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2002. – 384 с.
17. Райд Дж. Л. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Райд Дж. Л., Рубин Питер К. и др. – М., 2009.
18. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения : Справочник врача гастроэнтеролога / Под ред. проф. О. Я. Бабака, Н. В. Харченко. – 2 изд., перераб. и дополн. – Киев : ТОВ «Доктор-Медиа», 2007. – 308 с.
19. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения : Compendium / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина и др.; Под общ. ред. В. Т. Ивашкина и Т. Л. Лапиной. – Москва : Литтера, 2006. – 552 с.
20. Рекомендации Европейского общества кардиологов. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 6. – С. 251–277.
21. Руководство по гастроэнтерологии : в трех томах / Под общей ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева. – Москва : Медицина, 1995. – 672 с.

22. Руководство по кардиологии / Под редакцией В. Н. Коваленко. – К. : «Морион», 2008. – 1424 с.
23. Терапевтическая гастроэнтерология : Руководство для практических врачей / [В. Н. Хворостинка, Н. И. Яблучанский, С. Н. Панчук, Л. М. Пасиешвили]. Под ред. В. М. Хворостинки, Н. И. Яблучанского. – Х : Основа, 1999. – 368 с.
24. Чазов Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / [Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков, Е. О. Борисова, Е. Е. Гогин и др.]; Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. – М. : Литтерра, 2004. – 972 с.
25. Южаков С. Д. Лекарственные средства : полный словарь-справочник / С. Д. Южаков. – М. : Эксмо, 2010. – 666 с.
26. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979–2030.

