



В. М. Виноградов, Е. Б. Каткова

ФАРМАКОЛОГИЯ С РЕЦЕПТУРОЙ

Санкт-Петербург
СпецЛит

В. М. Виноградов, Е. Б. Каткова

ФАРМАКОЛОГИЯ С РЕЦЕПТУРОЙ

*Учебник для медицинских и фармацевтических учреждений
среднего профессионального образования*

Под редакцией В. М. Виноградова

6-е издание, исправленное и дополненное

*Рекомендован Государственным образовательным учреждением
«Всероссийский учебно-научно-методический центр
по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию»
в качестве учебника для студентов средних медицинских учебных заведений*

Санкт-Петербург

СпецЛит

2016

УДК 377 612 615 616
В49

А в т о р ы:

В. М. Виноградов — доктор медицинских наук, профессор, фармаколог;

Е. Б. Каткова — кандидат медицинских наук, доцент, фармаколог

Виноградов В. М., Каткова Е. Б.

В49 Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических учреждений среднего профессионального образования / под ред. В. М. Виноградова. — 6-е изд., испр. и доп. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. — 647 с. : ил.

ISBN 978-5-299-00613-1

Учебник предназначен для учащихся средних медицинских и фармацевтических учебных заведений и соответствует программе обучения. Изложение построено по традиционному плану и опирается на современную, весьма усложнившуюся классификацию лекарственных средств, включающую много новых высокоэффективных групп препаратов, с их механизмами действия, показаниями к применению, устоявшимся местом в фармакотерапии болезней.

На примере некоторых разделов курса приводятся базовые сведения о смысле и целях применения лекарств, принципах выбора и комбинирования при лечении больных с наиболее распространенной патологией, особенно в неотложной практике. Эти сведения должны облегчить преподавание клинической фармакологии, свести к минимуму необходимость использования дополнительной литературы.

При изложении материала авторы учитывали официальные регламентирующие документы Министерства здравоохранения Российской Федерации.

УДК 377 612 615 616

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АБ	—	антибиотик (и)
АВ	—	атриовентрикулярный
АГ	—	артериальная гипертензия
АГС	—	антигипертензивные средства
АД	—	артериальное давление
АДА	—	аденозиндезаминаза
АДГ	—	антидиуретический гормон
АДФ	—	аденозиндифосфат
АКК	—	аминокапроновая кислота
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АМПА	—	альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота
АМФ	—	аденозинмонофосфат
АПС	—	антипсихотические средства
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
АТ	—	ангиотензин
АТФ	—	аденозинтрифосфат
АХЭ	—	ацетилхолинэстераза
АХЭС	—	антихолинэстеразные средства
ацетил-КоА	—	ацетилкоэнзим А
АЦЦ	—	ацетилцистеин
АЧТВ	—	активированное частичное (или парциальное) тромбопластиновое время
БКК	—	блокаторы кальциевых каналов
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВПСП	—	возбуждающий постсинаптический потенциал
ВЧД	—	внутричерепное давление
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГБ	—	гипертоническая болезнь
ГДФ	—	гуанозиндифосфат
ГИНК	—	гидразид изоникотиновой кислоты
ГИП	—	глюкозозависимый инсулилотропный полипептид
ГК	—	гидрокортизон
ГЛ	—	гиперлипидемия
ГПП-1	—	глюкагоноподобный пептид 1 типа
ГТФ	—	гуанозинтрифосфат
ГФ	—	Государственная фармакопея
ГЭБ	—	гематоэнцефалический барьер
ДАГ	—	диацилглицерол
ДГПЖ	—	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДГФК	—	дигидрофолиевая кислота
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	—	диоксифенилаланин
ДПП-4	—	дипептидилпептидаза-4
ДЭАЭ	—	диэтиламиноэтанол
ЕД	—	единица действия
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
иАПФ	—	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИЛ	—	интерлейкины

ИМ	—	инфаркт миокарда
ИМФ	—	инозинмонофосфат
ИФ (IFN)	—	интерферон
ИТФ	—	инозитолтрифосфат
КА	—	катехоламин
КМ	—	кальмодулин
КоА	—	коэнзим А
КОМТ	—	катехол-орто-метилтрансфераза
КОС	—	кислотно-основное состояние
КРГ	—	кортикотропин-рилизинг-гормон
КСФ	—	колониестимулирующий фактор
КСФ	—	колониестимулирующий фактор роста
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛП	—	липопротеины
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	—	липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	—	липопротеины промежуточной плотности
ЛС	—	лекарственное средство
ЛСД	—	диэтиламид d-лизергиновой кислоты
лф	—	лимфоциты
МРС-А	—	медленно реагирующая субстанция анафилаксии
МАК	—	минимальная альвеолярная концентрация
МАО	—	моноаминоксидаза
МБК	—	минимальная бактерицидная концентрация
МИЧ	—	международный индекс чувствительности
МК	—	мозговое кровообращение
МНН	—	международное непатентованное название
МНО	—	международное нормализованное отношение
МОК	—	минутный объем кровообращения
МПК	—	минимальные подавляющие рост концентрации
МРСА	—	медленно реагирующая субстанция анафилаксии
НАД	—	никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	—	никотинамидадениндинуклеотида фосфат
НМГ	—	низкомолекулярные гепарины
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные средства
ОПС	—	общее периферическое сопротивление (сосудов)
ОР	—	опиоидные рецепторы
ОРВИ	—	острая респираторная вирусная инфекция
ОСН	—	острая сердечная недостаточность
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ПАБК	—	парааминобензойная кислота
ПАС	—	противоаритмические средства
ПАСК	—	парааминосалициловая кислота
ПГ	—	простагландины
ПД	—	потенциал действия
ПК	—	протеинкиназа
ПНС	—	периферическая нервная система
ПТГ	—	паратиреоидный гормон
ПЭГ	—	полиэтиленгликоль
ПЭС	—	противоэпилептические средства
РАС	—	ренин-ангиотензиновая система

- РГ — рилизинг-гормон(ы)
р. д. — разовая доза
РНК — рибонуклеиновая кислота
СА(У) — синоатриальный (узел)
СМЖ — спинномозговая жидкость
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СПР — саркоплазматический ретикулум
ССС — сила сердечных сокращений
СТГ — соматотропный гормон
 $T_{1/2}$ — период (время) полуэлиминации лекарственного вещества
 T_3 — трийодтиронин
 T_4 — тетраiodтиронин
ТАД — трициклические антидепрессанты
ТБК — туберкулезная бацилла Коха
ТГ — триглицериды
ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
Тц — тромбоциты
УЗИ — ультразвуковое исследование
УО — ударный объем
УФО — ультрафиолетовое облучение
ФАД — флавинадениндинуклеотид
ФДЭ — фосфодиэстераза
ФИ — фосфоинозитиды
ФЛ — фосфолипиды
ФОВ — фосфорорганические отравляющие вещества
ФОС — фосфорорганические соединения
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХМ — хиломикроны
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХС — холестерин
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЦП — цветовой показатель
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭРП — эффективный рефрактерный период
ЭЭГ — электроэнцефалограмма
ЕД — см. ЕД
INN — см. МНН
MRSA — метициллин-резистентный стафилококк золотистый (*S. aureus*)
MRSE — метициллин-резистентный стафилококк эпидермальный (*S. epidermidis*)
NMDA — N-метил-D-аспартат
SH — сульфгидрильная группа
t-PA — тканевый активатор плазминогена

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предисловие обычно не читают. Тем более студенты, для которых оно, собственно, и пишется. В данном случае авторам хотелось бы ошибиться.

Первый учебник «Фармакология с рецептурой» был написан в 60-е гг. XX в. Он получил в целом положительную оценку преподавателей и студентов и был популярен в течение многих лет. В настоящее время фармакология стала намного объемнее, глубже и сложнее. Появились совершенно новые и очень важные группы фармакологических средств, углубились представления о механизмах их действия, совершенно по-иному выглядят стратегия и тактика фармакотерапии, которые стали и сложнее, и патогенетически осмысленнее. Уйти от всех этих изменений сегодня невозможно, и любые попытки упростить содержание ради легкости понимания и усвоения предмета приведут лишь к примитивизму и неполноценности образования.

Считают, что в науках, находящихся «на переднем крае» медицины (фармакология относится к их числу), объем всей имеющейся информации удваивается каждые 10 лет. К тому же, отдавая дань новому, нельзя отказаться от базовых знаний прошлого. Все это ставит учащихся в трудное положение: необходимо не только прочесть разросшийся и сильно усложнившийся материал, но и «переварить» его, вынести и запомнить основное и научиться им пользоваться. Утешение лишь одно: тем, кто будет учиться через 20—30 лет, придется еще труднее. К счастью, наш мозг обладает способностью защищаться от избытка информации и быстро забывать или просто не усваивать второстепенное. Опыт мировой педагогики показывает, что добросовестный студент, прослушав и законспектировав лекции, прочитав материал учебника к очередному занятию и семинару, затем раздел курса к этапному зачету, наконец, повторив все к экзамену или заключительному зачету, способен предъявить экзаменатору 4—6 % полученной информации. Лишь у самых одаренных эта цифра возрастает до 10—12 %. Трудной задачей педагогов является определить, что должно войти в эти обычные 4—6 %. Студент должен знать, что требуется усвоить обязательно и в первую очередь, а что может служить «украшением» обязательных знаний. Развитие науки заставило здесь сменить приоритеты.

Раньше, когда курс фармакологии был относительно простым и не столь объемным, требования к прочному запоминанию (по существу, к зубрежке) во многом справочных данных (латинские названия множества препаратов, их характеристика и формы выпуска, средние дозы, прописывание рецептов и т. п.) были весьма строгими. Сегодня от такого подхода в преподавании предмета приходится отказываться. Именно в этом видится решение извечного конфликта между старанием педагогов вложить в студенческие головы как можно больше знаний и упорным сопротивлением учащихся. Казалось бы, решение предельно просто: сократить объем информации в 10 раз, тогда более половины ее (самой важной) прочно засядет в памяти и будет не только донесено до экзамена, но и станет светочем в последующей работе. В некоторых странах пробовали так делать, предельно сокращая и упрощая курс. Результаты плачевны: на выходе экзаменатору предъявлялись те же самые сакраментальные 4—6 %, но от уже сокращенного курса. Теоретически можно представить самое простое решение — увеличить объем информации в 10 раз, чтобы получить желаемые знания по крайней мере в половинном объеме от исходного (требуемого ранее) багажа. Такая идея, к счастью, не была опробована, так как учебник в несколько тысяч страниц (а есть и другие предметы!) станут просто «неподъемными». Очевидно, истина где-то посередине: в связи с развитием науки и усложнением курса размеры учебника придется вынужденно увеличить, но ненамного, скажем, страниц на 100—200, и пожертвовать большей частью формального справочного материала по отдельным препаратам, оставив лишь те немногие из них, которые широко

применяются, в том числе в амбулаторно-поликлинической практике. Тогда обязательным дополнением к учебнику для прописывания рецептов на занятиях и в дальнейшем становится рецептурный справочник. Учиться разумно пользоваться последним (но не лечить по нему больных!) нужно уже при освоении курса фармакологии.

Что же должен вынести учащийся из курса фармакологии? Прежде всего — понимание и знание структуры предмета и современной классификации (достаточно объемной и сложной) лекарственных средств, характера и механизма действия каждой из групп препаратов (а не отдельных из них), четкие представления о возможности использования этого действия для лечения больных, наиболее важные показания и противопоказания для данной группы препаратов, типичные побочные эффекты, способы применения. Именно групповая характеристика становится главным требованием, как и осмысленный выбор препаратов этой группы и подгруппы для решения конкретных задач фармакотерапии. Поскольку самостоятельного курса патофизиологии в средних медицинских учебных заведениях нет, элементы ее придется давать в процессе изучения фармакологии. В этом трудность преподавания. Особое внимание учащихся следует обратить на вторую часть учебника («Общая фармакология»), в которой излагаются общие закономерности взаимодействия организма с лекарством. Это облегчает восприятие частной фармакологии и исключает необходимость многократно разяснять одни и те же понятия, принципы, проблемы. К сожалению, именно этот раздел часто изучают «мимоходом». Для закрепления в памяти структуры и логики предмета — главного приоритета в долгосрочном знании фармакологии — учебник предлагает вопросы и задания для студентов в конце отдельных тем разделов рецептуры и фармакологии. Но не должно быть иллюзии того, что их знание надолго останется в памяти.

Наш мозг обладает еще одной крайне важной особенностью — фиксировать в долговременной памяти все то, что когда-то внимательно читалось (и понималось!) и, казалось бы, уже забылось навсегда. Оперативно востребовать эти знания мы, за очень редким исключением, не умеем. Они как бы погребены под наслоением множества других сведений из самых разных областей знаний. Когда же практика заставляет обратиться к инструкциям, серьезным справочникам, руководствам и т. п., «навсегда забытое» содержание учебника всплывает в памяти и читаемое вдруг становится понятным. Пожалуй, это одно из главных достижений студента в процессе обучения. Хорошо, если выпускник медицинского или фармацевтического училища или колледжа приобретет и сохранит для справок и уточнений собственный экземпляр учебника и будет обращаться к нему в своей практической работе. Лет на десять его хватит, потом он устареет и потребует новое издание.

Еще одной особенностью учебника является его прикладной характер, т. е. стремление авторов оторваться от изложения «чистой теории» фармакологии и совместить теорию с элементами клинической фармакотерапии. В пределах возможного учащимся даны представления о том, почему этому больному из многих препаратов выбирают именно эти, как строится осмысленная комплексная терапия. Акцент сделан на тех разделах курса, в которых описываются лекарственные средства для лечения наиболее распространенных страданий (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, диабет и др.), а также на средствах, используемых при оказании неотложной помощи на догоспитальном этапе (инфаркт миокарда, гипертонический криз, ожоги и травмы). В условиях чрезвычайных ситуаций, к сожалению, далеко не всегда присутствует врач и вся ответственность ложится на фельдшера или даже медсестру.

Авторы тайно преследуют еще одну цель: учебник может оказаться полезным и студентам медицинских вузов. Разумеется, не тем, кто претендует на глубокие знания предмета, хорошие и отличные оценки. Унылый троечник и жизнерадостный лентяй, для которых тройка в зачетке является пределом мечтаний, пользуясь этим учебником, могут надежно заработать эту оценку на экзамене. Большого мы не обещаем, для большего есть вузовские учебники.

ВВЕДЕНИЕ

Предмет и задачи фармакологии

Фармакология — наука о взаимодействии лекарств и организма (гр. *pharmakon* — лекарство, яд, *logos* — учение, наука). Ее представители занимаются всесторонним изучением лекарств, тех сдвигов, которые они вызывают в организме, механизмов действия лекарственных веществ на организменном, органном, клеточном и субклеточном (до молекулярного) уровнях, изысканием и исследованием новых средств и доведением их до практической медицины.

Статистика успехов и неудач, затрат труда и финансовых средств на путях изыскания новых лекарственных веществ за последние 10—15 лет изменилась мало. Не изменились и задачи, которые ставит практическая медицина перед *фармакологией как наукой*. Эти задачи кратко можно свести к следующему:

- совершенствование лекарственных средств в уже известных классах химических соединений с целью приближения к идеальному препарату в каждой из таких групп. Современная синтетическая химия позволяет получить огромное число вариантов каждого из существующих препаратов, повысить избирательность действия лекарственных веществ на мишени в клетках и «отсечь» нежелательные побочные эффекты, изменить в нужном направлении (как правило, удлинить) время действия препарата, добиться превращения его в фармакологически нейтральные метаболиты, изменить растворимость в воде для получения наиболее удобных лекарственных форм и т. п. Этот путь позволяет улучшить, нередко радикально, то, что уже известно, но не открывает принципиально новых подходов в лечении болезней;

- изыскание лекарств с принципиально новыми точками приложения в организме, неизвестными или не использовавшимися в прошлом, с новыми механизмами действия, которые на основании данных патофизиологии и патофизиохимии могут вывести на новые, более эффективные способы фармакологического воздействия на патологический процесс. Это трудный, рискованный, но самый плодотворный путь достижения прогресса в медицине. Результативность его намного ниже предыдущего, и, по статистике, лишь 5 % вновь создаваемых лекарств отвечают этой задаче;

- очень перспективным и плодотворным является получение синтетических аналогов гормонов, химических посредников (медиаторов) передачи нервных импульсов, местных тканевых регуляторов обмена и функций органов (аутокоидов). На этом пути удастся получить вещества с действием, подобным естественному, но с улучшенными потребительскими качествами, а также антагонисты, блокирующие тот или иной избыточный или нежелательный при данном заболевании эффект естественных регуляторов;

- еще одной научной задачей фармакологии является анализ и освоение многовекового опыта народной медицины в области фитотерапии. Лекарственные растения, полезность которых при той или иной патологии эмпирически установлена, подвергаются фитохимическому изучению, из них выделяют вероятные действующие начала, подвергают их оценке методами экспериментальной фармакологии. Доказанные эффекты таких веществ и их комбинаций используют для получения оптимальных лекарственных форм, уточняются показания к их применению, обоснованные режимы лечения.

Создание нового лекарства — сложный многоступенчатый процесс, в котором помимо фармаколога принимают участие химики-синтетики, микробиологи, биохимики, патофизиологи, иммунологи, фармацевты, представители других специальностей. В связи с резким ростом в мире заболеваемости, обусловленной

химическим загрязнением окружающей среды и сенсбилизацией населения, ростом числа лекарственных осложнений («лекарственная болезнь») требования к доклиническому изучению существенно возросли. Несмотря на это, приходится заключить, что самыми тщательными исследованиями удастся предсказать не более (чаще — менее) 70 % возможных негативных реакций больных на новое лекарство. И это при том, что затраты на создание нового лекарства «от нуля» только до стадии клинических испытаний оцениваются зарубежными фирмами в 60—80 млн долларов и более, затраченное время — в 8—12 лет, а трудозатраты на один препарат — в среднем в 150 человеко-лет!

Естественно, что новые лекарства дороги и лишь по мере их утверждения в практике и роста масштабов производства и реализации начинают дешеветь. Опыт медицины показывает, что на первом этапе клинических испытаний эффективность нового средства обычно переоценивается. При широком освоении его во многих клиниках и странах вдруг начинают выявляться отрицательные качества, которые вначале были скрыты. Многие из новых лекарств удерживаются в назначениях врачей и на прилавках аптек лишь первые 5 лет. Если же препарат «пережил» 10—15-летний срок широкого применения и продолжает интересовать больных и врачей, он входит в золотой фонд фармакотерапии. Почти сразу же за первыми успехами химии и фармакологи начинают работу по созданию улучшенных аналогов этого препарата. По мере накопления новых данных и появления новых, устойчивых в практике препаратов фонд пересматривается, изымаются устаревшие и малоэффективные лекарственные средства, нерациональные комбинации. Таким образом, практический врач, фельдшер, фармацевт должны и вынуждены в интересах больных и собственного авторитета постоянно следить за успехами фармакологии и быть в курсе того, что появилось нового из лекарств и чего это новое стоит, что снято со снабжения.

Фармакология как учебная дисциплина справедливо оценивается студентами как одна из самых трудных и требует больших усилий, чтобы многое узнать и многое запомнить. По меткому выражению великого И. П. Павлова, медицинская фармакология «знакомит врача с его главным оружием, ибо первое по универсальности лечебное воздействие — введение в организм больного лекарственных препаратов».

Очень важно знать современную *классификацию лекарственных средств*, которая достаточно громоздка и построена по смешанному принципу: характеру действия (противосудорожные, антиангинальные, противотуберкулезные средства и т. п.), химическому строению (барбитураты, бензодиазепины, сульфаниламиды и т. п.), механизму действия (адреноблокаторы, антихолинэстеразные препараты и т. п.). Без твердого знания классификации очень трудно ориентироваться в море современных лекарств, определить место и потенциальные возможности препарата, правильно выбрать нужное средство. Очень часто под новыми фирменными названиями фигурируют давно известные вещества, например препарат панадол был синтезирован более 100 лет назад под изначальным названием «парацетамол» и используется в практике по меньшей мере лет 60, а число фирменных названий препарата, включая его комбинации, превышает 150. Разобраться в синонимах можно лишь с помощью справочника. Определив место препарата в классификации, т. е. его принадлежность к определенной фармакологической группе, можно прогнозировать целесообразность его назначения именно этому пациенту с его заболеванием и особенностями течения последнего.

Вторым требованием курса фармакологии является знание *характера и механизма действия лекарств* на примере типичных представителей каждой из групп в рамках классификации. Эти сведения закрепляются при изучении клинических дисциплин и курса клинической фармакологии, они составляют основное содержание дисциплины. Соединение этих знаний с пониманием этиологии, патогенеза и симптоматики болезней позволяет определить необходимость и полезность применения данного лекарства

(показания к применению). Именно такое соединение знаний позволяет делать осмысленный, а не формальный, выбор лекарственных средств, их комбинирование и формирует логику предмета — то, что именуют фармакологическим мышлением практикующего медика, обеспечивает успех лечения и авторитет у больных и коллег. Врач, фельдшер, медицинская сестра должны быть осведомлены и о возможных осложнениях фармакотерапии, картине случайного отравления лекарством и мерах помощи, знать типичные *противопоказания к назначению*. Здесь важна роль палатной сестры, которая реально выполняет лекарственные назначения, больше врача контактирует с больными и чаще первая сталкивается с нежелательными и тем более острыми, опасными проявлениями отрицательной реакции на то или иное средство. Медсестра должна не только вовремя заметить развитие осложнений фармакотерапии, но немедленно поставить в известность дежурного врача, принять доступные экстренные меры.

В порядке освоения практических вопросов фармакотерапии студент должен усвоить *правила прописывания лекарств*, сообразуясь с принципами их дозирования, формами выпуска и способами введения, уметь выбрать оптимальный вариант при данной патологии. Для этого в практической части курса студент обязан уметь при изучении данного раздела по памяти выписывать рецепты (со всеми деталями) на несколько наиболее важных, типичных лекарственных препаратов. Опыт преподавания показывает, что такой методический прием позволяет закрепить в памяти студентов основную структуру и содержание курса. Если же по какой-то из фармакологических групп рецепты на практических занятиях не выписываются, то все сведения об этой группе часто вообще выпадают.

Не должно быть никаких иллюзий относительно того, что результаты «тренировки» по выписыванию рецептов (соответственно — знание форм выпуска, средних доз и т. п.) останутся в памяти медика надолго. В этом и нет необходимости. Огромное число современных лекарственных средств делает нереальными и бессмысленными попытки всесторонне изучить и держать в памяти сведения о большинстве из них. Характер и особенности действия каждого из препаратов, частные показания и противопоказания к применению, написание названия, многочисленные синонимы, формы выпуска, способы и режим применения, границы доз, взаимодействие с другими лекарствами, возможные побочные эффекты и другие необходимые данные содержатся в справочной литературе. Знание же курса фармакологии позволяет медику найти в справочнике нужную группу препаратов, выбрать конкретное средство, наиболее подходящее его пациенту, и, наконец, понять то, что написано в специальных медицинских изданиях, методических рекомендациях Минздрава и в самих справочниках.

Медицине XXI в. известно пугающее количество лекарств (порядка 300—500 тыс.), применяемых сейчас в разных странах или применявшихся в этот период ее истории. Лекарственный арсенал, используемый в разных странах сегодня, оценивается в среднем в 10—20 тыс. препаратов синтетического или природного происхождения. Даже опытный врач или фельдшер держит в памяти нужные сведения о 20—30 препаратах, постоянно выписываемых им в рамках своей компетенции (профиля). Реже им приходится назначать лекарственные средства вне этого «личного списка». Может быть, и ежедневно, но все время разные. Для этого и существуют справочники.

В некоторых странах действует золотое правило (официально закрепленное), согласно которому врач или фельдшер, выписывая больному рецепт, обязан на его глазах заглянуть в рецептурный справочник. Даже если он прекрасно его помнит и уже сегодня выписывал раз десять. В противном случае больной может поставить под сомнение правильность назначения и потребовать компенсации в связи с возможным нанесением ущерба здоровью. Подобную культуру прописывания лекарств следует настойчиво внедрять и в нашу практику, поскольку она сводит к минимуму возможные ошибки и недостаточную грамотность в важнейшем деле проведения фармакотерапии.

Часть I

РЕЦЕПТУРА

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Рецептура — раздел курса лекарствоведения (фармакологии), в котором излагаются правила выписывания рецептов на разнообразные лекарства, способы их изготовления в аптечных условиях, хранения и отпуска потребителю. В более глубоком и специальном плане этим занимается **фармация** — наука, содержанием которой являются: технология заводского и аптечного изготовления лекарств, разработка методов их химического анализа и правил, законодательно регламентирующих движение лекарств от завода и аптеки до больного.

Понятие о лекарствах

В учении о лекарствах различают следующие основные понятия: лекарственное вещество, лекарственное сырье и лекарственная форма.

Понятие **лекарственное вещество** конкретно. Это химическое соединение установленной структуры, которое в определенных количествах (дозах) обладает лечебным или профилактическим действием при том или ином заболевании. Некоторые (немногие) лекарственные вещества используются и в диагностических целях. В тех случаях, когда лекарство содержит сумму действующих веществ разного или неустановленного строения, как, например, в растительном сырье, следует применять термин **лекарственное средство**.

Источники и способы получения лекарственных веществ (средств) разнообразны и многочисленны. Даже краткое рассмотрение их дает представление о возможностях современной науки. Многие средства получают из природного **лекарственного сырья** растительного, животного, микробного или минерального происхождения.

Наиболее древним и широко используемым является лекарственное *сырье растительной природы*. Интерес к нему значительно возрос в последние годы в связи с возвращением к ценностям и опыту народной (традиционной) медицины¹, в которой большое место занимают методы фитотерапии (лечение лекарственными травами).

Наряду с организованной заготовкой утвердившихся в практике дикорастущих трав в специальных хозяйствах производится культивирование наиболее важных и редких из них. В высушенном и измельченном виде растительное сырье в пакетах или коробках поступает в аптеки; на фармацевтических предприятиях делают также водно-спиртовые извлечения из этого сырья (настойки и др.). В России есть специальный Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), который занимается изучением химического состава, фармакологических свойств, условий культивирования, лечебного действия растений из огромного многовекового опыта народной медицины, поскольку в медицине официальной («узаконенной») используется не более 5 % известного их арсенала.

Важным источником лекарственных веществ являются *органы и ткани животных* (гормоны, ферменты и др.), а также *продукты жизнедеятельности определен-*

¹ В медицинской литературе и обиходе ее почему-то часто именуют нетрадиционной. Это неверно в принципе. Именно народная медицина в ее современном значении уходит корнями в многовековые традиции целительства. Под многие методы и средства традиционной медицины сейчас подведена научная база, и они очищены от наслоений примитивного знахарства. Определение «нетрадиционная» лучше и правильнее не употреблять в медицине вообще.

ных видов бактерий и грибов (антибиотики и др.). Химическое строение гормонов и антибиотиков установлено, и на их основе химическим путем получены новые, не встречающиеся в природе и превосходящие их по эффективности лекарственные вещества. В последние годы некоторые особо сложные и ценные вещества биологической природы (полипептиды и др.), промышленное производство которых или технологически недоступно, или чрезвычайно дорого, стали получать методами генной инженерии. При этом гены, ответственные за биосинтез таких веществ, выделяют из клеток человека и переносят в клетки бактерий (обычно — кишечной палочки). Бактерии размножаются и продуцируют данное лекарственное вещество (человеческий инсулин, интерфероны, интерлейкины и др.). Его выделяют из культуральной среды, очищают и концентрируют. Метод довольно дорог, но позволяет получить уникальные лекарственные вещества, свойственные именно человеку и направленно регулирующие нарушенные функции. Такие вещества обычно называют *рекомбинантными*.

Еще одним источником лекарств является *минеральное сырье*, которое в том или ином виде (измельченные в порошок минералы, минеральные воды) также издавна применялось в народной медицине, особенно восточной. Из минерального сырья получают в виде солей необходимые медицине макроэлементы (натрий, калий, кальций, железо, магний, серу) и недостающие организму микроэлементы (марганец, йод, бром, цинк, селен и др.).

Наконец, самым важным сегодня способом получения лекарственных веществ является *химический синтез* их «в колбе». Благодаря бурному развитию в XX в. синтетической химии, химикам в содружестве с фармакологами удается получить многочисленные лекарственные вещества с заданным видом лечебного действия и необходимыми потребительскими качествами. При этом опираются на структуру уже известных средств, совершенствуя ее, на строение хорошо изученных физиологических регуляторов и посредников (гормонов, нейромедиаторов и др.). Не остается в стороне и счастливый случай в результате проверки на фармакологическую активность соединений новых химических классов (*скрининг*).

Понятием **лекарственная форма** в рецептуре и фармации обозначают ту форму, которая придается лекарственному веществу на фармацевтических заводах (чаще) или в аптеках (сейчас значительно реже) и которая необходима для его практического применения в соответствии с фармакологическими свойствами, целями назначения и способами введения больному. Лекарственных форм довольно много, причем имеется тенденция к увеличению их числа за счет новейших, с улучшенными свойствами. С определенной долей условности их делят в зависимости от консистенции на три группы:

1. **Твердые формы** — порошки, гранулы, таблетки, драже, капсулы, пленки, пилюли, сборы.
2. **Жидкие формы** — растворы, суспензии, настойки, настои, отвары, слизи, экстракты, эмульсии, микстуры, липосомы, аэрозоли.
3. **Мягкие формы** — мази, пасты, линименты, кремы, гели, суппозитории, пластыри.

Разделение лекарственных форм внутри групп несколько различается у разных авторов: капсулы, пилюли, липосомы иногда относят к мягким; линименты — к жидким; аэрозоли рассматривают как самостоятельную форму и т. д. Эти классификационные различия не имеют сколько-нибудь принципиального значения и не влияют на прописывание или приготовление лекарств. Тем более что большинство лекарственных средств сегодня производится в разных формах на

фармацевтических заводах и в готовом виде лишь отпускается аптеками. Лекарственное средство в определенной лекарственной форме, удобной для применения пациентом, называется **лекарственным препаратом** (или **лекарством**).

Одно и то же лекарственное вещество может быть отпущено аптекой в разных лекарственных формах в соответствии с требованием (рецептом) врача или фельдшера. Выбор зависит от целей и способа применения (в вену, внутрь, на кожу и пр.). Лекарственная форма может содержать одно лекарственное вещество или несколько веществ (например, микстура). Состав лекарства также определяет врач, хотя многие хорошо зарекомендовавшие себя в практике комбинации изготавливают заводским путем и присваивают им название (корвалол, викалин, триампур и др.).

В фармакологии, медицинской литературе и обиходе термином «лекарственное вещество» пользуются редко и обычно употребляют термины «лекарственный препарат», «лекарственное средство» (или просто «препарат», «средство»), распространяя их и на лекарственные вещества, и на изготовленные из них лекарственные формы. Именно в таком расширительном значении они и будут использоваться далее в курсе фармакологии. Понятие «лекарство» является как бы обобщающим и обиходным. Это формальное смешение понятий не вызывает какой-либо путаницы, так как за ним всегда стоит описание характера и механизма действия конкретных веществ, их определенной комбинации или природной смеси. Поэтому к терминологии не следует подходить излишне строго.

Официальные регламентирующие издания и основная справочная литература

Основным официальным изданием, регламентирующим требования к качеству лекарств, способы аптечного изготовления лекарственных форм, высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих препаратов и ряд других стандартов и положений, является *Государственная фармакопея* (ГФ). В Фармакопею включены лишь те лекарственные средства, которые выпускаются отечественной промышленностью и широко используются в медицинской практике. Она имеет законодательный характер и может служить главным аргументом при рассмотрении спорных случаев в профессиональном, административном или судебном порядке. Периодически Фармакопея переиздается, к сожалению, с большим отставанием от развития науки и реальной жизни.

В России первая Общегражданская фармакопея появилась на латинском языке в 1778 г. Первая Государственная фармакопея на русском языке издана в 1866 г. В каждое новое издание вносят поправки: исключают устаревшие средства, вводят новые, уточняют методы качественного и количественного анализа препаратов и т. д. В настоящее время остается действующей Государственная фармакопея СССР 1968 г., порядковое 10-е издание (сокращенно ГФ X; 1968). Введены в действие 2 части 11-го (1987 и 1990 гг.) и 2 части 12-го изданий (2010 и 2012 гг.). Продолжается работа над 13-м изданием Фармакопеи, в которую будут включены фармакопейные статьи на лекарственные вещества (средства) и фармацевтические субстанции, освоенные промышленностью и введенные в практику в нашей стране в последние годы.

В период бурного развития фармакологии во второй половине XX — начале XXI в., когда новейшие высокоэффективные лекарственные средства, принципиально новые группы препаратов одновременно появляются в разных странах

и выпускаются разными фирмами, число лекарств в мире резко возросло и достигает нескольких десятков тысяч наименований. Даже при самом строгом отборе рационального списка лекарств ни одна страна не может позволить себе роскошь выпускать все необходимое на своих предприятиях и закупать лицензии на производство у фирм — держателей патента. Поэтому таким распространенным в мире стал импорт новейших лекарств, не выпускаемых собственной промышленностью. Отбор и разрешение на использование импортных препаратов после их предварительной оценки дает Фармакологический комитет при Министерстве здравоохранения РФ.

Произвольная торговля импортными средствами без такого разрешения, как и их применение, выписывание, недопустима и противозаконна.

Перечни лекарственных средств, разрешенных к применению в РФ, содержат официальные регламентирующие издания Министерства здравоохранения РФ: «Государственный реестр лекарственных средств», «Регистр лекарственных средств России» (энциклопедия лекарств), «Синонимы лекарственных средств» (справочник). Они переиздаются достаточно оперативно.

Официальный регламентирующий характер имеют также *приказы Министерства здравоохранения РФ*, касающиеся лекарственного обеспечения населения, правил выписывания, хранения и отпуска лекарств, ведения документации, правил обращения с наркотическими и психотропными средствами. Регулярно приказами Правительства Российской Федерации и Министерства здравоохранения РФ корректируются нормативные документы: «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», «Перечень лекарственных препаратов, в том числе перечень лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг», «Минимальный ассортимент лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи» и другие.

Периодически издаются также очень полезные в практической работе врача и фельдшера *методические указания* (рекомендации) по лечению широко распространенных заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и т. п.). Они включают описание современных лекарственных средств, правила выбора и комбинирования, оптимальные дозы и способы применения, режим фармакотерапии в зависимости от динамики, стадии, фазы болезни. Такие указания весьма полезны и при изучении клинической фармакологии. Чтобы обеспечить практикующего медика нужными сведениями, издается много *рецептурных справочников* более или менее широкого содержания, в том числе профильных (для кардиологов, неврологов, инфекционистов и т. п.). Наибольшее значение и интерес приобрели у н и в е р с а л ь н ы е с п р а в о ч н и к и. Из них целесообразно назвать основные:

— «*Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*» — содержит практические рекомендации по фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний и ряд официальных документов МЗ РФ.

— «*Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России*» — весьма объемное издание, согласовано с Государственным регистром лекарственных средств. В нем можно найти необходимый минимум информации о незнакомом или забытом препарате по его названию. Переиздается ежегодно.

— Справочник «*Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей*» М. Д. Машковского (выдержал 17 изданий) — один из лучших справочников, настольная книга большинства врачей. Содержит краткую фармакологическую характеристику препаратов и основные сведения о применении каждого из них, рецепты.

— «*Справочник по лекарственным средствам с рецептурой для фельдшеров и медицинских сестер*» Э. Г. Громовой (переиздается регулярно) — пожалуй, единственное издание с таким целевым назначением. Содержит краткую характеристику групп препаратов, основные сведения о них и рецепты.

Лекарственные вещества, как правило, имеют несколько наименований:

1. **Химическое название** — составлено в соответствии с правилами химической номенклатуры, сформулированными Международным союзом по теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry — **IUPAC**). Оно отражает химическую структуру вещества и часто очень сложное. Химические названия приведены в специальных справочных изданиях, часто указываются в аннотациях к препаратам. Например, 2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота. В медицинской литературе и справочниках обычно указывается, к какому классу химических соединений относится данное вещество (производное пропионовой кислоты).

2. **Международное непатентованное наименование** (МНН, International Nonproprietary Name — INN), или дженерическое («generic name»), — это название рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), дается на английском языке. В настоящее время МНН используют во всем мире для идентификации лекарств по принадлежности к определенной фармакологической группе, а также в учебной и научной медицинской литературе и, как правило, при выписывании рецептов, что позволяет избежать ошибок и разночтений. Например: ибупрофен (Ibuprofen), амиодарон (Amiodarone).

При отсутствии у лекарственного вещества МНН используют его национальное непатентованное или фармакопейное наименование. Для отечественных лекарственных средств иногда приводятся официально принятые в России химические или группировочные наименования действующих веществ. Например: меглюмина акридонатацетат (Meglumini acridonacetatas), гидразина сульфат (Hydrazini sulfas).

3. **Патентованное коммерческое (торговое) наименование** (Brand Name) — это название дает фармацевтическая фирма-разработчик данного лекарственного вещества, начиная выпуск на аптечный рынок своего оригинального препарата. Коммерческое наименование (торговая марка) охраняется патентом. Например: вольтарен (Voltaren), фраксипарин (Fraxiparine).

По истечении срока действия патентных прав это лекарство начинают производить и другие фармацевтические фирмы, давая при этом свое (другое) торговое название, или выпускают его под международным наименованием (что предпочтительнее). Такие препараты называют **воспроизведенными**, дженерическими средствами, или дженериками («generic drag»). Стоимость дженериков обычно ниже, чем оригинальных препаратов, так как затрат на разработку и клинические испытания у фирм-производителей уже не было. Например, торговых названий-синонимов у лекарственного средства метопролол (МНН) более 10: беталок (коммерческое название оригинального лекарственного препарата), вазокардин, корвитол, метозок, метокард, эгилок и др.

В учебнике приоритет в названиях лекарственных средств отдается международным непатентованным наименованиям (МНН), приведены также наиболее

известные коммерческие названия-синонимы, в том числе отечественных фармацевтических фирм.

Правила хранения лекарственных средств

Все лекарственные вещества (средства), находящиеся в аптеке, разделяются на ядовитые, сильнодействующие и прочие. Отдельные ядовитые вещества (полатыни именуются «Venena») относятся к списку препаратов группы «А». Некоторые сильнодействующие (называются «Нероіса») относятся к группе «Б». Перечень лекарственных средств, относящихся к сильнодействующим и к ядовитым, а также отдельный список лекарств, обладающих наркотическим и психотропным действием, определяются приказами МЗ РФ и постановлениями Правительства РФ. Составлены они в соответствии с федеральным законом «О наркотических и психотропных средствах» и данными Постоянного комитета по контролю наркотиков.

Все ядовитые средства списка «А» должны храниться в сейфах с обозначением на них «А» и «Venena». Надписи на штанглазах (склянках) должны быть белого цвета на черном фоне. На внутренней стороне дверцы сейфа прикрепляется список содержащихся в нем ядовитых препаратов с указанием высших разовых и суточных доз. Сильнодействующие средства списка «Б» хранятся в отдельных, запирающихся на замок шкафах с надписью «Б» и «Нероіса». На штанглазах должны быть надписи красного цвета на белом фоне. На дверцу шкафа также крепится список содержащихся в нем препаратов с указанием высших разовых и суточных доз. Это еще одно напоминание фармацевту, который подходит к сейфу или шкафу, о необходимости проверить, не превышена ли в рецепте высшая разовая доза.

В отделениях и кабинетах лечебных учреждений допускается хранение ядовитых и сильнодействующих средств по тем же правилам, только в составе готовых лекарств, причем запас не должен превышать дневной потребности в них. Число и количество таких лекарств должны точно соответствовать врачебным назначениям конкретным больным. Лекарства размещаются на разных полках в зависимости от способа применения (внутреннее, наружное, для парентерального введения). Ключи от шкафов хранятся у лиц, ответственных (отдается приказом) за хранение ядовитых и сильнодействующих препаратов (заведующий отделением, кабинетом или старшая медицинская сестра). На ночь ключи сдаются дежурному врачу. Особой ответственности и надежности требует хранение лекарственных средств, отнесенных к списку наркотических, психотропных и их прекурсоров (предшественников).

Прочие малоядовитые вещества («Varia») хранятся в обычных шкафах под замком с учетом общих правил для лекарственных препаратов и химических реактивов (реактивы для анализа и других технических нужд хранятся отдельно). При хранении лекарств учитывается не только их ядовитость, но и физико-химические свойства. Ряд препаратов требует защиты от воздействия света, другие подлежат хранению без доступа воздуха.

Огнеопасные препараты (эфир и др.) должны держаться отдельно от прочих лекарств в специально оборудованных помещениях, исключающих нагревание. Отдельно под замком хранят и этанол (этиловый спирт).

РЕЦЕПТ

Общие правила выписывания рецептов

Рецепт (лат. *recipere* — получать) — это медицинский документ, содержащий письменное обращение врача (фельдшера, акушерки, зубного врача) в аптеку об отпуске готового (выпускаемого фармпредприятиями Минмедпрома или закупаемого в порядке импорта) или изготовлении в самой аптеке лекарственного средства в определенной лекарственной форме и дозировке и отпуске его с указанием способа применения.

Исключение составляют препараты, включенные в «Перечень лекарств и изделий медицинского назначения, отпускаемых без рецепта врача».

К написанию рецепта нужно относиться с большой ответственностью: если будет допущена ошибка в рецепте, то могут быть серьезные последствия, вплоть до гибели больного. Рецепт является официальным документом и определенный срок хранится в аптеке для отчета о расходовании лекарственных средств и на случай возникновения повода для административного или судебного расследования. Рецепты на лекарства, выпускаемые фармацевтической промышленностью в готовом к употреблению виде или сделанные в аптеке по стандартным записям и не изменяемые произвольно врачом, называются *официальными прописями* (лат. *officina* — аптека). Те прописи, которые составляет врач с целью индивидуализации лечения и по составу, дозам и лекарственным формам не имеются в готовом виде, называются *магистральными прописями* (лат. *magister* — мастер, авторитет). Эта терминология будет постоянно использоваться в дальнейшем.

Правила выписывания рецептов сейчас регламентируются Приказом Минздрава РФ от 20.12.2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». Основные требования этого Приказа содержательно можно свести к следующему:

1. Назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется лечащим врачом (фельдшером, акушеркой в случае возложения на них полномочий лечащего врача), индивидуальными предпринимателями, осуществляющими медицинскую деятельность (далее — медицинские работники).

2. Медицинские работники выписывают рецепты на лекарственные препараты за своей подписью и с указанием своей должности.

Назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется медицинским работником по международному непатентованному наименованию (МНН), а при его отсутствии — группировочному наименованию. В случае отсутствия МНН и группировочного наименования лекарственный препарат назначается и выписывается по торговому наименованию.

3. Рецепт, выписанный с нарушением установленных требований, считается недействительным.

4. Сведения о назначенном и выписанном лекарственном препарате указываются в медицинской карте пациента.

Рецепт на лекарственный препарат выписывается на имя пациента, для которого предназначен лекарственный препарат.

5. Запрещается выписывать рецепты на лекарственные препараты:

а) медицинским работникам:

— при отсутствии медицинских показаний;

— на лекарственные препараты, не зарегистрированные на территории Российской Федерации;

— на лекарственные препараты, которые в соответствии с инструкцией по медицинскому применению используются только в медицинских организациях;

— на наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в список II *Перечня¹ наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ*, утвержденного постановлением Правительства РФ (далее Перечень), зарегистрированные в качестве лекарственных препаратов для лечения наркомании;

б) индивидуальным предпринимателям, осуществляющим медицинскую деятельность, — на лекарственные препараты, содержащие наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в списки II и III Перечня.

6. Рецепты на лекарственные препараты выписываются на рецептурных бланках по формам № 148-1/у-88, № 148-1/у-04 (л), № 148-1/у-06 (л) и № 107-1/у. Наркотические и психотропные лекарственные средства списка II Перечня выписываются на специальном рецептурном бланке (форма № 107/у-НП).

7. Рецептурный бланк формы № 148-1/у-88 предназначен для выписывания психотропных веществ, внесенных в список III Перечня; иных лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету; лекарственных препаратов, обладающих анаболической активностью; лекарственных препаратов, содержащих, кроме малых количеств наркотических средств или психотропных веществ и их прекурсоров (вещества и дозы указаны в пункте 5 приложения к Приказу), другие фармакологически активные вещества.

8. Рецептурные бланки форм № 148-1/у-04 (л) и 148-1/у-06 (л) предназначены для выписывания лекарственных препаратов гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов или получение лекарств со скидкой.

9. Рецептурный бланк формы № 107-1/у предназначен для выписывания лекарственных препаратов, содержащих, кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров (вещества и дозы указаны в п. 4 приложения к Приказу), другие фармакологически активные вещества; иных лекарственных препаратов, не указанных в пунктах 7 и 8 основных требований.

10. При выписывании наркотических и психотропных лекарственных препаратов списков II и III Перечня, иных лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету, доза которых превышает высший однократный прием, медицинский работник пишет дозу этого препарата прописью и ставит восклицательный знак.

Допускается использовать только предусмотренные в Приказе рецептурные сокращения, не допускающие двойного толкования.

11. Состав комбинированного лекарственного препарата, обозначение лекарственной формы и обращение медицинского работника к фармацевтическому работнику об изготовлении и отпуске лекарственного препарата выписываются на латинском языке.

12. Способ применения лекарственного препарата обозначается с указанием дозы, частоты, времени приема относительно сна (утром, на ночь) и его длитель-

¹ Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров (предшественников), подлежащих контролю в РФ, утвержден постановлением Правительства РФ от 30.06.1998 (изменения внесены постановлением Правительства в 2012 г.). Список II Перечня включает наркотические и психотропные вещества, подлежащие строгому контролю; список III — психотропные вещества, в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами.

ности, а для лекарственных препаратов, взаимодействующих с пищей, — времени их употребления относительно приема пищи (до еды, во время еды, после еды).

13. При необходимости немедленного или срочного отпуска лекарственного препарата пациенту в верхней части рецепта проставляются обозначения «*cito*» (срочно) или «*statim*» (немедленно).

14. При выписывании рецепта на лекарственный препарат индивидуально-го изготовления количество жидких фармацевтических субстанций указывается в миллилитрах, граммах или каплях, а остальных фармацевтических субстанций — в граммах.

15. Рецепты, выписанные на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88, действительны в течение 10 дней.

16. Рецепты на лекарственные препараты, выписанные на рецептурных бланках формы № 148-1/у-04 (л) и формы № 148-1/у-06 (л), действительны в течение 1 мес. со дня выписывания. Для граждан, достигших пенсионного возраста, инвалидов первой группы и детей-инвалидов — в течение 3 мес. со дня выписывания.

Для лечения хронических заболеваний указанных категорий граждан рецепты на лекарственные препараты могут выписываться на курс лечения до 3 мес.

17. Рецепты на лекарственные препараты, выписанные на рецептурных бланках формы № 107-1/у, действительны в течение 2 мес. со дня выписывания. Для пациентов с хроническими заболеваниями разрешается устанавливать срок действия в пределах до 1 года и превышать рекомендуемое количество лекарственного препарата для выписывания на один рецепт. При выписывании таких рецептов медицинский работник делает пометку «Пациенту с хроническим заболеванием», указывает срок действия рецепта и периодичность отпуска лекарственных препаратов из аптеки, заверяет это указание своей подписью и личной печатью, а также печатью медицинской организации «Для рецептов».

Далее в Приказе № 1175н МЗ РФ 2012 г. приводится ряд специальных указаний по назначению и выписыванию лекарственных препаратов пациентам, находящимся в стационарных условиях, при оказании скорой медицинской помощи, а также гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарств или приобретение лекарств со скидкой, в рамках оказания им первичной медико-санитарной помощи.

Рецептурные сокращения

При выписывании рецептов в них допускаются сокращения (табл. 1). Они касаются как лекарственных веществ, так и лекарственных форм, а также действия фармацевта (возьми, смешай, дай таких доз, обозначь и др.). Сокращения должны быть общепринятыми, однозначно понятными и не вызывать у фармацевта сомнений. Иначе больной в лучшем случае не получит вовремя нужное ему лекарство.

Таблица 1

Важнейшие рецептурные сокращения

Сокращение	Полное написание	Перевод
<i>āā</i>	ana	По, поровну
Ac., Acid.	acidum	Кислота
amp.	ampulla	Ампула
Aq. destil.	Aqua destillata	Дистиллированная вода

Продолжение табл. 1

Сокращение	Полное написание	Перевод
but.	butirum	Масло (твердое)
Caps., in caps.	capsula, in capsulis	Капсула, в капсулах
comp., cps.	compositus (-a, -um)	Сложный
cort.	cortex	Кора
D.	Da (Detur, Dentur)	Выдай (Пусть будет выдано. Пусть будут выданы)
D. S.	Da. Signa (Detur, Signetur)	Выдай. Обозначь (Пусть будет выдано. Пусть будет обозначено)
D. t. d.	Da (Dentur) tales doses	Выдай (Пусть будут выданы) такие дозы
Dec.	Decoctum	Отвар
dil.	dilutes	Разведенный
div. in p. aeq.	divide in partes aequales	Раздели на равные части
Empl.	Emplastrum	Пластырь
Emuls.	Emulum	Эмульсия
Extr.	Extractum	Экстракт, вытяжка
f.	fiat (fiant)	Пусть образуется (образуются)
fl.	flos	Цветок
fluid.	fluidum	Жидкий
fol.	folium	Лист, листья
fruct.	fructum	Фрукт
gtts.	gutta, guttas	Капля, капель (вин. п., мн. ч.)
hb.	herba	Трава
Inf.	Infusum	Настой
Lin.	Linimentum	Жидкая мазь
Liq.	Liquor	Жидкость
M.	Misce (Misceatur)	Смешай (Пусть будет смешано)
M. D. S.	Misce. Da. Signa	Смешай. Выдай. Обозначь
M. f.	Misce ut fiat	Смешай, чтобы образовалась
Mucil.	Mucilago	Слизь
N.	numero	Число
Ol.	Oleum	Масло (жидкое)
Past.	Pasta	Паста
Pulv.	Pulvis	Порошок
q. s.	quantum satis	Сколько потребуется (сколько нужно)
rad.	radix	Корень
Rp.	Recipe	Возьми
Rep.	Repete (Repetatur)	Повтори (Пусть будет повторено)
rhiz.	rhizoma	Корневище

Окончание табл. 1

Сокращение	Полное написание	Перевод
S.	Signa (Signetur)	Обозначь (Пусть будет обозначено)
sem.	semen	Семя
sicc.	siccus (-a, -um)	Сухой
simpl.	simplex	Простой
Sir.	Sirupus	Сироп
Sol.	Solutio	Раствор
Sp.	Species	Сбор
Steril.	Sterilisetur!	Простерилизуй! (Пусть будет простерилизовано!)
Supp.	Suppositurium	Суппозиторий (свеча)
(rect., vagin)	(rectale, vaginale)	(ректальный, вагинальный)
Tab.	Tabuletta (-ae)	Таблетка (таблетки)
T-ra, Tinct.	Tinctura	Настойка
Ung.	Unguentum	Мазь

Вес и мера. В аптечной практике за единицу веса (массы) принимается грамм (г), за единицу объема — миллилитр (мл).

Названия других величин определяются из названия основных единиц и соответствующих приставок: деци — десятая часть, санти — сотая часть, милли — тысячная часть.

1 грамм в рецепте обозначается 1,0.

1 дециграмм — 0,1.

1 сантиграмм — 0,01.

1 миллиграмм — 0,001.

1 микрограмм — 0,000 001.

В рецептах единицы веса обычно не указывают, все они выражаются в граммах и долях грамма. Так же и в учебнике: если единицы массы (г, мг, мкг) не оговорены специально, имеются в виду граммы (так принято), при этом количество обозначается так: 1,0; 10,0 и т. д. Если запятой и нуля после единицы массы нет, надо указывать сокращенную весовую единицу (г, мг, мкг). В деци- и сантиграммах лекарственные вещества дозируют, как доли грамма (0,1; ...; 0,01 и т. д.).

При выписывании твердых лекарственных веществ (средств) их дозируют в граммах; жидких — в миллилитрах, каплях или также в граммах. Отвешивание сыпучих веществ производится либо на простых (аптекарских) ручных весах с предельной нагрузкой 1,0; 5,0; 10,0; 20,0; 50,0 и 100,0, либо (сейчас чаще) на специальных тарирных (рецептурных) весах, в том числе с электронным указателем массы.

Для взвешивания ядовитых веществ и веществ с резким запахом должны быть отдельные весы. Все измерительные приборы аптеки, включая простейшие (ручные весы с разновесом), должны периодически проходить метрологический контроль. Без очередного сертификата пользоваться ими нельзя.

Вода и водные растворы лекарственных средств (за исключением густых жидкостей) измеряются объемным способом с помощью мерной посуды (градуированные в миллилитрах мензурки, цилиндры, колбы, пипетки, бюреточные системы и др.).

Небольшие объемы жидкости отмериваются каплями с помощью стандартного каплемера. Некоторые растворители лекарственных веществ (жидкие масла, спирт) измеряются весовым способом.

Формы рецептурных бланков и особенности их использования

Для выписывания рецептов на наркотические средства и некоторые психотропные вещества предусмотрены специальные бланки, изготовленные на бумаге розового цвета с водяными знаками и имеющие серийный номер.

Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество

Министерство здравоохранения Российской Федерации Наименование (штамп) медицинской организации 	Код формы по ОКУД Медицинская документация Форма № 107/у-НП, утвержденная приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации
Серия №	
РЕЦЕПТ « » _____ 20__ г. (дата выписки рецепта) (взрослый, детский — нужное подчеркнуть)	
Ф. И. О. пациента _____ Возраст _____ Серия и номер полиса обязательного медицинского страхования _____ Номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка) _____	
Ф. И. О. врача (фельдшера, акушерки) _____ Rp:	
Подпись и личная печать врача (подпись фельдшера, акушерки) _____ М. П.	
Ф. И. О. и подпись руководителя (заместителя руководителя или руководителя структурного подразделения) медицинской организации _____ М. П.	
Отметка аптечной организации об отпуске _____ М. П.	
Ф. И. О. и подпись работника аптечной организации _____	
Срок действия рецепта 5 дней	

**Правила оформления формы № 107/у-НП
«Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство
или психотропное вещество»**

На рецептурном бланке проставляется штамп медицинской организации с указанием ее наименования, адреса и телефона и даты выписки рецепта на наркотический (психотропный) лекарственный препарат.

Бланк заполняется лично врачом разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой. Исправления при заполнении рецептурного бланка не допускаются.

В строках «Ф. И. О. пациента» и «Возраст» указывается полностью фамилия, имя, отчество пациента, его возраст (количество полных лет).

В следующих строках указываются номер полиса обязательного медицинского страхования пациента и номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка).

В строке «Ф. И. О. врача (фельдшера, акушерки)» указывается полностью фамилия, имя, отчество врача (фельдшера, акушерки), выписавшего рецепт.

В строке «Rp.:» на латинском языке указывается наименование наркотического (психотропного) препарата (МНН или группировочное, либо в случае их отсутствия — торговое), его дозировка, количество и способ приема.

На одном рецептурном бланке выписывается одно наименование наркотического (психотропного) лекарственного препарата.

Количество выписываемого на рецептурном бланке препарата указывается прописью.

Способ приема лекарственного препарата указывается на русском языке или русском и государственном языках республик, входящих в состав Российской Федерации.

При указании способа приема запрещается ограничиваться общими указаниями, такими как «Внутреннее», «Известно».

Рецепт заверяется подписью и личной печатью врача либо фельдшера (акушерки), подписью руководителя (заместителя руководителя или руководителя структурного подразделения) медицинской организации, выдавшей рецепт на наркотический (психотропный) лекарственный препарат (с указанием его фамилии, имени, отчества), а также круглой печатью медицинской организации.

В строке «Отметка аптечной организации» ставится отметка аптечной организации об отпуске наркотического (психотропного) лекарственного препарата (с указанием наименования, количества отпущенного препарата и даты его отпуска). Отметка заверяется подписью работника аптечной организации, отпустившего препарат (с указанием фамилии, имени, отчества), а также круглой печатью аптечной организации.

Рецептурный бланк № 107/у-НП выпускается на бумаге розового цвета и является защищенной полиграфической продукцией (с водяными знаками). В Приказе прописан порядок распределения, учета и хранения таких бланков.

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК (форма № 148-1/у-88)

Министерство здравоохранения Российской Федерации Наименование (штамп) медицинской организации 	Код формы по ОКУД 3108805 Медицинская документация Форма № 148-1/у-88. Утверждена Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н
Серия №	
РЕЦЕПТ «__» _____ 20__ г. (дата выписки рецепта)	
(взрослый, детский — нужное подчеркнуть)	
Ф. И. О. пациента _____ (полностью)	
Возраст _____ Адрес или № медицинской карты амбулаторного пациента (истории развития ребенка) _____	
Ф. И. О. лечащего врача _____ (полностью)	
Руб. Коп. Rp.:	
Подпись и личная печать лечащего врача	М. П.
Рецепт действителен в течение 15 дней	

Правила оформления формы № 148-1/у-88
«Рецептурный бланк»

Форма № 148-1/у-88 имеет серию и номер.

На рецептурном бланке в левом верхнем углу проставляется штамп медицинской организации с указанием ее наименования, адреса и телефона. На рецептурных бланках, оформляемых индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на медицинскую деятельность, должен быть указан адрес врача, номер, дата и срок действия лицензии, наименование органа государственной власти, выдавшего лицензию.

Рецептурный бланк заполняется врачом разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой.

На бланке врачом (фельдшером) проставляется дата выписки рецепта и делается отметка, взрослый или детский рецепт (нужное подчеркнуть).

В строках «Ф. И. О. пациента» и «Возраст» указываются полностью фамилия, имя, отчество пациента, его возраст (количество полных лет).

В строке «Адрес или номер медицинской карты амбулаторного больного» указывается адрес места жительства больного или номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка).

В строке «Ф. И. О. врача» указывается полностью фамилия, имя, отчество врача, медицинского работника, имеющего право назначения и выписывания лекарственных препаратов.

В строке «Rp.:

Рецепт подписывается медицинским работником и заверяется его личной печатью. Дополнительно рецепт заверяется печатью медицинской организации «Для рецептов».

Допускается оформление рецептурных бланков с использованием компьютерных технологий, за исключением графы «Rp.:

На одном бланке разрешается выписывать только одно наименование лекарственного препарата. Исправления в рецепте не допускаются.

На оборотной стороне рецептурного бланка печатается таблица, содержащая подписи и фамилии провизоров (фармацевтов), которые осуществляли приготовление, проверку, отпуск лекарственного препарата.

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК (форма № 107-1/у*)

Министерство здравоохранения Российской Федерации	Код формы по ОКУД Код учреждения по ОКПО Медицинская документация Форма № 107-1/у Утверждена Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н
Наименование (штамп) медицинской организации	
РЕЦЕПТ* (взрослый, детский — нужное подчеркнуть) «__» _____ 20__ г.	
Ф. И. О. пациента _____ Возраст _____ Ф. И. О. лечащего врача _____ руб. коп. Rp: _____ _____ _____ руб. коп. Rp: _____ _____ _____ руб. коп. Rp: _____ _____ _____ Подпись и личная печать лечащего врача _____	
М. П.	
Рецепт действителен в течение 2 мес., 1 года (_____) указать количество месяцев	

*Для рецептурных бланков, изготавливаемых и полностью заполняемых с использованием компьютерных технологий, вводятся дополнительные реквизиты (номер и (или) серия) и место для нанесения штрих-кода.

Это наиболее распространенная форма рецептурных бланков, особенно в практике фельдшеров, фельдшеров-акушеров, в том числе практикующих в частном порядке. На таком бланке можно выписывать до трех лекарственных препаратов амбулаторному больному с острыми и хроническими заболеваниями.

Рецептурные бланки формы № 107-1/у должны иметь штамп медицинской организации с указанием ее наименования, адреса и телефона; рецепты заверяются подписью и личной печатью врача (фельдшера). На бланках, оформляемых индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на медицинскую деятельность, должен быть указан адрес врача, номер, дата и срок действия лицензии, наименование органа государственной власти, выдавшего лицензию.

Правила оформления рецептурного бланка № 107-1/у полностью совпадают с изложенными к рецептурному бланку формы № 148-1/у-88.

На рецептурном бланке выписываются все лекарственные препараты, за исключением указанных в инструкциях к рецептурным бланкам формы № 107/у-НП «Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество» и формы № 148-1/у-88. Исправления в рецепте не допускаются. Срок действия рецепта (в течение 2 мес., 1 года) указывается путем зачеркивания.

При выписывании рецептов на комбинированный лекарственный препарат индивидуального изготовления (магистральная пропись) принято на первое место ставить наиболее ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества, затем все остальные. Названия фармацевтических субстанций (лекарственных и вспомогательных веществ) указываются на латинском языке. Рекомендуется также пользоваться приведенными выше стандартными сокращениями. Это, по крайней мере, избавляет от риска ошибок при полном написании на латыни терминов разного рода, падежа и числа.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

В недалеком прошлом большинство лекарственных форм заказывалось и изготовлялось в аптеках (капсулы, пилюли, свечи, эмульсии, растворы и др.). В результате развития фармацевтической промышленности возможности изготовления качественных и разнообразных лекарственных форм, ассортимент выпускаемых в них лекарственных веществ резко расширились. Это в значительной мере разгрузило аптеки от рутинной работы. Улучшилась упаковка лекарств, позволяющая защитить препарат от воздействия влаги и воздуха, микробного загрязнения и т. п. Подавляющее число лекарств, особенно новых, сегодня изготавливаются заводским путем, и аптеки лишь отпускают их по рецептам, а те из них, что разрешены к безрецептурной продаже, — непосредственно потребителю. Значительно возросло и количество новых лекарственных форм, облегчающих способы применения и режим фармакотерапии (аэрозоли в баллончиках, спансулы, многослойные таблетки, таблетки и капсулы с кислотостойким покрытием, пленки, трансдермальные терапевтические системы и др.). Все чаще лекарственные средства (порошки, гранулы, гели) выпускаются в специальных пакетиках (саше), расфасованных в заводских условиях, что гарантирует точность дозировки и высокое качество препаратов.

Во всем этом есть бесспорные положительные стороны, но есть и негативные (любой прогресс несет в себе не только плюсы). Негатив состоит в том, что врач (фельдшер) вынужденно подстраивается к тем стандартным дозировкам, в которых завод выпускает лекарство, к рекомендованным в инструкциях режимам лечения. Такие дозы приемлемы для многих «усредненных» больных, но далеко не для всех. Невольно страдает и основной принцип индивидуализации лечения в соответствии со стадией, фазой, динамикой и проявлениями болезни, сочетаниями основного страдания с сопутствующими заболеваниями и т. п.

Нередко фирмы (к сожалению, далеко не всегда) пытаются выйти из положения, предлагая лекарство в меньшей (*mite*) и большей (*forte*) дозе, делают на таблетках насечки для разламывания на две или четыре относительно равные части.

Таким образом, несмотря на все нововведения, аптеки сохраняют у думающих врачей и фельдшеров возможность индивидуализировать лечение, но в пределах того ассортимента лекарственных веществ, который имеется в виде порошка, а не только готовых заводских лекарственных форм.

Твердые лекарственные формы

К твердым лекарственным формам относят порошки, гранулы, таблетки, драже, капсулы, пленки, пилюли.

ПОРОШКИ

(им. п., ед. ч. — *Pulvis*; род. п., ед. ч. — *Pulveris*;

им. п., мн. ч. — *Pulveres*)

Согласно ГФ Х, п о р о ш к и — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести. Вместе с тем это основная форма, которую аптека из доступного ей лекарственного вещества или нескольких веществ может готовить в индивидуальных дозах и самых разнообразных комбинациях. Порошки могут готовиться из минеральных, органических веществ и растительного сырья. Не следует выписывать в порошках сильно

гигроскопические вещества (кальция хлорид, натрия бромид, калия ацетат и др.), а также разжижающиеся при смешивании.

По степени измельченности различают мельчайшие (*pulveres subtilissimi* — это указывают в рецепте), мелкие и крупные порошки. Порошки готовят и отпускают неразделенными (общей массой) или разделенными на отдельные дозы. Порошки, состоящие из одного лекарственного вещества, именуют простыми, из нескольких компонентов — сложными. При выписывании порошков слово «порошок» в начале рецепта традиционно не пишут, за исключением порошков из растительного сырья.

Порошки неразделенные предназначены в основном для наружного применения в качестве противомикробных и адсорбирующих присыпок при поверхностных гнойных поражениях кожи, мокнущих процессах. Выписываются общим весом от 5,0 до 100,0, дозируются согласно сигнатуре самим больным. Применяются в практике довольно редко.

Пример рецепта:

Rp.: Sulfanilamidi subtilissimi 50,0

D. S. Присыпать рану 2 раза в день (утром и вечером)
после промывания раствором марганцовки и обсыхания.
На 20 присыпок равными долями.

В случаях, если количество лекарственного вещества (или нескольких лекарственных веществ) составляет менее 100 % от общей массы порошка, в качестве нейтральных наполнителей могут использоваться тальк (*Talcum*), крахмал (*Amylum*), белая глина (*Bolus alba*), ликоподий (*Licopodium*). Например, 50,0 порошка, содержащего 10 % бензокаина и 40 % цинка оксида, выписывается так:

Rp.: Benzocaini 5,0

Zinci oxydi 20,0

Talci 25,0

M. f. pulv.

D. S. Присыпать мокнущие участки кожи после их просушивания
2—3 раза в день, обязательно на ночь. На 10 присыпок.

Порошки разделенные предназначены для внутреннего, реже для наружного применения — каждый порошок на один прием внутрь, разовое наружное применение. Могут быть простыми и сложными. Вес одного порошка для приема внутрь не должен быть меньше 0,1 (оптимальный вес — 0,2—0,3), что позволяет избежать большой погрешности при разделении общей массы порошка на дозы. В них могут выписываться и сильнодействующие, и ядовитые медикаменты. Если вес одного или нескольких лекарственных веществ менее 0,1, то для формирования порошка приемлемого веса добавляют индифферентный наполнитель — сахар (*Sacharum*). При выписывании магистральных разделенных порошков указывают их компоненты и нужное число порошков. Некоторые разделенные порошки отпускаются в вощаной бумаге (*charta cerata*).

Примеры рецептов:

Rp.: Ferrosi sulfatis 0,75

D. t. d. N. 20

S. Внутрь по 1 порошку 3 раза в день после еды.

Rp.: Paracetamoli

Ac. acetylsalicylici aa 0,25

Coffeini 0,1

M. f. pulv.

D. t. d. N. 10

S. Внутрь по 1 порошку при головной боли.

Rp.: Ac. folici 0,001

Sachari 0,2

M. f. pulv.

D. t. d. N. 30 in charta cerata

S. Внутрь по 1 порошку 2 раза в день после еды.

Порошки, разделенные на дозы на фармпредприятиях, выпускаются в специальных герметически упакованных пакетиках — саше. Такие готовые (официальные) порошки могут применяться внутрь или наружно, при этом в рецепте даются подробные указания о способе их применения. Вспомогательные вещества и наполнители в рецепте не указываются, в том числе при массе лекарственного вещества, находящегося в пакетике, менее 0,1.

Примеры рецептов:

Rp.: Diosmectite 3,0

D. t. d. N. 27

S. Внутрь по 3 порошка в виде взвеси в воде 3 раза в день. Перед употреблением содержимое каждого пакетика высыпать в $\frac{1}{2}$ стакана воды, равномерно размешать. Курс лечения 3 дня.

Rp.: Azithromycin 0,05

D. t. d. N. 6

S. Внутрь содержимое 1 пакетика в виде взвеси в $\frac{1}{4}$ стакана воды 2 раза в первый день, затем по 1 порошку 1 раз в сутки. Курс лечения 5 дней.

ГРАНУЛЫ

(им. п., ед. ч. — *Granulum*; им. п., мн. ч. — *Granula*;

род. п., мн. ч. — *Granulorum*)

Г р а н у л ы — твердая недозированная или дозированная лекарственная форма для внутреннего применения. Порошкообразная крупнозернистая лекарственная форма заводского изготовления. Состоит из однородных частиц (крупинок) размером от 0,2 до 3 мм. Состав обычно сложный. В качестве вспомогательных веществ используют сахар, глюкозу, крахмал, тальк, лимонную или виннокаменную (тартрат) кислоты, натрия гидрокарбонат и др. Отпускается (выписывается) общим количеством в заводской упаковке либо в пакетиках в дозированном виде.

Дозирование из общей массы гранул в соответствии с сигнатурой осуществляет сам больной чайными или прилагаемыми мерными ложками. В пакетиках содержится разовая доза гранулированного лекарственного вещества. Перед приемом гранулы растворяют (или готовят суспензию) в $\frac{1}{2}$ –1 стакане воды или запивают водой. Некоторые гранулы образуют в воде газированные растворы, приятные для приема. Количество лекарств, выпускаемых в форме гранул, расфасованных в пакетики, прогрессивно растет.

Примеры рецептов:

Rp.: Granulorum Aminosalicylic acid 100,0

D. S. По 1 чайной ложке гранул 3 раза в день через час после еды. Запить молоком.

Rp.: Granulorum Ketoprofen 0,08

D. t. d. N. 20

S. Внутрь содержимое 1 пакетика в $\frac{1}{2}$ стакана воды 2 раза в день.

ТАБЛЕТКИ

(им. п., ед. ч. — *Tabletta*; вин. п., ед. ч. — *Tablettam*;

тв. п., ед. ч. — *in tabulettis*; им. п., мн. ч. — *Tablettae*;

вин. п., мн. ч. — *Tablettas*)

Т а б л е т к и — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием медикаментов при помощи специальных таблетирующих машин только на фармзаводах. Аптека лишь отпускает их, как правило, в заводской упаковке с вложенной инструкцией к применению. Они имеют вид пластинок круглой, двояковыпуклой или овальной формы. Таблетки являются очень удобной лекарственной формой: они долго сохраняются, маскируют неприятный вкус и запах лекарственного вещества, портативны. Для изготовления таблеток, кроме действующего вещества (веществ) на основе конкретной технологии (она может меняться в зависимости от свойств этих веществ), в таблеточную массу включают склеивающие, индифферентные и разрыхляющие компоненты. Поэтому вес таблеток всегда выше веса лекарственного вещества. Состав вспомогательных компонентов в таблетках врачу (фельдшеру) не известен и в рецепте не указывается, дозировки действующих веществ строго фиксированы и произвольно меняться не могут. Нанесенные на некоторые таблетки насечки помогают более точно разломать их на две или четыре доли. С помощью пищевых красителей таблетки (чаще дражированные) иногда подкрашивают в неяркие цвета (розовый, зеленый, голубой, желтый, серый).

Различают таблетки: не покрытые оболочкой, покрытые оболочкой, желудочно-резистентные, многослойные, с модифицированным высвобождением, шипучие (*Ursa*), для использования в полости рта.

Для предохранения от воздействия воздуха и влаги таблетки могут покрываться оболочкой из декстрана, сахара, какао, крахмала, возможно с добавлением поверхностно-активных веществ, пищевых лаков и т. п. (дражироваться). Эти оболочки с помощью специальной технологии накладываются на подготовленные таблетки. Плотное покрытие, составляющее менее 10 % от массы таблетки, часто называют пленочным («фильм»-таблетки). Если необходимо, чтобы лекарственное вещество не подвергалось воздействию соляной кислоты желудочного сока или освобождалось только в кишечнике, таблетки покрывают специальной кислотоустойчивой оболочкой (желудочно-резистентные или кишечнорастворимые таблетки).

Разработаны многослойные таблетки (2—4 слоя), в которых каждый из слоев может содержать одно и то же или разные лекарственные вещества. Такие таблетки распадаются последовательно в течение 12—48 ч, обеспечивая равномерное поступление лекарственного вещества (или веществ) в кровь на протяжении всего срока. Больной принимает суточную дозу в один-два приема (обычно утром или утром и вечером) и застрахован от случайных пропусков приема. Такие таблетки особенно удобны для лечения хронических заболеваний и позволяют сгладить колебания концентрации препарата в крови.

Таблетки с модифицированным высвобождением включают вспомогательные, полученные по особой технологии, вещества, которые позволяют программировать скорость или место высвобождения лекарственного вещества.

Шипучие таблетки содержат кислотные вещества и карбонаты или гидрокарбонаты, которые быстро взаимодействуют в воде с выделением двуокси углерода (CO_2). Они предназначены для растворения лекарственного средства в воде непосредственно перед приемом. «Растворить» перед приемом внутрь в небольшом количестве (около 20 мл) воды с получением суспензии рекомендуется и так называемые диспергируемые таблетки.

Для использования в полости рта делают по специальной технологии таблетки, не покрытые оболочкой, высвобождающие лекарственные вещества в полости рта для обеспечения местного или резорбтивного действия (таблетки защечные, сублингвальные, глоссетты).

В последние годы разработаны таблетки *retard* (*retard*) с пролонгированным (продленным) или периодическим высвобождением лекарственного вещества. Они представляют собой спрессованные в виде таблетки, покрытые биополимерной матрицей микрогранулы с лекарственным веществом. После приема внутрь они постепенно растворяются, высвобождая лекарственное вещество в течение 12–24 ч и более. Таблетки *rapid retard* (*rapid retard*) содержат смесь микрогранул с быстрым и пролонгированным высвобождением лекарственного вещества.

Таблетки, не покрытые и покрытые оболочкой, с модифицированным, быстрым и пролонгированным высвобождением лекарственного вещества сегодня — основная лекарственная форма для внутреннего (перорального, энтерального) приема лекарственных средств. Для дополнительной защиты и продления срока годности их часто помещают в конвалюты из фольги и пластика или в ластированную бумагу по 6–10 и более штук.

Большинство таблеток, содержащих в своем составе несколько лекарственных веществ, имеют коммерческое (запатентованное фирмой) название. Выписываются таблетки в сокращенном виде.

Примеры рецептов:

Rp.: Tab. Propranolol 0,01 N. 20

D. S. Внутрь по 1 таблетке 3 раза в день.

Rp.: Tab. Spasmalgon N. 20

D. S. Внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.

ДРАЖЕ

(фр., им. п. и вин. п., ед. ч. — *Dragee*;

им. п. и вин. п., мн. ч. — *Dragees*)

Д р а ж е — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарную крупку (гранулы). Драже изготавливаются только на заводах в специальных машинах. В качестве вспомогательных веществ используют сахар, какао, крахмал, пищевые лаки и красители. Лекарственные вещества хорошо защищены от внешних воздействий, поэтому в форме драже предпочитают выпускать витамины, ферментные препараты. ГФ X предусматривает тест на распадаемость и количественный контроль содержания действующих веществ. Масса драже не должна превышать 1,0; для приема внутрь детьми требуются малые размеры драже.

Как и некоторые таблетки, многокомпонентные препараты (поливитамины, полиферментные и др.) в форме драже имеют коммерческое название. В таких случаях пропись упрощается — в рецепте нет необходимости указывать все составляющие и их дозы.

Примеры рецептов:

Rp.: Dragees Mebhydrolin 0,05 N. 20

D. S. Внутрь по 1 драже 2 раза в день после еды.

Rp.: Dragees Festal N. 50

D. S. Внутрь по 2 драже 3 раза в день во время
или сразу после еды.

КАПСУЛЫ

(им. п., ед. ч. — *Capsula*; вин. п., ед. ч. — *Capsulam*;
им. п., мн. ч. — *Capsulae*; вин. п., мн. ч. — *Capsulas*)

Капсулы — дозированная твердая лекарственная форма, состоящая из оболочки, содержащей одно или несколько лекарственных веществ с добавлением или без добавления вспомогательных веществ. В узком смысле фармацевты под капсулой понимают желатиновую или полимерную оболочку для порошкообразных, пастообразных или жидких веществ. Еще недавно желатиновые капсулы (*caps. gelatinosae*) могли по требованию врача заполняться нужным медикаментом в аптеке. Сейчас капсулированные препараты производятся только на фармацевтических заводах.

Различают капсулы: твердые, мягкие, микрокапсулы, желудочно-резистентные, пеллеты, спансулы.

Твердые капсулы цилиндрической формы с полусферическими концами состоят из двух частей, которые входят одна в другую, не образуя зазоров, вмещают от 0,1 до 0,5 вещества.

Мягкие капсулы цельные, различной формы (шарообразной, яйцевидной, продолговатой), вмещают от 0,1 до 1,5 вещества.

Микрокапсулы (размером от 1 мкм до 2 мм) имеют шарообразную или неправильную форму, тонкую оболочку из полимерного покрытия, содержат твердые или жидкие лекарственные вещества.

Желудочно-резистентные капсулы обеспечивают высвобождение лекарственных веществ в кишечнике. Кислотоустойчивость и устойчивость к ферментам желудочного сока предусматриваются заводской технологией.

Пеллеты — покрытые оболочкой твердые частицы шарообразной формы, содержащие одно или несколько лекарственных веществ, имеющие размеры от 2000 до 5000 мкм.

Спансулы — относительно новая твердая дозированная лекарственная форма заводского изготовления. Рассматривается как усовершенствованный вариант многослойных таблеток, позволяющих осуществить регулируемое высвобождение лекарственных веществ в разных отделах пищеварительного тракта и через необходимые интервалы времени. По существу являются разновидностью капсул, которые заполняют не порошком или масляным раствором, а микрокапсулами, пеллетами или пластинками из особых полимеров и природных материалов. Они имеют разную скорость растворения при разном pH среды. Благодаря этому лекарство отдается и поступает в кровь равномерно в течение заданного времени (обычно 12–48 ч). Обеспечивается относительная стабильность концентрации

препаратов в крови без пиков и провалов. Курсовые дозы препаратов и вместе с ними частоту и выраженность побочных эффектов можно уменьшить. Спансулы могут включать как одно вещество, так и несколько; содержащиеся в них микро-частицы часто окрашивают в разные цвета пищевыми красителями.

Несмотря на очевидные преимущества этой формы, в виде спансул пока выпускают лишь немногие лекарства.

Капсулирование в любом варианте позволяет скрыть неприятный вкус или запахи лекарственных веществ, снять или резко уменьшить изъязвляющее действие лекарства на слизистую желудка.

Как и некоторые таблетки или драже, капсулы с многокомпонентным составом имеют коммерческое название, которым пользуются при их выписывании.

Примеры рецептов:

Rp.: Caps. Nitroglycerin 0,0005 N. 40

D. S. Под язык по 1 капсуле при приступе
стенокардии (капсулу раздавить зубами).

Rp.: Caps. Essliver forte N. 60

D. S. Внутрь по 2 капсулы 3 раза в день через час после еды.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПЛЕНКИ

(им. п., мн. ч. — *Membranulae*; вин. п., мн. ч. — *Membranulas*)

Лекарственные пленки представляют собой твердые тонкие пластинки, состоящие из водорастворимого полимера с включенными в него лекарственными веществами, постепенно растворяются после наложения. Производятся только фармпромышленностью. Смысл этой лекарственной формы в создании депо-препаратов, которые длительно и равномерно растворяются вместе с лекарственным веществом в омываемой пленку среде и оказывают действие либо в месте аппликации, либо резорбтивным путем. В зависимости от характера пленок продолжительность лечебного эффекта достигает 12–24 ч.

Наиболее известны *глазные пленки* (*Membranulae ophthalmicae*) овальной формы длиной до 9 мм. Они используются в офтальмологии строго по врачебным назначениям и могут включать дозированные количества разных лекарственных веществ (пилокарпин, таурин и др.). По сравнению с глазными каплями это весьма удобная лекарственная форма, обеспечивающая поддержание терапевтической концентрации в течение 24 ч и более. При использовании каплями (конъюнктивальный мешок вмещает не более двух капель, остальное просто проливается) концентрация лекарственного вещества сначала пиковая, но быстро и с неизвестной скоростью оно вымывается слезной жидкостью. Остается лишь то количество, которое всосалось в ткани глаза. Если же на конъюнктиву века накладывается глазная пленка, поступление лекарственного вещества начинается сразу после смачивания пленки слезной жидкостью и продолжается равномерно, пока пленка полностью не рассосется. Глазные пленки не должны оказывать раздражающего действия и нарушать зрение.

Выпускаемые промышленностью глазные пленки стерильны и помещены в герметичный контейнер. Концентрации действующих веществ стандартны и в рецептах не указываются.

Из единичных видов пленок, рассчитанных на системное резорбтивное действие лекарственного вещества, следует назвать рассасывающиеся полимерные буккальные пленки, содержащие нитроглицерин (коммерческое название препа-

рата — тринитролонг). Пленки могут быть разного цвета, в зависимости от содержания вещества — 0,001 и 0,002. Их применяют путем наклеивания на верхнюю десну со стороны щеки.

В последнее время лекарственные пленки нашли применение в стоматологической практике для лечения очаговых поражений. Разработаны желатиновые пленки, предназначенные для аппликации на слизистые оболочки влагалища, прямой кишки, наружного слухового прохода, а также для нанесения на пораженную поверхность кожи. Плотный контакт лекарственной формы с тканью обеспечивает направленную доставку лекарственного вещества в зону поражения и позволяет достичь лечебного эффекта небольшими дозами. Высокая вязкость желатина способствует длительному высвобождению лекарственного вещества. Положительную роль играют гемостатические и репаративные свойства желатина.

При выписывании пленок в рецепте указывают название лекарственного вещества (дозу или размер при необходимости) и количество пленок. Выпускаются пленки многокомпонентного состава, имеющие коммерческие названия.

Примеры рецептов:

Rp.: Membranulas ophthalmicas cum Taurine N. 30

D. S. Закладывать за нижнее веко 1—2 раза в сутки.

Rp.: Membranulas cum Nitroglicerine 0,002 N. 50

D. S. Пленку наклеивать на верхнюю десну, снаружи прижать щеку до фиксации пленки. Применять 2—3 раза в сутки с интервалами 4—6 часов.

Rp.: Membranulas Collagenic 4,5 × 5,5 cm N. 10

D. S. Пленку погрузить в 0,25 % раствор прокаина, затем наложить на пораженный участок кожи после его обработки.

ПИЛЮЛИ (PILULAE)

П и л ю л и — устаревшая лекарственная форма, которую прописывают очень редко и еще реже соглашаются сделать. Изготавливают в аптеках на специальных и довольно примитивных пилюльных машинках (досках) путем раскатывания, затем разрезания пластичной пилюльной массы из смеси в нужных количествах порошка и густого экстракта из корня солодки или одуванчика. Состав массы — на усмотрение фармацевта (в рецепте — *Massa pilularum*); в нее вносят и лекарственное вещество, которое при формировании пилюль распределяется относительно равномерно. Количество массы на общее число пилюль подбирают так, чтобы получились шарики весом 0,1—0,5. Пилюли предназначались для длительного лечения больных с хронической патологией и выписывались в количествах, кратных 25 или 30 (по числу канавок на пилюльном ноже). Пожалуй, единственное достоинство пилюль — возможность назначить (по магистральной прописи) любую индивидуально требуемую дозу лекарственного вещества. В пилюлях выписывались ядовитые медикаменты группы «А» (нитрат стрихнина, препараты мышьяка и пр.). Сейчас и сами пилюли, и эти средства или вообще не применяют, или применяют крайне редко в основном в практике гомеопатии.

Жидкие лекарственные формы

Жидких лекарственных форм достаточно много, и они занимают важное место в работе аптек: растворы, суспензии, эмульсии, слизи, микстуры, настои и отвары, настойки, жидкие экстракты, сиропы, биологические препараты. Некото-

рые формы изготавливают не только в аптеке, но и заводским способом. Прежде всего это относится к стерильным препаратам для парентерального применения (в ампулах, флаконах, полиэтиленовых бутылках), а также к аэрозолям, настоякам, жидким экстрактам, биологическим препаратам.

РАСТВОРЫ

(им. п., ед. ч. — *Solutio*; род. п., ед. ч. — *Solutionis*)

Растворы — жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения твердого вещества или жидкости в подходящем растворителе — дистиллированной воде (чаще всего), спирто-водном растворе разной крепости (40, 70, 90 %), в жидких растительных маслах, глицерине. Растворы всегда должны быть истинными (молекулярными), не выпадать в осадок, не включать взвеси. По показаниям растворы применяют наружно, внутрь или парентерально.

Растворы для наружного применения. Предназначены для промывания ран, поражений кожи, лечебных клизм, спринцеваний, примочек, полосканий, закапывания (инстилляций) в ухо, конъюнктивальный мешок, в нос и т. п. Такие растворы могут изготавливать в аптеках, но чаще на фармпредприятиях.

Водные растворы выписывают без указания растворителя, начиная рецепт со слова «раствор», затем следует название лекарственного вещества с указанием нужной концентрации и количества раствора. Концентрация раствора выражается в процентах.

Примеры рецептов:

Rp.: Sol. Collargoli 2 % — 200 ml

D. S. Для спринцеваний ($1\frac{1}{2}$ стакана раствора перед употреблением развести кипяченой водой вдвое).

Rp.: Sol. Nitrofuruli 0,02 % — 500 ml

D. S. Для промывания раны.

При выписывании растворов, предназначенных для инстилляций (закапывания) в естественные отверстия и полости (полость носа, ушной проход, в конъюнктивальный мешок), они именуются каплями. По требованию врача растворы для наружного применения могут делаться не только на воде, но и на спирту, маслах, глицерине. Если необходимые сведения об изготовлении данного лекарства имеются в аптеке, пропись может быть сокращенной; в случае использования нестандартных растворителей пропись должна быть развернутой (магистральной). Указываются растворитель, концентрация раствора в процентах (%) и его количество в миллилитрах: 10—30 мл, если раствор наносится с помощью капельницы (пипетки), и 30—100 мл, когда он применяется для смазываний, «прижиганий», растираний. Фармпромышленность выпускает стандартные растворы в виде готовых стерильных глазных капель в тубик-капельницах или флаконах.

Примеры рецептов:

Rp.: Sol. Boric acid spirituosaе 3 % — 40 ml

D. S. Смазывать гнойнички на коже.

Rp.: Viridis nitentis 0,3

Ethanoli 70 % — 10 ml

Aq. destill. ad 30 ml

M. D. S. Смазывать края век.

Rp.: Sol. Sulfacetamide 30 % — 10 ml

D. S. Глазные капли. По 2 капли 3 раза в день
в оба глаза за нижнее веко.

Rp.: Sol. Levomenthol oleosae 1 % — 10 ml

D. S. По 2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день.

Rp.: Sol. Tannini glycerinosae 2 % — 50 ml

D. S. Смазывать десны 2 раза в день.

Растворы для внутреннего применения. Чтобы выписать раствор для приема через рот (*per os*), необходимо знать разовую дозу лекарственного вещества, объем однократного приема и общее количество приемов. Расчет концентрации зависит от способа дозирования раствора. Обычно его назначают столовыми, десертными или чайными ложками, усредненный объем которых соответственно принимают за 15, 8 и 5 мл. Реже раствор дозируют каплями (в 1 мл содержится 20 капель водного раствора), перед приемом его разводят в $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана (или в мензурке) воды. В любом случае разовая доза должна содержаться в рекомендованном для приема объеме. Выписывают растворы сокращенным способом.

Примеры рецептов:

1) Выписать 200 мл раствора натрия салицилата. Доза натрия салицилата на 1 прием (разовая доза) 0,75.

Назначить внутрь по 1 столовой ложке 4 раза в день после еды.

Расчет: разовая доза 0,75 должна содержаться в 1 столовой ложке, т. е. в 15 мл раствора. Следовательно, в 100 мл раствора будет содержаться 5,0 вещества, что соответствует 5 % концентрации. [*Pro centum* (лат.) — на сто, процент (%) — это количество вещества в граммах, содержащееся в 100 мл раствора.]

Rp.: Sol. Natrii salicylatis 5 % — 200 ml

D. S. Внутрь по 1 столовой ложке 4 раза в день после еды.

2) Выписать 10 мл раствора атропина (разовая доза 0,5 мг).

Назначить внутрь по 10 капель 2 раза в день в $\frac{1}{2}$ стакана воды.

Расчет: разовая доза 0,0005 (0,5 мг) должна содержаться в 10 каплях раствора, т. е. в 0,5 мл. В 100 мл — 0,1 вещества (0,1 % раствор).

Rp.: Sol. Atropini 0,1 % — 10 ml

D. S. Внутрь по 10 капель 2 раза в день в $\frac{1}{2}$ стакана воды до еды.

Растворы для ректального введения (клизмы). Лекарственный раствор вводят в прямую кишку (*per rectum*) для воздействия на ее слизистую оболочку при язвенном колите и в других случаях либо в расчете на всасывание лекарственного вещества и резорбтивный эффект, если этот путь введения оказывается предпочтительным (рвота, бессознательное состояние, спазм жевательных мышц, часто — маленьким детям). Объемы лекарственных клизм для взрослых составляют 50—100 мл, для детей — 15—30 мл. Дозу, естественно, рассчитывают на весь объем клизмы. Прописывание растворов для клизм такое же, как и для перорального приема. Если препарат обладает раздражающим действием, в состав клизмы вводят обволакивающее вещество (чаще крахмальную слизь — *Mucilago Amyli*), и тогда рецепт выписывают развернутым способом.

Пример рецепта:

Rp.: Aminophyllini 0,3
Mucil. Amyli
Aq. destill. āā ad 50 ml
M. D. S. На 1 клизму.

Растворы для парентерального введения. Различают *инъекции* — введение малого объема (до 100 мл) раствора и *инфузии* — введение большого объема (100—1000 мл и более).

Обязательными требованиями к таким растворам являются: химическая чистота, физическая однородность (истинный характер раствора), отсутствие мути и осадка, прозрачность, стерильность и апиrogenность (отсутствие лихорадочной реакции на введение). Растворителем для них служит вода, иногда нейтральное растительное (например, персиковое) масло. Масляные растворы вводят только подкожно (редко — внутримышечно). Технология приготовления растворов, требования и способы контроля приведены в ГФ X. Для растворов, вводимых под кожу, в мышцу (в значительных объемах) или в вену, необходима также изотоничность (изотоничность), так как инъекции гипертонических или сильно гипотонических растворов в ткани сопровождаются некрозом, а в вену — гемолизом (разрушением эритроцитов).

Для приготовления стерильных растворов в аптеке необходимо специальное оборудование и подготовленный персонал. Такие растворы (прокаин, декстроза, солевые растворы и пр.) обычно готовятся лишь во внутрибольничных аптеках с необходимым оборудованием и опытом контроля.

Рецепты на отпуск стерильных растворов в городской (районной) аптеке предполагают, что инъекции будет делать медицинская сестра, обслуживающая больного на дому, фельдшер или фельдшер-акушерка, частнопрактикующий врач. В таких случаях пользуются стерильными растворами, готовыми к применению, которые производятся фармпромышленностью. Они в основном выпускаются в ампулированном виде, в последнее время также в пластиковых бутылках (используются в больницах).

Любая вскрытая емкость со стерильным раствором может использоваться только однократно. Растворы декстрозы и значительные объемы стерильных растворов в бутылках должны храниться в холодильнике.

Заводами выпускаются также флаконы со стерильным порошком некоторых препаратов (например, пенициллинами, цефалоспоридами), которые разводятся асептически стерильным растворителем непосредственно перед введением. Растворителем по указанию инструкции может быть либо дистиллированная вода (вода для инъекций), либо изотонический раствор натрия хлорида, либо 0,25 % раствор прокаина в ампулах. Такие флаконы закрыты резиновыми пробками, которые при растворении лекарства и заборе его в шприц асептически прокалываются стерильной иглой, что допускает повторный забор раствора. Тем не менее нужно стремиться использовать раствор в один прием (например, инъекции нескольким больным отделения и т. п.). Врачи, фельдшеры и медицинские сестры специально обучаются применению таких препаратов.

Отдельные лекарственные вещества выпускаются также в виде готового к применению раствора в шприц-тюбиках с вмонтированной в эластичный корпус (для выдавливания раствора) иглой под стерильным пластмассовым колпачком. Шприц-тюбики предназначены для применения в критической обстановке при

оказании неотложной помощи прямо на месте происшествия при ранениях, ожогах, механических повреждениях и т. п.

При выписывании растворов в рецепте указывается, что это — раствор, его концентрация (в %) и объем, а также что его нужно отпустить таким-то числом в ампулах (*in amp.*) или флаконах (не пишется). В сигнатуре обозначается путь введения раствора и сколько (объем, мл) следует вводить пациенту. На упаковке с ампулами или флаконами часто указано содержание лекарственного вещества (г, мг или мкг) в 1 мл раствора (вместо %). Например, 5 мл (1 мг/мл), что соответствует 0,1 % раствору. Такая форма обозначения концентрации позволяет быстро рассчитать необходимый для введения объем раствора (мл) при дозировании лекарственного вещества (мг или мг/кг) и может использоваться в рецептах.

При выписывании стерильного порошка во флаконах указывают его количество в весовом выражении (или единицах действия — ЕД) и сколько нужно дать таких доз. Сведения о растворении лекарственного вещества перед введением, пути его введения и объем приводятся в сигнатуре.

Стерильные растворы, изготавливаемые в аптеке, делаются по рецептам, в которых указываются состав, концентрация, общее количество и требование стерилизовать (*Sterilisetur!*).

Стерилизация растворов в аптеках производится либо автоклавированием (60 мин при 110 °С и 1,5 атм. или 15–20 мин при 120 °С и 2 атм.), либо тиндализацией (повторное нагревание по 1 ч при 70–80 °С ежедневно) в течение 5 дней, в промежутках между нагреваниями раствор хранят в термостате при 25–37 °С, либо нагревают текучим паром при 100 °С в течение 30–60 мин. Конкретный способ определяется свойствами лекарственного вещества, установленными технологиями (ГФ X) и возможностями аптеки.

Некоторые из выпускаемых заводом стерильных растворов стандартного состава и концентрации имеют коммерческие названия. Под ними они и фигурируют в рецепте: состав, концентрации и само слово «раствор» при выписывании опускают, но объем и необходимое число ампул или флаконов указывают обязательно.

При выписывании официальных биологических препаратов (ферментов, гормонов, цитокинов), полученных с помощью современных биотехнологий, в том числе с использованием методов рекомбинантных ДНК, и предназначенных для парентерального введения, слово «раствор» не употребляется, указывается объем (мл), активность лекарственного вещества, содержащегося в 1 мл, — обычно в единицах действия (ЕД) или международных единицах (МЕ) — и количество отпускаемых ампул или флаконов. Если биологический препарат выпускается в виде порошка, указывается его активность, количество ампул или флаконов для отпуска, в сигнатуре обозначается способ приготовления жидкой лекарственной формы для инъекций, путь введения и объем.

Примеры рецептов:

Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 4 % — 200 ml
Steril!
D. S. Внутривенно капельно 200 мл.

Rp.: Sol. Piracetam 20 % — 5 ml
D. t. d. N. 12 in amp.
S. Внутривенно по 10 мл 2 раза в день.

Rp.: Sol. Fluconazole 0,2 % — 50 ml [или 50 ml (2 mg/ml)]

D. t. d. N. 10

S. Внутривенно 50 мл 1 раз в сутки.

Rp.: Reopolyglucin 400 ml

D. t. d. N. 6

S. Внутривенно капельно 800 мл.

Rp.: Bralangin 5 ml

D. t. d. N. 5 in amp.

S. Внутримышечно 5 мл (при необходимости повторить через 6–8 ч).

Rp.: Benzylpenicillin 1 000 000 ED

D. t. d. N. 42

S. Содержимое 1 флакона растворить в 2 мл воды для инъекций.

Вводить внутримышечно по 2 мл каждые 4 часа.

Rp.: Heparin sodium 5 ml (5000 ED/ml)

D. t. d. N. 20

S. Подкожно по 1 мл каждые 4 часа.

Rp.: Calcitonin 1 ml (100 ME)

D. t. d. N. 5 in amp.

S. Внутримышечно по 1 мл через день.

СУСПЕНЗИИ

(им. п., ед. ч. — *Suspensio*; род. п., ед. ч. — *Suspensionis*)

Суспензия — жидкая лекарственная форма, представляющая собой взвесь измельченного (тонкого, тончайшего) нерастворимого в воде или жидком масле порошка. В зависимости от степени раздробленности лекарственного вещества различают тонкие (размер частиц 0,1–1 мкм) и грубые (более 1 мкм) суспензии. Дисперсионной средой чаще всего является вода. Применяют обычно внутрь или наружно. Перед употреблением тщательно взбалтывают, что должно быть указано в сигнатуре либо наклейке на бутылки. Поскольку суспензии не гарантируют точное количество лекарственного вещества при каждом приеме, в них не следует прописывать ядовитые и сильнодействующие препараты.

Отдельные суспензии выпускают в стерильном виде (готовая суспензия или порошок для ее приготовления). Предназначены они только для внутримышечного или внутривагинального введения. В рецептах на заводской препарат, из которого готовится суспензия, указывают, какое количество стерильной воды, раствора натрия хлорида или прокаина добавляют во флакон перед инъекцией.

Пример рецепта:

Rp.: Susp. Hydrocortisone 2,5 % — 5 ml

D. S. В полость коленного сустава по 1 мл 1 раз в неделю.

Перед употреблением взбалтывать.

ЭМУЛЬСИИ

(им. п., ед. ч. — *Emulsum*; род. п., ед. ч. — *Emulsi*)

Эмульсия — двухфазная дисперсная система типа «вода — масло», где количественно меньшая масса (масло) находится в стойком взвешенном состоянии с помощью эмульгатора (желатозы, камеди, в семенных эмульсиях — белков

семян и др.). На капельках масла эмульгатор образует внешний слой, гидрофильная сторона которого обращена к водной среде и стойко удерживается в ней, а внутренняя гидрофобная «сцеплена» с маслом. Нагревание, замораживание, добавление спирта, других веществ в готовую эмульсию может ее разрушить. Внешне эмульсия выглядит как молоко (природная эмульсия). Готовят эмульсии по специальным технологиям в аптеке или на заводе. В объеме эмульсии на масло приходится обычно 10 %, на эмульгатор — 3–5 % (в зависимости от его вида), остальной объем — на воду.

Смысл этой лекарственной формы в том, что она позволяет устойчиво и равномерно взвесить в однородной жидкости нерастворимое в воде, но растворимое в масле лекарственное вещество, скрыть его запах и вкус, а при наружном применении получить к тому же смягчающий (бальзамический) эффект, уменьшить прилипание повязки к пораженной поверхности кожи.

При выписывании рецептов технологическую сторону лучше относить к ведению фармацевта (выбор эмульгатора, его количество и т. п.). Например, эмульсию из 20,0 касторового масла следует выписывать сокращенным способом (соотношение между маслом и эмульсией обычно 1 : 10).

Пример рецепта:

Rp.: Emuls. olei Ricini 200 ml
D. S. Внутрь на 1 прием.

Для инъекционного введения (только внутривенно) могут использоваться стерильные высокодисперсные эмульсии (а точнее, ультраэмульсии), изготовленные на фармпредприятиях. Ультраэмульсии представляют собой чрезвычайно тонко диспергированную устойчивую систему, в которой размер масляных капелек настолько мал, что они свободно циркулируют в капиллярах, не закупоривая их. В такой форме выпускают, в частности, некоторые препараты для внутривенного наркоза (пропофол). Для приготовления ультраэмульсии используют соевое масло, яичный лецитин (эмульгатор). В рецепте указывается лекарственная форма, название препарата, его количество, при необходимости — концентрация лекарственного вещества в процентах. Выпускаются ультраэмульсии в ампулах, флаконах. Их подвергают особым методам стерилизации, кроме того, в эмульсию часто добавлен консервант. Ультраэмульсии из хорошо усвояемых жиров предназначены для парентерального (внутривенно капельно) питания истощенных больных, когда другие пути введения пищевых продуктов использовать не удается.

Пример рецепта:

Rp.: Emuls. Propofol 1 % — 20 ml
D. t. d. N. 5 in amp.
S. Внутривенно медленно 15 мл.

НАСТОИ И ОТВАРЫ

(настой: им. п., ед. ч. — *Infusum*, род п., ед. ч. — *Infusi*;
отвар: им. п., ед. ч. — *Decoctum*, род п., ед. ч. — *Decocti*)

Н а с т о и и о т в а р ы представляют собой водные вытяжки из растительного сырья и различаются только по способам приготовления. Предназначены для внутреннего применения, могут использоваться также для полосканий, ингаляций (стационарные ингаляторы), лечения ран, ожогов, трофических язв, пролежней и т. п. Готовятся они в аптеках, но чаще самими больными в домашних

условиях. Для этого в аптеках по рецепту или без него (растения, не содержащие сильнодействующих веществ) измельченное растительное сырье отпускают в коробках, на которых обычно указан способ приготовления. Больной должен быть ознакомлен с общими правилами приготовления настоев и отваров.

В современной фитотерапии редко пользуются извлечениями из отдельных трав, а назначают обычно их комбинации, иногда довольно сложные (до 12—15 растений). Этим достигается расширение спектра лечебного действия и усиление особо ценного эффекта за счет совокупного влияния на болезнь по разным механизмам. Такие комбинации нужных растений именуют сборами (*Species*). Некоторые простейшие сборы выпускаются фармпредприятиями, другие (их большинство) в нужных пропорциях смешиваются в аптеке из разных заготовок (обычно это простые сборы из 3—4 растений) или готовятся самим больным.

Фитотерапия весьма эффективна и безопасна; она во многом выигрывает при лечении больных с хроническими заболеваниями, особенно в детской и гериатрической практике. Поэтому ее методами все более охотно пользуются (как основным или дополнительным к медикаментозному) фельдшера и частнопрактикующие врачи, прежде всего в сельской местности. В помощь врачам и фельдшерам изданы многочисленные справочники и руководства по фитотерапии, далеко не всегда приемлемые для осмысленного использования. Следует считать необходимым хотя бы минимальное образование специально в этой области. В практике фитотерапии используются не только растения и готовые препараты из них, занесенные в Государственный реестр лекарственных средств РФ, но и многие растения из векового опыта народной медицины. Последние лицензируются специальными комиссиями на местном уровне. Сбор таких растений практически полностью возлагается на лечащих врачей и фельдшеров (как организаторов), их помощников, а также на самих больных и их близких. Такая практика допустима лишь в том случае, если сборщики хорошо знакомы с ботаническими признаками нужных (рекомендованных врачом или фельдшером) растений, их видом в природе и ареалом распространения, правилами заготовки и хранения.

Настои, если не оговорено в рецепте, готовят стандартным способом из мягких частей растений — цветков, плодов, травы (все растение, кроме корней), листьев. В стеклянной, фарфоровой или эмалированной (без сколов) таре залитое крутым кипятком сырье нагревают на водяной бане в течение 15 мин; после охлаждения его процеживают, отжимают и доливают воды до требуемого рецептом объема. Приготовление может быть и нестандартным (оговаривается в рецепте) — нагревание в течение 2—5—10 мин, затем настаивание в тепле 45—60 мин, процеживание и т. д.

Отвары готовят из плотных частей растений — корней, корневищ, коры, кожистых листьев, плодов — стандартным способом так же, но нагревают на водяной бане 30 мин, а процеживают горячими через 10 мин после нагревания.

В тех случаях, когда настои и отвары готовят из одного растения, приняты следующие соотношения сырья и воды: если растение содержит ядовитые вещества — 1 : 400, сильнодействующие — 1 : 30, все остальные — 1 : 10. Со сборами несколько сложнее: в рецепте указываются весовые (или в частях от общего количества сырья) количества каждого из компонентов, а в способе приготовления — сколько взять сбора на данное количество воды, как готовить именно этот настой или отвар. Важна еще одна деталь: отвешенные количества каждой из трав, например на ближайшие 10 дней приема, размельчают в порошок в мясорубке или кофемолке, тщательно перемешивают, хранят в закрытой стеклянной банке

(неразмолотое сырье обычно невозможно равномерно перемешать). Иногда в настои и отвары добавляют лекарственные вещества из арсенала медикаментозной терапии (например, микстура Бехтерева). Настои и отвары довольно быстро теряют лечебные свойства, хранить их следует в холодильнике не более 3–4 дней.

Примеры рецептов:

Rp.: Inf. fol. Menthae piperitae 5,0 — 150 ml (настой листа мяты перечной 1 : 30)

D. S. Внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Dec. rhiz. Bistortae 10,0 — 200 ml (отвар корневища змеевика 1 : 20)

D. S. Полоскать горло через каждые 4 часа.

Название части растения в рецепте указывают на латинском языке в родительном падеже, используя принятые сокращения.

Возьми	коры — corticis (cort.)
(Rp.):	цветков — florum (fl.)
Отвара	листа — folii (fol.)
(Dec.)	плодов — fructuum (fruct.)
Настоя	травы — herbae (hb.)
(Inf.)	корня — radices (rad.)
	корневища — rhizomatis (rhiz.)
	семян — seminum (sem.)

Следует отметить, что даже для профессионала-фитотерапевта, не говоря уже о медиках вообще, запомнить латинские ботанические названия лекарственных растений (их в Энциклопедии фитотерапии приведено более 500) является непосильной задачей. Поэтому при выписывании рецептов вполне оправданно перечисление сборов в более знакомом варианте на русском языке или использование коммерческих названий сборов, например: Сбор грудной № 1, Сбор желудочный № 3, Сбор «Арфазетин» и др. (отпускаются без рецепта).

Пример рецепта:

Rp.: Листьев крапивы

Травы душицы

Травы череды

Травы фиалки трехцветной

Цветков ромашки

Травы чабреца

Травы хвоща полевого

Корня солодки — по 1 части

Корня валерианы 1,5 части

M. f. species

D. S. Две столовые ложки измельченного в порошок сбора залить двумя стаканами кипятка, настаивать в тепле 1 час. Принимать по $\frac{1}{2}$ стакана 3–4 раза в день за час до еды.

НАСТОЙКИ, ЖИДКИЕ ЭКСТРАКТЫ

(настойки: им. п., ед. ч. — *Tinctura*, род. п., ед. ч. — *Tincturae*; экстракт жидкий: им. п., ед. ч. — *Extractum fluidum*, род. п., ед. ч. — *Extracti fluidi*)

По имени древнеримского философа и врача Галена (II в. н. э.) эти лекарственные формы обычно именуются галеновыми. Они представляют собой спиртовые, достаточно концентрированные (по сравнению с настоями и отварами) извлече-

ния из растительного сырья по специальным технологиям. В качестве экстрагентов используются также эфир медицинский и др. Эти лекарственные формы изготавливают на заводах, хотя по упрощенным технологиям настойки могут готовиться в аптеках и даже в домашних условиях. Соотношения сырья и экстрагента зависят от изготавливаемой формы, природы растения, его части и в среднем составляют в настойках 1 : 10 для растений, содержащих яды, 1 : 5 для сильнодействующих и 1 : 1 — для жидких экстрактов. Поскольку главным экстрагентом является спирт (96, 70, реже 40 %), эти лекарственные формы стойки и могут храниться годами, несмотря на то что при изготовлении нагреванию и стерилизации не подвергаются.

Н а с т о й к и представляют собой окрашенные жидкости, как правило с приятным запахом. Хранят настойки в хорошо закупоренной посуде в прохладном месте. Отпускают во флаконах (в рецепте не указывается), а дозируют в каплях. Иногда их добавляют в другие жидкие формы, обозначая объем в миллилитрах или числом добавляемых капель (римской цифрой, например *gtts. X*). В рецептах на отпуск настойки указывают ее объем в миллилитрах, который должен соответствовать заводской расфасовке. Настойки иногда комбинируют друг с другом, сохраняя отношение дозировок каждой настойки в смесях.

Примеры рецептов:

Rp.: T-rae Crataegi 25 ml (настойка боярышника)

D. S. Внутрь по 20 капель 3 раза в день
в $\frac{1}{2}$ стакана воды за полчаса до еды.

Rp.: T-rae Belladonnae 5 ml (настойки красавки,
T-rae Convallariae majalis майского ландыша,
T-rae Valerianae aa 10 ml валерианы)

Mentholi 0,2

M. D. S. Внутрь по 10—15 капель на прием
в $\frac{1}{2}$ стакана воды.

Э к с т р а к т ы ж и д к и е — концентрированные вытяжки из растительного сырья, получаемые по специальным технологиям на фармпредприятиях. Для экстракции используют 70 % спирт, эфир, воду, раствор аммиака. Извлечения сгущают до соотношения 1 : 1. Путем дальнейшего концентрирования можно получить также густые (*spissum*) и даже сухие (*siccum*) экстракты; эти варианты используют в заводском производстве некоторых препаратов в форме таблеток, драже и капсул.

Аптека занимается лишь отпуском жидких экстрактов в заводской расфасовке. В рецептах указывают лекарственную форму, латинское название растения и объем экстракта.

Пример рецепта:

Rp.: Extr. Frangulae fluidi 25 ml (экстракт крушины жидкий)

D. S. Внутрь по 30 капель утром и вечером
в $\frac{1}{2}$ стакана воды.

К экстрактивным жидким лекарственным формам относятся также лекарственные масла, соки, бальзамы, новогаленовые препараты.

Лекарственные масла. Получают путем экстракции действующих веществ из растительного сырья с помощью жидких растительных масел (подсолнечно-

го, оливкового и др.). Технология производства лекарственных масел достаточно проста, и по прописи они вполне могут изготавливаться в домашних условиях. Некоторые из них выпускаются фармпромышленностью (облепиховое, зверобойное и др.). Они оказывают бальзамическое, противомикробное, ранозаживляющее действие и применяются наружно для лечения труднозаживающих язв, поверхностных ран, ожогов.

Соки лекарственных растений. Их получают из свежих растений; некоторые выпускаются фармпредприятиями (соки подорожника, алоэ, каланхоэ). В этом случае для консервации в них добавляют 15 % спирта и 0,3 % хлорэтона. Назначаются чаще внутрь, некоторые — для смачиваний, тампонов. Для разового приема сок можно готовить и самостоятельно в домашних условиях. В эту группу лекарств можно отнести фруктовые, ягодные, овощные соки, как правило, домашнего приготовления. Они служат прекрасным источником витаминов и могут рассматриваться как лечебные.

Некоторые соки (сельдерейный, капустный, картофельный и др.) применяют также для терапии ряда заболеваний.

Бальзамы. К ним относят водно-спиртовые вытяжки из разных растений с добавкой нужных лекарственных веществ, сахарного сиропа, отдушек. Состав сырья чаще остается неизвестным, а бальзаму присваивается коммерческое название или фамилия автора-разработчика (бальзам Шостаковского, бальзам Битнера, бальзам «Золотой дракон», бальзам «Доктор Мом» и др.). На продающиеся аптеками бальзамы имеются лицензии, эти бальзамы внесены и в реестр. Производителями обычно являются различные коммерческие фирмы и научно-производственные лаборатории. Отпускаются без рецептов.

Новогаленовые препараты представляют собой экстрактивную форму из растительного сырья, максимально очищенную от нелекарственных (сопутствующих, балластных) веществ, всегда присутствующих в более простых извлечениях, в том числе в галеновых препаратах. Производство таких препаратов осуществлялось только на заводах, которые выпускали новогаленовые препараты в строго установленной ГФ X расфасовке и под коммерческими названиями. В настоящее время новогаленовые препараты за редким исключением (омнопон) в лечебной практике не используются.

СИРОПЫ

(им. п., ед. ч. — *Sirupus*, род. п., ед. ч. — *Sirupi*)

С и р о п представляет собой концентрированный водный раствор сахара, содержащий лекарственное вещество, а также консерванты, иногда красители, вкусовые и ароматизирующие добавки. Содержание сахара в сиропе обычно колеблется от 40 до 80 %. В такой лекарственной форме нейтрализуется неприятный вкус многих лекарств, и она больше всего подходит для лечения детей.

Сироп часто смешивают с экстрактивными формами (настойками, экстрактами), добавляют в микстуры в качестве компонента, исправляющего вкус лекарства. Большей частью лекарственные сиропы изготавливают на фармацевтических заводах (редко в аптеке). Хранят в прохладном, защищенном от света месте. Официальные сиропы выписывают в сокращенной форме.

Примеры рецептов:

Rp.: Sir. Desloratadine 0,05 % — 120 ml [или 120 мл (0,5 mg/ml)]

D. S. Внутрь по 2 мерных ложки 1 раз в день.

Rp.: Sir. Cholosas 140 ml

D. S. Внутрь по 1 чайной ложке 2 раза в день.

МИКСТУРЫ

(им. п., ед. ч. — *Mixtura*; род. п., ед. ч. — *Mixturae*)

М и к с т у р ы (смеси) относят к жидким лекарственным формам для внутреннего применения, реже — для наружного. Они представляют собой результат смешения в жидкой фазе (воде, спирто-водном растворе, глицерине, жидких маслах и т. п.) двух и более ингредиентов. Термин «микстура» — старый, практически утратил свое значение и вытеснен более однозначными физико-химическими понятиями: раствор, коллоидный раствор, суспензия, эмульсия. Тем не менее в фармации он традиционно используется.

Микстуры могут быть прозрачными, мутными и содержать нерастворимый осадок. В последнем случае в сигнатуре обязательно ставят: «Перед употреблением взбалтывать». Выписывают их развернутым способом, слово «микстура» опускается, лишь перед сигнатурой указывается М. D. S. Общее количество микстуры определяется объемом дистиллированной воды (указывается в рецепте) или одного из жидких компонентов (например, настоя, отвара), в них входят и другие выбранные врачом жидкие добавки (спирт, глицерин и пр.). В микстуры можно включать все что угодно, не заботясь о том, смешивается ли это физически однородно или нет, важно, чтобы было рационально и полезно с точки зрения терапии. Определение химической совместимости (например, препараты кислого и щелочного характера) обязательно, но чаще отдается на усмотрение фармацевта. Микстуры изготавливают только в аптеках по магистральным (развернутым) прописям.

Примеры рецептов:

1) Выписать 180 мл микстуры, содержащей хлористоводородную кислоту разведенную (р. д. 10 капель) и пепсин (р. д. 0,15). Назначить внутрь по 1 столовой ложке во время еды.

Rp.: Ac. hydrochlorici diluti 6 ml

Pepsini 1,8

Aq. destil. ad 180 ml

M. D. S. Внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.

2) Выписать микстуру, содержащую 180 мл настоя корня валерианы (1 : 30) и натрия бромид (р. д. 0,3). Назначить внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Inf. rad. Valerianae 6,0 — 180 ml

Natrii bromidi 3,6

M. D. S. Внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

АЭРОЗОЛИ

(им. п., ед. ч. — *Aerosolum*; род. п., ед. ч. — *Aerosoli*)

А э р о з о л и — относительно новая и весьма перспективная лекарственная форма для применения лекарственных веществ путем ингаляции (вдыхания), орошения носоглотки, нанесения на пораженные участки кожных покровов, в том числе на раневую, ожоговую поверхность.

С физической точки зрения аэрозоли — аэродисперсные системы, где дисперсионной средой является воздух, инертный газ, смесь газов с воздухом. Биологически активная дисперсная фаза — микрочастицы жидких или твердых веществ величиной (в зависимости от целей применения) от 1 до 20–30 мкм. Лекарственной формой аэрозоли можно назвать лишь условно, фактически это особый способ

применения уже описанных лекарственных форм — истинных полимерно-коллоидных пленкообразующих растворов, тонких суспензий, эмульсий. Промышленность выпускает готовые к употреблению (в том числе в экстремальных условиях) аэрозоли. Они содержатся в баллонах разного объема, снабженных распыляющей форсункой и клапаном. В баллон накачан под давлением воздух или инертный газ. Аэрозоли имеют разное целевое назначение: от распыления лекарственного вещества в носоглотке (спреи), активного вдыхания при астматическом приступе до нанесения на пораженные участки кожи антибактериальных и противогрибковых препаратов, образующих эластичную пленку или уплотняющийся слой пены. Таким образом, область применения аэрозолей достаточно велика.

Баллоны с аэрозолем под давлением сохраняют в прохладном месте (не выше 15 °С) и оберегают от ударов. Поскольку их герметичность не является абсолютной, с течением времени давление в них постепенно выравнивается с атмосферным, и пользоваться такими баллонами бесполезно.

Более простой и менее эффективный вариант — карманные ингаляторы, в которых в распыляющее устройство подкачивают воздух с помощью резиновой груши.

В лечебных кабинетах многих больниц имеются стационарные установки с непрерывной подкачкой воздуха к форсунке с помощью электрического насоса и подогревом жидкости, предназначенной для ингаляции. Эти установки используются для курсового лечения больных с патологией глубоких отделов дыхательных путей. По магистральным прописям выписывают состав ингаляции, в который обычно включают настой или отвар лекарственных растений с отхаркивающим, разжижающим секрет и антимикробным действием, добавляя по показаниям антибиотик, бронхорасширяющее средство. Такой способ ингаляции выгоден тем, что позволяет проводить процедуру сеансами по 10–15 мин против нескольких секунд при пользовании баллонным ингалятором. Домашний вариант — паровые ингаляции настоями лекарственных растений.

При выписывании выпускаемых заводом аэрозолей указывают лекарственную форму, название препарата (чаще коммерческое), его количество. Поскольку названия аэрозолей, их количество в баллоне устанавливаются заводом, необходимо пользоваться рецептурным справочником.

Примеры рецептов:

Rp.: Aerosoli Lidocaine 30 ml

D. S. Наносить на ожоговую поверхность.

Rp.: Aerosoli Salbutamol 10 ml

D. S. Вдыхать при приступе удушья по 1–2 дозы
с интервалом 4–6 часов (не более 6 раз в сутки).

ЛИПОСОМЫ

Л и п о с о м ы можно отнести к новым и весьма перспективным лекарственным формам, пока еще не нашедшим широкого применения и находящимся в стадии технологических разработок. Они представляют собой искусственные устойчивые частицы-пузырьки из моно- или двойного слоя фосфолипида, внутри которых заключено лекарственное вещество. Размеры липосом — от 20–50 до 200–500 мкм — позволяют им свободно проходить через капилляры, не закупоривая их, в связи с чем их можно вводить внутривенно (обычный путь применения). Липосомы хорошо проникают через клеточную оболочку, доставляя

лекарство внутрь клетки к месту его действия. С их помощью можно вводить в клетки ферменты (цитохром С и др.), противоопухолевые вещества и другие лекарства узкоцелевого назначения. В липидный бислой оболочки липосом могут быть включены микрочастицы железа, а орган, на который нужно нацелить действие лекарства (легкое, печень, желудок), поместить в поле постоянного магнита, тогда он как бы будет «вычерпывать» липосомы из протекающей крови. Тем самым достигается регулируемая доставка препарата и сводятся к минимуму побочные и токсичные эффекты лекарства (особенно важно для противоопухолевых средств). Регулируемости доставки достигают и иными методами (локальная гипертермия и пр.), в том числе иммунологическими.

Липосомы пока изготавливаются очень ограниченным числом специализированных лабораторий (в Санкт-Петербурге, например, Институтом переливания крови). Технология производства довольно сложная, с применением вакуумной сушки. В оптимальном варианте это стерильный порошок во флаконах, который перед введением разводится стерильным изотоническим раствором натрия хлорида.

Мягкие лекарственные формы

Мягкие лекарственные формы предназначены для наружного применения, и к ним традиционно относят мази, пасты, линименты (жидкие мази), суппозитории, пластыри. В последнее время эта группа пополнилась рядом новых форм — гелями, кремами, трансдермальными терапевтическими системами (ТТС).

МАЗИ

(им. п., ед. ч. — *Unguentum*; род. п., ед. ч. — *Unguenti*)

М а з ь должна иметь вязкую консистенцию, что достигается смешиванием одного или нескольких нужных лекарственных веществ с мазевой основой. Последняя должна быть индифферентной в отношении тканей и входящих в нее компонентов, поглощать небольшое количество жидкости, не служить питательной средой для микроорганизмов, легко удаляться с места нанесения. Этим требованиям в большей или меньшей мере удовлетворяют некоторые продукты минерального происхождения (вазелин, вазелиновое масло, бентонитовые глины и пр.), животные жиры (ланолин, свиной жир, несоленое сливочное масло), гидрогенизированные растительные масла (мягкие маргарины), воски (пчелиный воск, спермацет, смолы), некоторые синтетические продукты (полиэтиленоксиды). Для приготовления глазных мазей используют стерильные мазевые основы: высокоочищенный вазелин сорта «для глазных мазей» и безводный ланолин в соотношении 9 : 1.

Мазевые основы сами могут оказывать благоприятный эффект на кожу — предохранять ее от высыхания, делать мягкой и эластичной, защищать от вредных воздействий среды. При приготовлении мазей лекарственные вещества равномерно смешивают с основой, в которой они обычно не растворяются. Если основа мази для врача не имеет особого значения, то выбор ее лучше предоставить фармацевту. Мази, в которых основой являются животные жиры (очищенный свиной жир, сливочное масло), не предназначены для длительного хранения, они довольно быстро окисляются и становятся прогорклыми, могут служить средой для микроорганизмов. Выписывать их нужно на короткий срок применения и хранить в холодильнике.

Мази могут делаться в аптеке по магистральным прописям, но очень многие сейчас выпускаются промышленностью, и их состав чаще всего является фиксированным, а мазь может иметь коммерческое название. В таких случаях в рецепте указывают лишь лекарственную форму, название и нужное количество мази. Последнее должно учитывать объем заводской упаковки (использовать рецептурный справочник). Если завод выпускает мазь с разным содержанием лекарственного вещества, необходимо указывать и требуемую концентрацию.

Чаще всего мази применяют в дерматологической практике, при заболеваниях носоглотки, глаз — в расчете на прямое воздействие; реже их назначают в хирургии, гинекологии. При острых воспалительных процессах наложение мази нежелательно, так как, закрывая доступ воздуха и препятствуя испарению, она создает своего рода компресс, под которым воспаление обостряется еще более. Обычно мази выписывают (и выпускаются промышленностью) в количестве 30–50 г, глазные (стерильные) — не более 5–10 г.

Немногие мази с хорошо всасывающимся через неповрежденную кожу лекарственным веществом (например, нитроглицерином) назначают именно в расчете на общее действие с продленным по сравнению с другими формами (раствор, таблетки) лечебным эффектом.

Для приготовления мази в аптеке лекарственное вещество помещают в ступку, тщательно растирают с небольшим количеством основы или вазелинового масла, затем смешивают с оставшимся ее количеством, чтобы препарат равномерно распределился во всем объеме. Если в состав мази входят нерастворимые или трудно-растворимые в основах (частый вариант) вещества, то их предварительно превращают в мельчайший порошок и растирают с небольшим количеством подходящей к данной основе жидкости (вода, вазелиновое масло) или с частью расплавленной основы. При правильном приготовлении мазь не должна содержать ощутимых при растирании пальцами твердых частиц.

Аптеки отпускают мази в банках, металлических или пластмассовых тубах.

Примеры рецептов:

Rp.: Ung. Dexpanthenol 5 % — 30,0

D. S. Наносить тонким слоем на пораженную область 3 раза в день.

Rp.: Ichthammoli 10,0

Ac. salicylici 5,0

Ol. Terebintinae rectificati 10,0

Lanolini ad 100,0

M. f. ung.

D. S. Втирать в область сустава.

Rp.: Ung. Finalgon 20,0

D. S. Наносить на неповрежденную кожу,
тщательно втирать аппликатором.

Rp.: Ung. Tetracycline 1 % — 3,0

D. S. Глазная мазь. Закладывать за нижнее веко 1 раз в сутки.

ПАСТЫ

(им. п., ед. ч. — *Pasta*; под. п., ед. ч. — *Pastae*)

П а с т ы называются мази с содержанием нерастворимых в основе порошкообразных веществ свыше 25 %. Если необходимая концентрация лекарственного вещества менее 25 %, то нужное количество порошка в ней дополняют ка-

ким-либо индифферентным компонентом, например тальком, крахмалом, белой глиной, цинка оксидом (общее количество порошкообразных веществ не должно превышать 65 % от массы пасты). Готовят пасты путем смешивания порошкообразных веществ с расплавленной мазевой основой. В качестве последней обычно используют вазелин. По магистральным прописям пасты изготавливают в аптеках, для этого рецепты выписывают в развернутом виде с указанием всех компонентов, количества каждого и требованием приготовить пасту.

В стоматологической практике пастами называют смеси порошкообразных веществ, к которым добавлена жидкость до консистенции пасты.

Некоторые пасты выпускаются фармпромышленностью в стандартных составах; рецепты на них выписывают в сокращенном варианте. Указывается лишь название пасты и ее количество. Отпускают пасты в банках.

В отличие от мазей пасты оказывают на пораженные участки кожи подсушивающее и адсорбирующее действие, не провоцируют обострения воспалительного процесса.

Примеры рецептов:

Rp.: Ac. salicylici 1,0

Amyli

Zinci oxydi āā 12,0

Vaselini ad 50,0

M. f. pasta

D. S. Наносить на поврежденные участки кожи.

Rp.: Pastae Salicilic-zinc 50,0

D. S. Наносить на опрелые участки кожи

после обмывания и подсушивания.

ЛИНИМЕНТЫ

(им. п., ед. ч. — *Linimentum*; род. п., ед. ч. — *Linimenti*)

В соответствии с традициями кафедры мы относим линименты (жидкие мази) к мягким лекарственным формам, многие же авторы их включают в группу жидких. Принципиального значения это расхождение не имеет.

Л и н и м е н т (от лат. *linere* — втирать) — лекарственная форма для наружного применения, представляющая собой густые жидкости или студнеобразные массы (оподельдоки), легко плавящиеся при температуре тела.

Линименты могут быть в виде:

- прозрачных смесей взаиморастворимых веществ, таких как растительные жирные масла с эфирными маслами или жирные масла со скипидаром, хлороформом и др.;

- студнеобразных смесей, например натриевого мыла в спирте с добавлением лекарственных веществ;

- эмульсий разного состава, например аммиачный линимент («летучая мазь»), содержащий сок алоэ;

- суспензий, содержащих взвесь в жидком масле (и в других составляющих основу веществах) нерастворимого порошка (например, линимент бальзамический по Вишневскому);

- сложной смеси эмульсий и суспензий (например, линименты метилсалицилата или скипидарный и др.).

Лекарственные вещества, растворимые в отдельных компонентах основы, вводят в линимент после их предварительного растворения, нерастворимые — после растирания до наимельчайшего порошка.

По магистральным прописям линименты готовят в аптеках, при этом рецепт выписывают в развернутом виде, указывая дозы каждого компонента и требование приготовить линимент. Возможность произвести необходимые технологические коррективы предоставляется фармацевту. Некоторые линименты выпускаются фармпромышленностью по стандартной прописи и часто под коммерческим названием. В этом случае в рецепте указывают название линимента без расшифровки состава и требуемое количество.

Неоднородные линименты типа эмульсий, суспензий перед употреблением необходимо взбалтывать, о чем в сигнатуре или наклеенной этикетке указывают больному.

Примеры рецептов:

Rp.: *Picis liquidae*

Xeroformii āā 3,0

Ol. Ricini ad 100,0

M. f. lin.

D. S. Для мазовых повязок при лечении гнойных ран
(линимент бальзамический по А. В. Вишневскому).

Rp.: *Lin. Chloramphenicol* 1 % — 25,0

D. S. Наносить на обожженную поверхность 1 раз в сутки.

Rp.: *Lin. Napftaderm* 50,0

D. S. Наносить на пораженные участки кожи.

ГЕЛИ И КРЕМЫ

(им. п., ед. ч. — *Gelum*; род. п., ед. ч. — *Geli*;

им. п. ед. ч. — *Cremor*; род. п. ед. ч. — *Cremoris*)

Г е л ь — мягкая лекарственная форма желеобразной консистенции, обладающая низкой вязкостью, упругостью и пластичностью, способная сохранять форму. По типу дисперсных систем различают гидрофильные и гидрофобные (редко) гели. В качестве гидрофильной формообразующей основы используются полиэтиленоксид (ПЭО), желатин, коллаген, метилцеллюлоза. При смешивании водных растворов лекарственных веществ с основой образуется коллоидный раствор. Такие лекарственные гели используются наружно, в том числе для лечения ран и мокнущих поражений кожи (обладают осмотической, дегидратирующей активностью), при высыхании могут оставлять тонкую защитную пленку. Специальные лекарственные гели применяют в глазной и стоматологической практике. Некоторые гели назначают внутрь. Изготавливаются гели на фармпредприятиях и выписываются всегда в сокращенной форме.

Пример рецепта:

Rp.: *Geli Troxerutin* 2 % — 40,0

D. S. Наносить тонким слоем на область
расширенных вен голени.

К р е м — разновидность мази мягкой консистенции, низкой вязкости, представляет собой полужидкую эмульсию типа «масло в воде» или «вода в масле».

Лекарственное вещество равномерно распределено в воде или в каплях жира. От гелей отличается содержанием масел и непрозрачностью. Крем жидкой консистенции называют молочком или сливками (иногда лосьоном). Некоторые лечебные кремы выпускают в виде спрея. Кремы обладают хорошими косметическими свойствами и используются для ухода за кожей (смягчают, препятствуют высушиванию сухой кожи). Лекарственные кремы применяются для лечения мокнущих поражений кожи, легко наносятся, хорошо впитываются. Кремы, как и гели, производятся на фармпредприятиях, выписываются в рецептах сокращенно.

Пример рецепта:

Rp.: Cremoris Clotrimazole 1 % — 20,0

D. S. Наносить тонким слоем, втирая, на пораженные участки кожи 3 раза в сутки.

СУППОЗИТОРИИ

(им. п., ед. ч. — *Suppositorium*; вин. п., ед. ч. — *Suppositorium*;
вин. п., мн. ч. — *Suppositoria*)

Суппозиторий — твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся при температуре тела дозированная лекарственная форма. Суппозитории предназначены для введения в прямую кишку, влагалище, мочеиспускательный канал, свищевые ходы. Соответственно различают суппозитории ректальные (свечи) — *Suppositoria rectalia*, вагинальные — *Suppositoria vaginalia* и палочки — *Bacilli*.

В качестве основы для изготовления суппозитория используют масло какао, жир коричника японского, желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые сплавы, полиэтиленоксиды и др. К основам предъявляют следующие требования: они должны быть плотной консистенции и плавиться при температуре тела (37 °C), не обладать раздражающими свойствами, не всасываться через слизистые, не вступать во взаимодействие с лекарственными веществами.

Ректальные свечи предназначены для введения в прямую кишку с целью оказания местного или резорбтивного действия. Для удобства введения им придают форму конуса или цилиндра с заостренным концом. Вес свечей может колебаться в пределах 1,1—4 г (для детей — от 0,5 до 1,5 г). Если в рецепте вес не указан, то их изготавливают в аптеке весом 3 г. В магистральных прописях в качестве основы традиционно указывают масло какао, реально же фармацевт использует основу по своему усмотрению. В любом случае она должна удовлетворять приведенным требованиям. Если в состав суппозитория включены ядовитые или сильнодействующие вещества, на них распространяются соответствующие правила, предусмотренные для лекарственных форм, принимаемых внутрь.

Вагинальные свечи могут быть сферической (*globula*), яйцевидной (*ovula*) или плоской с закругленными концами (*pessaria*) формы. Масса вагинальных свечей может колебаться в пределах 1,5—6 г; если она не указана, их готовят весом 4 г. Основы для них те же, что и для ректальных свечей. Применяются они для местного воздействия.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом, их диаметр и длина указываются в рецепте.

При изготовлении суппозитория лекарственные вещества смешивают с расплавленной основой, после чего смесь заливают в блок с формами для каждой свечи. Палочки нужных размеров делают путем выкатывания приготовленной массы. Сейчас этот вид суппозитория применяют очень редко. Вообще изготов-

ление суппозиториев аптеками по магистральным прописям за последние годы резко сократилось. Большинство суппозиториев разного назначения по стандартным рецептам производится промышленностью, в том числе под коммерческими названиями, в упаковке из фольги и отпускается лишь аптеками. Во многом это хороший выход из положения, но оборотной стороной его является невозможность индивидуализировать лекарственный состав и дозы. Особенно это сказывается в педиатрической практике, где ректальные свечи часто оказываются оптимальной лекарственной формой для маленьких пациентов.

Примеры рецептов:

Rp.: Supp. cum Bisacodil 0,01 N. 10

D. S. По 1 свече перед сном.

Rp.: Supp. vagin. cum Estriol 0,0005 N. 10

D. S. Вводить по 1 свече 1 раз в день вечером.

Rp.: Supp. Anaesthesol N. 10

D. S. По 1 свече 2 раза в день.

Rp.: Supp. vagin. Osarbon N. 10

D. S. Вводить по 1 свече в день.

Rp.: Ichthammoli 0,2

Xeroformii 0,1

Ol. Cacao 3,0

M. f. supp. rect.

D. t. d. N. 10

S. По 1 свече 2 раза в день.

ПЛАСТЫРИ

(им. п., ед. ч. — *Emplastrum*; под. п., ед. ч. — *Emplastri*)

П л а с т ы р ь — это довольно древняя мягкая лекарственная форма для наружного применения с целью рефлекторного, резорбтивного или местного воздействия. Сейчас пластыри в аптеках не изготавливаются, их выпускает фармпромышленность. Лекарственное вещество в них смешано с основой (жиры, воск, парафин, каучук, смолы и пр.), которая имеет плотную консистенцию, но при температуре тела размягчается и прилипает к коже. Масса нанесена на матерчатую или пластиковую подложку, а активная сторона защищена снимающейся перед наложением тонкой пленкой. Пластырь может состоять только из клеящейся основы (лейкопластырь) и использоваться для сближения краев раны, закрепления повязок и т. п. В лейкопластырь может быть добавлено противомикробное средство (лейкопластырь бактерицидный), тогда он становится лечебным. Число выпускаемых пластырей невелико. Наиболее популярен из них перцовый. При выписывании пластырей следует пользоваться рецептурным справочником. Поскольку практически все пластыри отпускаются аптеками без рецепта, большой надобности в нем нет, обычно достаточно устной рекомендации больному.

В зависимости от консистенции ГФ Х предлагает различать твердые (описаны выше) и жидкие пластыри. К последним относят так называемые кожные клеи, которые при испарении основы оставляют на коже защитную пленку. В состав жидких пластырей обычно включены бактерицидные вещества (например, фуроспласт).

В настоящее время разработана новая разновидность дозированных лекарственных пластырей, представляющая собой **трансдермальную терапевтическую систему** (ТТС). С помощью такой лекарственной формы, изготовленной по специальной технологии, можно доставлять лекарственное вещество через кожу в кровь непрерывно с заданной скоростью и на протяжении продолжительного периода времени (от 1 до 3 дней). ТТС позволяет назначать лекарственные вещества, в том числе с большими размерами молекул (пептиды, биотехнологические вещества), которые на сегодняшний день могут быть введены только с помощью инъекций. При этом терапевтическое действие достигается при использовании меньших доз лекарств, реже возникают нежелательные эффекты. В виде ТТС выпускаются обезболивающие, гормональные и ряд других средств. ТТС выписываются в рецептах как пластыри в сокращенной форме.

Пример рецепта:

Рр.: Empl. Fentanyl 0,005 N. 5

D. S. Наклеивать на кожу в области предплечья 1 раз в 3 дня.

С некоторыми оговорками к мягким лекарственным формам можно отнести лосьоны и скорее к жидким — шампуни. Эти формы хорошо известны в быту как обычные предметы косметики. Последняя же, как практический аспект косметологии, является одной из областей медицины (уже — дерматологии). Эти формы, представляющие собой разной густоты эмульсии или гели, оказывают смягчающее, питательное действие на кожу, корни волос. В шампуни, лосьоны могут добавляться определенные лекарственные вещества (противогрибковые, антисептические и др.). Тогда эти формы приобретают более узкое лечебное значение. Под коммерческими названиями они выпускаются разными фирмами на основании лицензий МЗ РФ. Точный состав обычно не расшифровывается, а рекламные обещания оказываются слишком оптимистичными.

АПТЕКА

Аптека (греч. — *apothēke*, лат. — *officina*) — учреждение, предназначенное для обеспечения лекарствами населения (по рецептам), а также больниц, их подразделений — отделений клиник, амбулаторий и т. п. (по требованиям). Кроме того, аптека производит продажу готовых лекарств, разрешенных к выдаче без рецептов, а также отпускает некоторые предметы ухода за больными, перевязочный материал, минеральные воды и т. п.

Еще в начале XX в. аптеки были основным изготовителем лекарств (в прошлом — единственным), но по мере становления и развития синтетической химии и фармацевтической промышленности их роль стала все больше суживаться за счет отпуска готовых лекарственных средств заводского производства. Более разнообразными и совершенными стали заводские лекарственные формы. Практически все новые лекарственные препараты, поступающие из научных лабораторий, теперь выпускают в уже готовом к применению виде. Тем не менее было бы большой ошибкой даже в перспективе отказываться от практики изготовления в аптеках лекарств по магистральным прописям, которые позволяют максимально индивидуализировать (по составу лекарства, дозировкам и пр.) лечение больных. Особенно это относится к лечению детей и пожилых людей с разнообразными сочетаниями болезней.

В настоящее время в городах, поселках городского типа существует три вида аптек.

1. *Аптеки муниципальные* — это общедоступные, открытого типа аптеки, подконтрольные муниципальным органам здравоохранения и, в большей или меньшей степени, дотируемые из местного бюджета. По размерам оборота, числу обслуживаемых жителей, объему работы по изготовлению лекарственных форм муниципальные аптеки делятся на категории (1-я — наиболее крупные).

Штат аптеки состоит из лиц, имеющих специальное (высшее — провизор или среднее — фармацевт) фармацевтическое образование. Во главе аптеки стоит управляющий, который руководит всей работой аптеки и несет ответственность за доброкачественность и своевременность приготовления и отпуска лекарств. Материально ответственное лицо (обычно — заместитель управляющего) осуществляет закупки, получение всех поступающих в аптеку лекарственных препаратов, обеспечивает правильность их учета и хранения, регистрацию движения, ведение строгой предметно-учетной документации, регистрацию и хранение использованных рецептов по описанным выше формам. Прием рецептов от заказчиков (больных, родственников), их проверку и дальнейшее оформление производит рецептар (как правило, фармацевт с высшим образованием).

Для оказания экстренной лекарственной помощи в ночное время (внезапные острые заболевания, обострение хронических, травмы, отравления и т. п.) приказами органов здравоохранения устанавливаются дежурные аптеки, часы их работы и ответственные лица. Такие аптеки должны иметь надежную телефонную связь с районными медучреждениями, оказывающими неотложную помощь в ночное время, со станциями скорой помощи.

В своей работе аптеки руководствуются Государственной фармакопеей, другими официальными регламентирующими документами, основные из которых были названы выше, приказами местных органов здравоохранения, не противоречащими федеральным.

2. *Аптеки коммерческие* представляют собой общедоступные предприятия, осуществляющие на основе лицензий отпуск (торговлю) по рецептам лекарственных средств заводского производства с учетом всех требований приказа Минздрава РФ. Они также свободно торгуют лекарствами, разрешенными к отпуску без рецептов, предметами гигиены и ухода за больными, косметикой.

Коммерческие аптеки являются частными предприятиями, и интересы прибыли в их работе часто преобладают над стремлением наилучшим образом удовлетворить потребности населения в лекарствах. Поэтому торговля широким набором готовых препаратов, в том числе новейших, импортных и дорогих, составляет основу их деятельности. Во главе коммерческой аптеки должен стоять дипломированный фармацевт, квалификация которого периодически подтверждается аттестацией.

Коммерческие аптеки широко пропагандируют новые лекарственные средства (часто это старые, но под другими названиями), используя материалы различных выставок, рекламные проспекты фирм и т. п. Однако к собственным рекомендациям работников аптек, касающимся выбора или замены препаратов, следует относиться осторожно, так как эти вопросы находятся вне их компетенции.

3. *Аптеки закрытого типа (внутрибольничные)* существуют в составе лечебных учреждений и обеспечивают лекарствами и средствами ухода, перевязочным материалом, другими медицинскими предметами больных, находящихся на стационарном лечении в данном учреждении, всю работу его подразделений, а также амбулаторный прием. Категория аптеки закрытого типа определяется размерами, профильностью и объемом лечебной работы учреждения (отделений больницы, комплекса профильных клиник и т. п.).

Аптеки закрытого типа обеспечивают не только снабжение подразделений готовыми лекарственными средствами заводского производства, но и в полном объеме готовят по заявкам-требованиям отделений или клиник стерильные растворы для местного обезболивания, интенсивной терапии, парентерального питания, солевые плазмозаменители и т. п. В этих аптеках готовят также глазные капли и мази, капли другого назначения, различные лекарственные формы для внутреннего и наружного применения по магистральным прописям, включая настои и отвары, суспензии и эмульсии, порошки сложного состава и т. п. По объему собственно фармацевтической работы аптеки закрытого типа многократно превосходят муниципальные, тем более — коммерческие аптеки. Соответственно и квалификация персонала закрытых аптек значительно выше, более строг контроль (профессиональный, санитарный, бактериологический), учет движения лекарственных веществ, особенно групп «А» и «Б», специального списка, строже соблюдение правил хранения, ведения документации и т. п.

Типовая благоустроенная аптека с большим объемом работы (закрытого типа, муниципальная) должна включать ряд помещений (подразделений) со строгим функциональным предназначением:

а) *п р и е м н а я* (ожидальня) — комната, которая оборудуется витринами с образцами наиболее важных, а также новых лекарственных средств, подборкой аннотаций и рекламных проспектов на новые поступления препаратов и новейшие средства. Здесь же в муниципальных аптеках размещен справочный стол, за которым в определенные часы дежурит фармацевт, предоставляющий справки о наличии того или иного препарата в других аптеках города и прочие сведения, интересующие посетителей аптеки. В приемной же обычно расположен ларек, где

производится ручная продажа лекарств (разрешенных к отпуску без рецептов) и различных медицинских товаров;

б) **рецептурная** — комната, отделенная от приемной стеклянной стеной с одним или несколькими окошками (по числу работающих одновременно рецептаров); в ней производится прием рецептов и выдача готовых лекарств;

в) **ассистентская** — основное рабочее помещение, где происходит изготовление большинства лекарств по магистральным прописям. Работу выполняют фармацевты-ассистенты, которые полностью отвечают за качество изготовленных лекарств. Работа выполняется за специальными столами, оборудованными вращающимися шкапами для хранения медикаментов текущего расхода, а также необходимым оборудованием в соответствии с тем, какие лекарственные формы здесь готовят (твердые, мягкие или жидкие). Технологическое оборудование существенно прогрессирует и позволяет быстро, точно и с наименьшим риском загрязнения выполнять нужную работу. Рассмотрение его выходит за рамки курса рецептуры. Вся работа ассистентов проверяется рецептаром-контролером, так как цена ошибок может быть слишком большой;

г) **стерилизационная** — помещение для приготовления стерильных лекарств (для парентерального введения). Соблюдаются все правила асептики. Ассистенты работают в стерильных халатах, масках и специальной обуви. Для уничтожения микрофлоры используются специальные бактерицидные облучатели (потолочные и настенные). Проводится частый бактериологический контроль, в том числе на носительство у персонала и надежность мероприятий по соблюдению асептики. Особенно опасно заражение инъекционных форм стафилококком, вирусами гепатита В и С и, что менее вероятно, ВИЧ. Стерилизационная должна иметь по соседству (смежная комната) отдельное помещение для проведения стерилизации — собственно стерилизационную. Оборудование и методы работы этого подразделения аптеки постоянно совершенствуются;

д) **кофторий** — помещение для приготовления настоев и отваров, нагревания других форм, если этого требует технология, а также для получения нужных аптеке количеств дистиллированной и бидистиллированной воды;

е) **аналитический кабинет (стол)** — кабинет, где производятся контрольные анализы по методикам, предусмотренным Фармакопеей и Фармакопейными статьями, на приготовленные препараты. Особое внимание уделяют инъекционным формам, глазным каплям;

ж) **моечная** — комната, которая служит исключительно для мытья посуды и приборов, бывших в употреблении при приготовлении лекарств, и подготовки тары под них. Комната оборудуется моечными машинами и сушильными шкапами;

з) **материальная** — отделение запасов. Размеры его (число помещений) и оборудование должны соответствовать всем правилам безопасного и упорядоченного хранения аптечных запасов лекарственных веществ — наркотических и психотропных разных списков, групп «А» и «Б», в том числе и уже изготовленных аптекой, но не отпущенных заказчику до ее закрытия, прочих медикаментов. Материальная должна иметь надежные запоры и дополнительную (к общей) охранную сигнализацию.

Кроме перечисленных выше основных функциональных помещений, аптеки имеют и ряд подсобных комнат, кабинет управляющего, контору для хранения документации, оборудованную сейфами, комнату для дежурного персонала (при ночных дежурствах), комнаты для отдыха и приема пищи и т. п.

Вопросы и тестовые задания для самоконтроля

1. Дайте определение понятиям:

- а) лекарственное вещество;
- б) лекарственная форма;
- в) лекарственный препарат.

Варианты ответов:

- 1) лекарственное средство, приготовленное в определенной лекарственной форме;
- 2) состояние, придаваемое лекарственному средству;
- 3) химическое соединение установленной структуры, обладающее лечебным или профилактическим действием.

2. Как обозначаются в рецепте следующие дозы лекарственных веществ:

- а) 2 миллиграмма;
- б) 2 сантиграмма;
- в) 200 миллиграммов;
- г) 2 грамма?

Варианты ответов:

- 0,2;
- 0,02;
- 2,0;
- 0,002.

3. Какое количество лекарственного вещества содержится:

- а) в 1 столовой ложке 2 % раствора;
- б) в 1 мл 0,1 % раствора?

Варианты ответов:

- 2 грамма; 30 миллиграммов; 300 миллиграммов; 200 миллиграммов;
- 1 миллиграмм; 10 миллиграммов; 100 миллиграммов; 1 грамм.

4. Какую концентрацию имеет раствор, содержащий:

- а) в 1 мл 50 миллиграммов лекарственного вещества;
- б) в 1 столовой ложке 0,45 грамма лекарственного вещества?

Варианты ответов:

- 50 %; 5 %; 0,5 %; 0,005 %;
- 2 %; 4,5 %; 3 %; 0,3 %.

5. Выписать в рецептах:

- 1) 50 таблеток бисопролола (Bisoprolol) по 5 мг. Внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.
- 2) 20 капсул омепразола (Omeprazole) по 20 мг. Внутрь по 1 капсуле 1 раз в день.
- 3) 6 пакетиков, содержащих гранулы нимесулида (Nimesulide) по 100 мг. Внутрь содержимое 1 пакетика в виде взвеси в $\frac{1}{4}$ стакана воды.

- 4) 60 таблеток феррум лек (Ferrum Lek). Внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.
- 5) 5 мл 0,5 % масляного раствора эргокальциферола (Ergocalciferol). Внутрь по 1 капле 1 раз в день.
- 6) 5 ампул, содержащих по 3 мл 0,5 % раствора мидазолама (Midazolam). Внутримышечно 3 мл.
- 7) 10 флаконов, содержащих по 0,5 меропенема (Meropenem). Внутривенно капельно содержимое 1 флакона в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида каждые 8 часов.
- 8) 25 мл настойки пустырника (Leonurum). Внутрь по 30 капель в $\frac{1}{2}$ стакана воды 3 раза в день до еды.
- 9) Микстуру, содержащую 150 мл настоя травы горицвета весеннего (Adonis vernalis) 1 : 30 и натрия бромид в разовой дозе 0,5. Внутрь по 1 столовой ложке 2 раза в день.
- 10) 2 баллончика аэрозоля ипратропия бромида (Ipratropium bromide) по 15 мл. Ингаляционно по 2 вдоха 2 раза в день.
- 11) 20,0 5 % мази актовегина (Actovegin). Наносить на пораженные участки кожи 4 раза в день.
- 12) 45,0 геля индовазина (Indovasin). Втирать в кожу в области поражения.
- 13) 10 свечей ректальных с нистатином (Nistatin) по 500 000 ЕД. По 1 свече 2 раза в день.
- 14) 10 свечей вагинальных оптигинал (Optiginal). По 1 свече 2 раза в день.

Часть II

**ОБЩАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ**

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Общая фармакология — раздел науки и учебной дисциплины, в которой содержатся сведения об общих принципах взаимодействия лекарств с организмом больного. Речь идет именно об общих закономерностях такого взаимодействия, позволяющих понять и гораздо легче усвоить все, что излагается далее в основном разделе курса — частной фармакологии. Знание общей фармакологии исключает необходимость постоянно возвращаться в дальнейшем к разъяснению общих характеристик, терминов и проблем.

В курсе общей фармакологии рассматривается судьба лекарственных веществ в организме от момента их введения разными путями до обезвреживания и выведения — эти вопросы обобщает **фармакокинетика**.

Общие закономерности взаимодействия лекарственных веществ с их «мишенями» в клетках, органах (механизмы и виды действия лекарств), принципы дозирования в зависимости от состояния больных, проблемы, возникающие при длительном приеме и комбинировании лекарств, и ряд других обозначают как **фармакодинамику**.

Образно говоря, если фармакокинетика — то, что «организм делает с лекарством», фармакодинамика — то, что «лекарство делает с организмом».

Фармакокинетика — практически важный раздел фармакологии, получивший развитие за последнюю четверть века. Она описывает, что происходит с конкретным лекарственным веществом после его введения тем или иным путем: скорость и полноту всасывания (*абсорбции, резорбции*), проникновение через биологические барьеры, связывание белками плазмы, распределение и депонирование в тканях, превращение (*биотрансформацию*) в печени и других органах, пути и темп выведения самого лекарственного вещества и его метаболитов из организма.

Важность понимания фармакокинетики стала очевидной, когда выяснилось, что концентрация в крови лекарственного вещества, от которой прежде всего зависит выраженность лечебного и неблагоприятного воздействия препарата, подвержена значительным колебаниям у разных больных при введении им одинаковых доз. У одних людей она оказывается ниже терапевтической, у других — превосходит терапевтическую, что может вести к многочисленным побочным реакциям.

Проникновение лекарственных веществ через биологические барьеры

На своем пути к месту действия (к «мишени» в клетке) лекарству приходится преодолевать многочисленные барьеры. В зависимости от числа и характера клеточных слоев барьеры имеют разную степень сложности и по-разному проницаемы для лекарственных веществ.

С практической точки зрения наибольший интерес представляют следующие биологические **барьеры**: слизистые желудка и кишечника, ротовой полости и носоглотки, кожные покровы, стенки капилляров, гематоэнцефалический (отделяет кровь от внутренней среды мозга), плацентарный (разделяет кровообращение матери и плода), эпителий молочных желез, почечный. Большое влияние на проникновение лекарственного вещества имеет *величина рН сред по сторонам барьера*.

В конечном счете любой барьер построен из суммы оболочек (мембран) входящих в него клеток, а эти мембраны при некоторых различиях имеют принципиально одинаковое строение. Согласно современным представлениям, основу их составляет двойной слой фосфолипидов, гидрофильные «головки» которых обращены к внешней и внутренней поверхностям мембраны, омываемым водной средой. Гидрофобные углеводородные «хвосты» молекул фосфолипидов направлены в толщу мембраны и формируют практически непроницаемый слой для сильно полярных водорастворимых веществ. В липидную основу мембран погружены многочисленные белковые молекулы разных размеров и подвижности, часть из них прочно фиксирована на внешней поверхности мембраны, другие могут перемещаться от одной поверхности к другой (рис. 1).

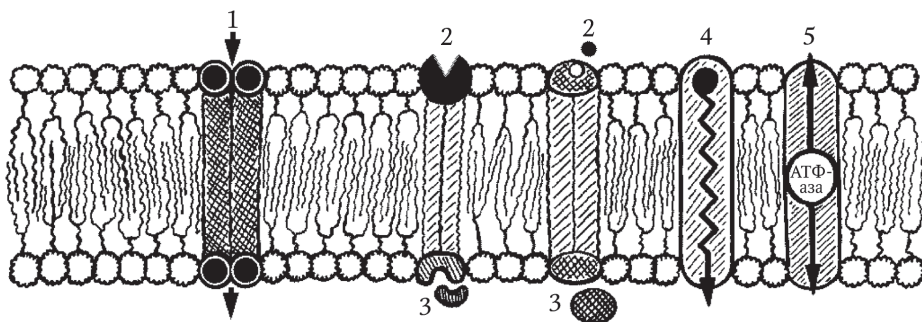


Рис. 1. Схема строения клеточной мембраны (поперечный срез). Гидрофильные «головки» молекул формируют внешнюю и внутреннюю поверхности; гидрофобные «хвосты» обращены в толщу мембраны и образуют ее липидный слой. Мембрану пронизывают многочисленные белковые каналы разного назначения: одни открываются при подходе волны возбуждения (1), через них устремляются ионы натрия, кальция, вызывая деполяризацию; другие (2) представлены специализированными рецепторами — информационное поле клетки, в результате взаимодействия с которыми медиаторы, гормоны, другие гуморальные регуляторы (каждый — через свой рецептор) открывают канал для входа определенного иона или активируют ферментную систему на внутренней поверхности клетки (3). Эта система включает цепь внутриклеточных реакций, изменяющих обмен и функцию клетки, — ответ на поступивший сигнал. В некоторых каналах (4) имеется подвижный белок-переносчик, он связывает метаболит по одну сторону мембраны и отдает его по другую сторону, выполняя роль челнока. Другие каналы имеют специальный фермент — специфическую АТФазу (аденозинтрифосфатазу), выполняющую роль «помпы» (5). С ее участием осуществляется энергозависимый (активный) транспорт определенных ионов и метаболитов

Некоторые пронизывают мембрану насквозь, образуя своего рода «трубки» — каналы со специфической проводимостью для ионов (натрия, калия, кальция, хлора). В невозбужденной клетке входы в такие каналы заперты зарядом, противоположным по знаку заряду проводимого иона. Под влиянием медиаторов, некоторых гормонов, распространяющейся волны деполяризации (нервного импульса, возбуждения мембраны клетки) входы в каналы могут открываться для «своих» ионов. Перемещение ионов идет из среды с большей концентрацией в среду с меньшей (по градиенту концентрации). Однако существует и активный перенос против большей концентрации, но он требует затраты энергии, которая черпается за счет гидролиза АТФ. В качестве АТФ-зависимых транспортеров выступают, например, гликопротеин Р («выкачивает» в просвет кишечника, почеч-

ных канальцев, желчных капилляров различные ксенобиотики), протеины А, В и С (осуществляют захват клетками печени органических анионов).

В клеточную мембрану встроены и другие транспортные белки, участвующие в процессах всасывания, распределения и выведения ксенобиотиков и лекарственных веществ.

Существует несколько вариантов прохождения лекарственного вещества через клеточные мембраны, в конечном счете — через биологические барьеры.

П а с с и в н а я д и ф ф у з и я. *Липидорастворимые вещества* — этанол, эфир этиловый, галотан, многие другие лекарственные вещества, а также некоторые яды (бензол, дихлорэтан, ацетон и др.), легко растворяются в липидной основе мембран и перемещаются внутрь клетки путем диффузии до тех пор, пока их концентрация по разные стороны мембраны не станет одинаковой (т. е. по градиенту концентрации). Более того, они могут даже накапливаться в толще мембраны, меняя ее свойства (проницаемость для ионов, проведение нервных импульсов и др.).

Ф и л ь т р а ц и я. В липидном слое мембраны взвешены подвижные молекулы белков, которые формируют временные поры, способные перемещаться в обоих направлениях. Они, в частности, проводят внутрь клетки воду. Через такие поры с током воды могут фильтроваться внутрь клетки *некрупные, незаряженные и водорастворимые молекулы* типа сахаров. Направление движения и его скорость зависят от разницы концентраций вещества по сторонам мембраны и скорости потока (конвекции) воды.

Небольшое число лекарственных веществ — *сильно полярные кислоты и основания*, — которые в физиологических границах рН всегда несут высокий заряд, т. е. полностью ионизированы и к тому же липидонерастворимы, не проникают через заряженные поры мембран и их липидную основу (миорелаксанты, гепарин и др.). Они не всасываются в желудочно-кишечном тракте, не проходят через гематоэнцефалический барьер (лишены центрального действия), плаценту. Только эндотелиальная стенка капилляров с диаметром незаряженных пор порядка 40 нм не служит для них препятствием. Естественно, что подобные вещества должны вводиться инъекционным способом.

Подавляющее число лекарственных веществ — *слабые кислоты или основания* — лишь отчасти ионизированы при биологических значениях рН. Степень ионизации препаратов зависит от их кислотности или основности (константы диссоциации) и рН. Поскольку ионизированная фракция препарата липидонерастворима и несет заряд, она не проходит через мембраны, но в силу полярности хорошо растворима в воде. Напротив, неионизированная фракция растворима в липидах мембраны и проникает через барьер, разделяющий две среды с разными значениями рН. Наиболее наглядно это можно наблюдать на примере барьера, разделяющего полость желудка с резко кислым содержимым (рН порядка 1,0—2,0) и кровь со слабощелочной реакцией (рН 7,35—7,4).

Лекарственные вещества — слабые кислоты (салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды и др.) — в кислой среде желудка будут пребывать преимущественно в липидорастворимой неионизированной форме, а всосавшись в кровь, переходить в ионизированное состояние (по крайней мере оно будет преобладать). Происходит как бы накачка лекарственных веществ — слабых кислот из желудка в кровь. С препаратами — слабыми основаниями все будет происходить наоборот: в кислом желудочном соке такие лекарства (морфин, атропин, теофиллин и др.) в основном ионизированы и плохо всасываются или не всасываются вовсе

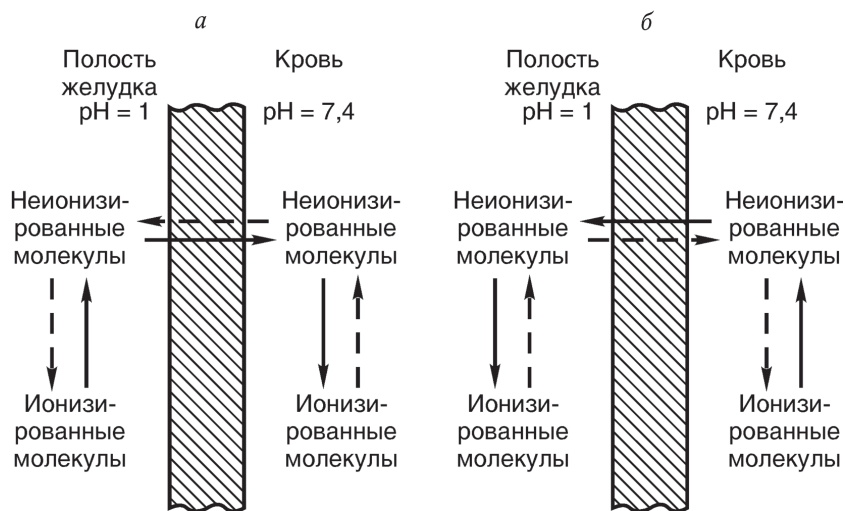


Рис. 2. Направление пассивного (сплошная стрелка) транспорта лекарств кислого (а) и основного (б) характера в зависимости от pH среды по сторонам мембраны (на примере слизистой желудка)

(рис. 2). Перемещаясь же в кишечник, такие лекарства встречают там слабощелочную среду, частично переходят в неионизированную форму и всасываются.

Лишь препараты — предельно слабые кислоты и основания — достаточно безразличны к pH биологических значений, и их всасывание через липидные мембраны желудка и кишечника идет примерно одинаково, поскольку всегда преобладают неионизированные фракции.

Таковы закономерности проникновения лекарственных веществ через мембраны (барьеры), разделяющие две среды с разными значениями pH.

Различия pH, не столь яркие, как в рассмотренном выше примере, всегда имеются, причем среда в тканях обычно несколько кислее, чем плазма крови.

Кроме рассмотренных выше вариантов проникновения есть и другие, имеющие более частный характер. К ним можно отнести так называемый *облегченный транспорт* некоторых жизненно важных для клеток веществ (глюкоза, аминокислоты и др.). Для них в мембранах имеются каналы со специфическими белками-переносчиками (пермеазы). Эти белки очень избирательно связываются со своими метаболитами и переносят их внутрь клетки, даже если концентрация их там выше, при этом сами остаются в толще мембраны. Еще более редким способом переноса лекарственных веществ через мембраны является *активный транспорт*. Он отличается от облегченного тем, что белки-переносчики используют энергию, получаемую при гидролизе АТФ, которая необходима для транспорта веществ против их концентрационного или электрохимического градиента. Активным транспортом переносятся через мембраны аминокислоты, азотистые основания (пурины, пиримидины) и лекарственные вещества, являющиеся их производными.

Еще одним способом трансмембранного переноса является *пиноцитоз*. Суть его состоит в том, что переносимое вещество контактирует с определенным

участком поверхности мембраны и этот участок прогибается внутрь, края углубления смыкаются, образуется пузырек с транспортируемым веществом. Он отшнуровывается от внешней поверхности мембраны и переносится внутрь клетки. С помощью пиноцитоза в клетку поступают некоторые белки, полипептидные гормоны. Вероятно, таким же способом внутрь клетки входят липосомы.

Характеристика различных барьеров будет рассмотрена при описании путей введения лекарств в организм. Здесь же необходимо кратко охарактеризовать два барьера, имеющих более общее значение при введении лекарства любым путем.

Стенки капилляров (гистогематический барьер) представляют собой липидопористую мембрану, отделяющую сравнительно небольшой внутрисосудистый сектор (плазма крови — в среднем порядка 3,5 л за вычетом форменных элементов крови) от интерстициального — межклеточного — сектора жидкости (в среднем порядка 10,5 л), из которого происходит снабжение клеток всем необходимым.

Внутренняя поверхность капилляров выстлана эндотелиальными клетками, плотно прилегающими друг к другу. Однако в местах контактов клеток имеются щели разного диаметра и сложности, сильно отличающиеся в капиллярах разных тканей (наиболее широкие — в печени). Снаружи эндотелиальная стенка покрыта слоем цементирующего вещества, в состав которого входит мукополисахарид — *гиалуроновая кислота*. В артериальном (начальном) отделе капилляра давление крови превосходит осмотическое давление интерстициальной жидкости. Именно здесь происходит выход в ткани воды, электролитов и растворенных в плазме веществ (в том числе лекарственных); в венозном отделе капилляра АД резко падает, и осмотическое давление плазмы, обусловленное белками, превосходит таковое в интерстициальном секторе. Здесь поток воды, электролитов и растворенных веществ идет в обратном направлении, т. е. осуществляется всасывание веществ (в том числе лекарственных) и их поступление в венозную кровь.

По сравнению с другими барьерами капиллярные стенки наиболее легко проницаемы для лекарств. Липидорастворимые вещества очень быстро диффундируют через мембрану, водорастворимые и ионы — через поры (их общая площадь оценивается в 0,2 % поверхности капилляров) и цементирующее вещество. Через поры проходят вещества с молекулами не крупнее молекулы полисахарида инулина (5000—6000 ммоль). Поэтому в качестве плазмозаменителей используют растворы веществ с большей молекулярной массой (полисахариды, белки и др.). В условиях патологии (гипоксия, воспаление, радиационные поражения и пр.) и под влиянием некоторых ферментов (гиалуронидаза, расщепляющая цементирующую гиалуроновую кислоту) происходит деструкция цементирующего слоя и расхождение эндотелиальных клеток.

В этом случае проницаемость капилляров для лекарственных и эндогенных веществ, в том числе крупномолекулярных, резко возрастает.

Таким образом, капиллярные стенки являются основным и легко проходимым барьером на путях распределения лекарств после резорбции, а также при всасывании препаратов из мышцы, подкожной клетчатки. Почти столь же проницаем гематоальвеолярный барьер для лекарств, вводимых в форме тонких аэрозолей.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Этот барьер относится к числу сложнейших в анатомическом и функциональном отношениях. Его проницаемость

для лекарств определяет степень их центрального действия и потому представляет особый интерес для фармакологии. Собственно ГЭБ — барьер между кровью и интерстициальной жидкостью мозга — пространство очень малого объема. ГЭБ представлен капиллярной стенкой, диффузным основным веществом (мукополисахариды, гликопептиды) и выступающими ее снаружи клетками и отростками нейроглии — опорной ткани мозга.

В целом ГЭБ ведет себя как типичная липидная мембрана, непроницаемая для ионизированных молекул. Даже нейромедиаторы самого мозга (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гамма-аминомасляная кислота) не проходят через ГЭБ. При выраженном кислородном голодании, травматическом шоке, черепно-мозговых травмах, воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ для лекарств вообще и тех, что обычно трудно проникают в мозг (например, многих антибиотиков), заметно возрастает.

В ЦНС различают еще два барьера: вещество мозга — спинномозговая жидкость (СМЖ) — и кровь. Поэтому субарахноидальное (прямо в СМЖ) введение антибиотиков, не проникающих через ГЭБ, преследует основную цель — воздействовать на инфекцию, гнездящуюся в оболочках, а не в веществе мозга.

Пути введения лекарственных средств

В зависимости от свойств и целей применения лекарственные вещества могут быть введены в организм разными путями. Последние разделяются на *энтеральные*, т. е. с использованием желудочно-кишечного тракта (пероральный, сублингвальный, ректальный пути), и *парентеральные*, когда лекарство вводят любым способом, минуя желудочно-кишечный тракт. Последние пути целесообразно разделить на инъекционные — с нарушением кожных покровов (подкожный, внутримышечный, внутривенный, субарахноидальный, внутриартериальный, внутрисердечный, в полость сустава и др.) и прочие — без нарушения целостности кожных покровов — ингаляционный, накожный, в естественные полости и раневые карманы и т. п. В медицинском обиходе термин «парентеральный» имеет обычно более узкое значение: им обозначают наиболее типичные и широко используемые пути введения — подкожный, внутримышечный и внутривенный. Такое сужение границ термина настолько привычно для врачей, фельдшеров и медицинских сестер, что именно в этом смысле данный термин будет использоваться в дальнейшем тексте учебника.

Характеристика способов введения лекарств в организм больного, требования к реализации назначений и техника введения препаратов должны быть особенно хорошо известны больничным фельдшерам и медицинским сестрам.

Энтеральные пути

Пероральный путь. Наиболее естественный, простой и удобный для больного, он не требует стерилизации лекарств и специально обученного персонала. Однако с точки зрения интересов терапии, особенно при оказании неотложной помощи, он далеко не всегда оказывается лучшим. Иногда он просто неприемлем (нарушение акта глотания, тяжелое или бессознательное состояние больного, упорные рвоты, ранний детский возраст и т. п.). Принятое внутрь лекарство встречает в желудке сильно кислую среду (рН 1,2–1,8) и весьма активный протеолитический фермент пепсин. Лекарство может подвергаться кислотному и ферментативному гидролизу и терять эффективность. К тому же всасывание (резорбция) многих лекарств (закономерности его были описаны

выше) сильно варьирует у разных людей и даже у одного и того же больного. Скорость и полнота всасывания зависят также от характера и времени приема пищи: большинство овощей и фруктов несколько снижают кислотность сока, молочные продукты замедляют процесс пищеварения в желудке и эвакуацию из него пищи, смягчают раздражающее действие лекарств на слизистую, могут связывать некоторые препараты в невсасывающиеся комплексы (например, антибиотики тетрациклинового ряда) или, напротив, улучшать всасывание жирорастворимых лекарств. Всасывание лекарственных веществ в кишечнике также зависит от времени эвакуации их из желудка (замедляется с возрастом и при патологии).

Таким образом, пероральный прием лекарств (за отдельными исключениями типа ацетилсалициловой кислоты и некоторых других с раздражающим действием на слизистую желудка) целесообразно производить за 30–40 мин до еды или спустя 1–2 ч после нее. Действие лекарств, принятых внутрь, начинается обычно через 15–40 мин. Скорость наступления эффекта зависит от характера лекарства и избранной формы, растворимости в воде, необходимой для распределения по поверхности слизистой, степени дисперсности порошка и распадаемости таблетки. Растворы и тонкие порошки всасываются быстрее, таблетки, капсулы, эмульсии — медленнее. Чтобы ускорить резорбцию лекарства и уменьшить раздражение слизистой, таблетки, предназначенные для всасывания в желудке, лучше предварительно измельчить или растворить в воде.

Лекарства, рассчитанные на всасывание в кишечнике (защищенные оболочкой от воздействия кислоты и пепсина), резорбируются в слабощелочной среде (рН 8,0–8,5). Там же всасываются жирорастворимые препараты из масляных растворов (например, витамины D, E, A и др.), но лишь после эмульгирования масла желчными кислотами. Естественно, что при нарушениях образования и выделения желчи их резорбция будет сильно страдать.

После всасывания в желудке и кишечнике лекарственные вещества через систему воротной вены поступают в печень, где частично связываются и обезвреживаются. Лишь пройдя печень, они поступают в общий кровоток, проходя фазы распределения, и начинают действовать. Если к тому же всасывание осуществляется медленно, фармакологический эффект в результате первичного прохождения вещества через печень и частичного обезвреживания может быть резко ослаблен. Поэтому дозировки лекарств при пероральном приеме, как правило, в 2–3 раза и более превышают дозы, которые вводятся под кожу или внутримышечно.

Несмотря на все недостатки, пероральный путь остается предпочтительным, если его использованию не препятствуют свойства препарата, состояние больного и цели применения. При этом следует придерживаться простого правила: лекарство должно приниматься в положении сидя или стоя и запиваться $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ стакана воды. Если состояние больного не позволяет принять ему сидячее положение, препарат нужно предварительно хорошо размельчить (если возможно — растворить) и запить водой малыми глотками, но в достаточном количестве. Необходимо это для того, чтобы избежать задержки порошка или таблетки в пищеводе, предупредить прилипание их к слизистой пищевода и ее повреждение.

Сублингвальный путь. Вследствие очень богатой васкуляризации слизистой рта всасывание лекарства, помещенного под язык, за щеку, на десну, происходит быстро. Естественно, что препараты, назначенные таким способом, не подверга-

ются воздействию основных пищеварительных ферментов и соляной кислоты. И наконец, резорбция осуществляется в систему верхней поллой вены, в результате чего лекарства поступают в общий кровоток, минуя печень. Они действуют быстрее и сильнее, чем при пероральном приеме. Таким путем вводят некоторые сосудорасширяющие вещества, в частности антиангинальные (нитроглицерин, валидол и др.), когда необходимо получить очень быстрый эффект, стероидные гормоны и их производные, гонадотропины и некоторые другие средства, число которых в общем невелико. Сублингвально используются легкорастворимые таблетки, растворы (обычно на кусочке сахара), рассасывающиеся пленки (на десну). Раздражающее действие лекарств и неприятный вкус служат серьезным ограничением к более широкой реализации этого пути.

Ректальный путь. К нему прибегают в тех случаях, когда пероральный путь недоступен или нужно воздействовать местно на слизистую прямой кишки. Из нее лекарства довольно быстро всасываются в венозную сеть бассейна нижней поллой вены, и примерно 50 % дозы поступает в общий кровоток в обход печени. Поэтому сила действия лекарств при ректальном введении немного выше (на $\frac{1}{4}-\frac{1}{3}$), чем при пероральном приеме. Если препарат применяется в растворе, объем лечебной клизмы не должен превышать 50–100 мл для взрослого. При введении ректальным путем раздражающих веществ (аминофиллин и др.) раствор предварительно смешивают с равным количеством крахмальной слизи. Ректальный путь иногда используют для питания тяжелобольных (после операций на пищеводе, желудке, кишечнике, при перитоните, бессознательном состоянии больного, упорных рвотах и т. п.) и в борьбе с обезвоживанием. В этих случаях прибегают к капельным клизмам объемом до 1–1,5 л/сут и более. Необходимо учитывать, что прямая кишка не вырабатывает пищеварительных ферментов и в ней всасываются только вода, соли, глюкоза, аминокислоты и низкомолекулярные пептиды.

Для прямого воздействия на слизистую прямой кишки (трещины, геморрой и пр.) и параректальную клетчатку препараты вводят в ректальных свечах, при этом всасывание идет гораздо медленнее, чем из растворов, и это обеспечивает более длительный местный эффект.

Парентеральные пути

В группе парентеральных путей наиболее часто используют подкожный, внутримышечный и внутривенный (табл. 2). Благодаря быстрому наступлению эффекта эти три способа предпочтительны при оказании неотложной помощи; к ним прибегают при назначении лекарств, не всасывающихся или разрушающихся в желудочно-кишечном тракте (инсулин, миорелаксанты, бензилпенициллин, ряд других антибиотиков, аминогликозиды и пр.). В вену вводят средства для внутривенного наркоза, обезболивающие, противосудорожные, сосудорасширяющие и другие вещества.

Помимо обязательной стерильности самих препаратов и владения техникой инъекций, необходимо строго выполнять ужесточившиеся требования к стерилизации шприцев, систем для капельного вливания в вену растворов либо пользоваться одноразовыми инструментами. Причины ужесточения общеизвестны: угроза заражения вирусами гепатита, ВИЧ, полирезистентными штаммами микробов.

Таблица 2

Характеристика подкожного, внутримышечного и внутривенного путей введения лекарственных веществ

Показатель	Подкожный путь	Внутримышечный путь	Внутривенный путь
Скорость наступления эффекта	Для большинства лекарств, вводимых в водных растворах, через 10–15 мин		Максимальная, часто в момент инъекции
Длительность действия	Меньше, чем при пероральном приеме		Меньше, чем при подкожном и внутримышечном введении
Сила действия лекарства	В среднем в 2–3 раза выше, чем при пероральном приеме той же дозы		В среднем в 5–10 раз выше, чем при пероральном приеме
Стерильность препарата и асептичность процедуры	Строго обязательны		Строго обязательны
Растворитель	Вода, редко нейтральное масло	Вода, нейтральное масло	Только вода, в исключительных случаях ультраэмulsion заводского изготовления
Растворимость лекарственного вещества	Обязательна	Не обязательна, можно вводить взвеси (суспензии)	Строго обязательна
Отсутствие раздражающего действия	Обязательно	Всегда желательно, иначе инъекции болезненны, возможны асептические абсцессы	Желательно, иногда игнорируется, тогда вену «промывают» теплым физиологическим раствором
Изотоничность (изоосмотичность) раствора	Обязательна, резко гипо- и гипертонические растворы вызывают некрозы ткани		Не обязательна, если вводятся небольшие объемы раствора (до 20–40 мл)

Поскольку основные характеристики этих путей даны в табл. 2 (ее нужно внимательно изучить), можно обойтись лишь краткими комментариями и сведениями, не отраженными в ней.

Внутримышечный путь. Введение этим способом менее болезненно, чем инъекция в подкожную клетчатку. Наиболее быстро резорбция идет из дельтовидной мышцы плеча, чаще же в практике инъекцию делают в наружный верхний квадрант ягодичной мышцы (она более объемна, что важно при многократных инъекциях). При введении масляных растворов или взвесей необходимо предварительно убедиться, что игла не попала в сосуд. В противном случае возможна эмболия сосудов с тяжелыми последствиями. Всасывание можно ускорить наложением грелки или, напротив, замедлить пузырем со льдом.

Подкожный путь. Его обычно используют при оказании неотложной помощи на месте катастрофы для инъекций обезболивающих, сосудосуживающих, психоседативных средств, противостолбнячной сыворотки и т. п. Это обычный путь для введения инсулина. В медицине катастроф могут использоваться шприц-дозы однократного применения. Для массовой вакцинации в короткие сроки созданы безыгольные инъекторы, которые за счет высокого давления, создавае-

мого в приборе, позволяют вводить вакцину без нарушения кожного покрова. Эта процедура весьма болезненна.

Лекарственные вещества быстрее всасываются из подкожной клетчатки передней стенки живота, шеи и плеча. В критических случаях, когда внутривенный путь уже задействован или труднодоступен (обширные ожоги), подкожный способ используют для борьбы с обезвоживанием, электролитным и щелочно-кислотным дисбалансом, для парентерального питания. Производят длительное капельное вливание в подкожную клетчатку (места инъекций чередуют), скорость которого должна соответствовать скорости всасывания раствора. За сутки таким путем удастся ввести до 1,5–2 л раствора. Скорость резорбции можно существенно повысить добавлением во вливаемую жидкость препарата гиалуронидазы (лидазы). Растворы (солей, декстрозы, аминокислот) обязательно должны быть изотоническими.

Внутривенный путь. Таким путем обеспечивается наиболее быстрое и полное воздействие лекарственного вещества на организм. Вместе с тем этот путь требует особой ответственности, чисто практической умелости, осторожности и знания свойств вводимого препарата. Здесь в короткий срок достигаются максимальные (пиковые) концентрации вещества в сердце, высокие — в ЦНС, лишь затем происходит его распределение в организме. Поэтому во избежание токсического эффекта инъекции ядовитых и сильнодействующих лекарств следует производить медленно (2–4 мл/мин), в зависимости от фармакологических свойств препарата, после предварительного разведения ампульного раствора (обычно 1–2 мл) раствором натрия хлорида или глюкозы. Недопустимо наличие в шприце пузырьков воздуха в связи с опасной для жизни воздушной эмболией. К некоторым препаратам может наблюдаться *сенсibilизация* (т. е. они стали для больного аллергенами) или генетически обусловленная повышенная чувствительность (*идиосинкразия*). Помимо предварительного опроса больного и его близких, проведения внутривенных проб часто требуется отказ от некоторых препаратов (прокаин, пенициллины и др.). Идиосинкразия вызывает молниеносное развитие токсических реакций, предсказать которые невозможно. Поэтому инъекции особо опасных в этом отношении веществ (йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты, хинин и др.) производят в два этапа: вначале вводят пробную дозу (не более $\frac{1}{10}$ общей) и, убедившись в достаточной переносимости препарата, через 3–5 мин инъецируют остальное количество.

Введение лекарств в вену должно выполняться врачом или под его наблюдением при постоянном контроле за реакцией пациента. Если установлена система для вливания (инфузии), то введение дополнительных лекарств производят через нее. Иногда для инъекций используют постоянный (на несколько дней) внутривенный катетер, который в интервалах между введениями заполняют слабым раствором гепарина и затыкают стерильной пробкой. Для внутривенных инъекций пользуются тонкими иглами и всячески избегают просачивания крови в ткани, что может привести к раздражению и даже некрозу паравенозной клетчатки, воспалению вены (флебиту).

Некоторые вещества оказывают на стенку вены раздражающее действие. Их следует предварительно сильно развести в растворе для вливания (солевом, декстрозы) и вводить капельно. Для осуществления капельных внутривенных вливаний существуют специальные системы разового пользования, которые снабжены капельницами с затворами, позволяющими регулировать скорость вливания (обычная — 20–60 капель в минуту, что соответствует примерно 1–3 мл/мин).

Для медленного введения в вену более концентрированных растворов иногда используют также специальные аппараты — инфузаторы, позволяющие производить длительное введение раствора препарата со строго постоянной заданной скоростью.

Внутриартериальный путь. Требования к лекарствам, вводимым внутриартериально, в полость левого желудочка сердца, субарахноидально и в губчатое вещество кости, в общем совпадают с теми, которые предъявляются к препаратам, назначаемым в вену.

К введению лекарств в артерию прибегают со специальными целями, когда необходимо создать в снабжаемой ею ткани, органе большую концентрацию препарата (например, антибиотика, противоопухолевого средства и др.). Достигнуть подобных концентраций вещества в органе при иных путях введения вследствие побочных реакций невозможно. В артерию вводят также сосудорасширяющие средства при обморожениях, эндартериите, с целью рентгеновского исследования регионарных сосудов и в ряде других случаев.

Следует иметь в виду, что стенки артерий, в отличие от вен, содержат значительные количества связанных катехоламинов (норадреналин, адреналин), которые при введении веществ с раздражающими свойствами могут освободиться и вызвать стойкий спазм сосуда с некрозом снабжаемой ткани. Внутриартериальные инъекции осуществляет только врач, как правило хирург.

Внутрикостный путь. По скорости распределения вещества в организме этот путь приближается к внутривенному (недопустимо введение взвесей, масляных растворов, пузырьков воздуха). Используют его иногда в травматологии для регионарного обезболивания конечности (введение местного анестетика в эпифиз кости и наложение жгута выше места введения). Этим приемом пользуются довольно редко, гораздо чаще к внутрикостному введению лекарств, плазмозамещающих жидкостей и даже крови прибегают вынужденно при обширных ожогах, в том числе у детей (введение в пяточную кость). Пункция кости весьма болезненна и требует местного обезболивания по ходу иглы, которая может оставаться в кости для повторных вливаний, для чего ее заполняют раствором гепарина и закрывают пробкой.

Субарахноидальный путь. Его используют для введения в спинномозговой канал с проколом оболочек мозга местных анестетиков или морфиноподобных анальгетиков (спинномозговая анестезия), а также при химиотерапии менингитов — инфекций, гнездящихся в мозговых оболочках и труднодоступных для препаратов (пенициллины, аминогликозиды и др.), вводимых другими способами. Инъекции обычно делают на уровне нижних грудных — верхних поясничных позвонков. Процедура достаточно деликатная технически и производится опытным анестезиологом или хирургом. Если количество вводимого раствора превышает 1 мл, через иглу предварительно выпускают такой же объем спинномозговой жидкости. Для пункций целесообразно применять тонкие иглы, так как отверстие в твердой мозговой оболочке плохо затягивается и через него сочится в ткани ликвор. Это вызывает изменение внутричерепного давления и тяжелые головные боли.

Близок к нему по технике **эпидуральный способ** введения лекарств, когда игла вводится в спинномозговой канал, но твердая оболочка спинного мозга не прокалывается. Таким путем для анестезии корешков спинного мозга обычно вводятся растворы местных анестетиков (лидокаин и др.) для надежного обезболивания органов, тканей ниже уровня инъекции в послеоперационном периоде

и в других случаях. Через иглу в эпидуральное пространство может вводиться тонкий катетер, и вливание раствора анестетика повторяют по мере необходимости.

Все инъекционные способы введения лекарственных веществ требуют не только стерильности препаратов и инструментария, но и максимального соблюдения всех требований асептики при выполнении, казалось бы, даже простых процедур.

Ингаляционный путь. Этим путем пользуются в хирургии для ингаляционного наркоза, но значительно чаще его используют для воздействия на мускулатуру бронхов при астме, для лечения нагноительных процессов в бронхах и легких, воспаления слизистой трахеи, глотки, проведения кислородотерапии. Ингаляции лекарств производят с помощью специальной аппаратуры (от простейших спрей-баллончиков для самостоятельного применения больным до стационарных аппаратов). С током воздуха в дыхательные пути поступают лекарственные вещества в виде газов (кислород, динитрогена оксид и пр.), паров (эфира этилового, галотана, эфирных масел из растительного сырья и т. п.) или аэрозолей. Последние, пожалуй, по частоте применения доминируют. Глубина их проникновения в дыхательные пути во многом зависит от размеров частиц. Частицы величиной 0,5—5 мкм легко проникают в бронхиолы и легочную ткань и оказывают максимальный терапевтический эффект на этот отдел дыхательного тракта (разумеется, при активном их вдыхании). Они являются оптимальными для купирования приступов бронхоспазма. Более крупные частицы (от 5 до 20 мкм) оседают в бронхах — в форме таких аэрозолей целесообразно использовать антибиотики и другие химиотерапевтические средства при лечении инфицированных очагов воспаления (бронхит, бронхоэктатическая болезнь и пр.). При дальнейшем увеличении размеров частиц они оседают на слизистой трахеи и верхних дыхательных путей, поэтому такие аэрозоли (частицы 20—50 мкм) более выгодны при трахеитах, ларингитах, ангинах. Конечно, для воздействия на слизистую носоглотки и полости рта, трахею можно использовать и тонкие аэрозоли, но в этом случае они не должны вдыхаться больным во время ингаляции.

Как известно, в легких осуществляется очень тесный контакт вдыхаемого воздуха с кровью. Если учесть к тому же огромную альвеолярную поверхность (150—200 м² у взрослого), станет понятной быстрота резорбции лекарств, вводимых ингаляционным путем. Это прежде всего относится к газам, парам и очень тонким аэрозолям (менее 1 мкм), которые сразу же проникают в альвеолы. Некоторые лекарственные вещества (например, гепарин, кромоглициевая кислота, беклометазон и др.) могут сорбироваться эпителием бронхиол и легких, накапливаться там и действовать длительно, другие частично подвергаются обезвреживанию.

Накожный способ (аппликационный). Кожа представляет собой, пожалуй, наиболее сложный барьер, отделяющий внутреннюю среду человека от внешней, часто неблагоприятной и агрессивной. Как орган она выполняет и ряд других функций (теплообмена, выделения, дыхания), рассмотрение которых выходит за рамки темы. Внешний эпидермальный слой кожи состоит из многочисленных ороговевших клеток, связанных цементирующим веществом, в состав которого входят гиалуроновая и хондроитин-серные кислоты. Фермент гиалуронидаза (лидаза) способен вызывать деполимеризацию гиалуроновой кислоты и увеличивать проницаемость кожи для химических агентов. Эпидермальные клетки содержат значительные количества липидов и белок кератин. Последний очень устойчив к действию ферментов, слабых кислот, нерастворим в воде, спирте, эфире, но гидролизруется щелочами. Поэтому щелочные растворы довольно легко вызывают размягчение кожи. Подлежащий дермальный слой очень богат капиллярами,

может рассматриваться как пористая мембрана, не представляющая препятствия для проникновения лекарств.

Поверхность кожи покрыта очень тонкой (7–10 мкм) пленкой липидо-водной эмульсии, представляющей собой комбинацию секретов сальных и потовых желез (эфирные холестерина, триглицериды жирных кислот, вода, соли, азотистые шлаки обмена). Анатомическая связь глубоких слоев кожи с поверхностью осуществляется через потовые и сальные железы, где барьер истончается до однослойного эпителия, и через волосные фолликулы.

Кожа в целом ведет себя как более или менее (в железах) мощная липидная мембрана. Гидрофильные вещества (сахара, ионы и др.) не всасываются кожей и действуют поверхностно (это относится и к большинству антисептических веществ, антибиотиков). Липофильные вещества (этанол, стероидные гормоны, бензокаин и пр.) проникают пропорционально их растворимости в жирах, но медленно.

Всасывание лекарств через поврежденную кожу (мацерация, пролежни, трещины, ожоги, механические повреждения и т. п.) резко усиливается.

Проникающая способность во многом зависит от характера основы, на которой приготовлено лекарство. Из масляных основ ближе по составу к кожному салу человека стоят ланолин, свиной жир, спермацет. Мази, линименты (особенно с щелочным компонентом), гели, различные кремы на их основе обладают большей проникающей способностью. Очень активно лекарства всасываются, если они приготовлены на универсальном растворителе — диметилсульфоксиде. К тому же он обладает заметным противовоспалительным, противоаллергическим и антимикробным действием.

Мази, наложенные на очаг острого воспаления, препятствуют оттоку экссудата, потоотделению, повышают местную температуру, расширяют сосуды дермального слоя кожи и обостряют воспаление подобно своеобразному компрессу. Поэтому жирные мази не применяются при остром воспалении и мокнущих процессах. Они показаны при хроническом воспалении, где оказывают разрешающее (рассасывающее) действие.

Следует принимать в расчет, что в разных участках тела кожный барьер неодинаково прочен и меняется с возрастом. У детей, особенно раннего возраста, кожа более тонкая и нежная, липидорастворимые вещества всасываются через нее гораздо легче и могут вызвать нежелательные общие реакции (например, мази, содержащие стероидные противовоспалительные средства). Активное втирание способствует проникновению лекарства в глубокие слои кожи и его всасыванию. Препараты, растворимые в воде, и суспензии (болтушки) практически не всасываются через неповрежденную кожу и оседают на ней после испарения жидкости, оказывая охлаждающий эффект. Именно такие формы предпочтительны при острых воспалительных процессах, как и эмульсии, гели.

Интраназальный и конъюнктивальный пути. Слизистая носа выстлана однослойным эпителием и богато васкуляризована, что обеспечивает высокую проникающую способность для лекарств. Чаще всего они вводятся в виде капель, реже — мазей, эмульсий. Этот путь обычно используют для местного воздействия при насморке. Следует иметь в виду, что входящие в такие капли сосудосуживающие вещества вызывают при многократном закапывании стойкий спазм сосудов подслизистой с последующей атрофией, высушиванием (истончение эпителия, нарушение секреторной функции) и ослаблением естественной барьерной функции эпителия, способности противостоять инфицированию (особенно легко —

у детей). Поэтому применять сосудосуживающие вещества интраназально можно лишь кратковременно на пике воспаления: не более 2–3 дней — у детей (не злоупотребляя частотой закапывания) и не более недели — у взрослых.

Введение лекарств в конъюнктивальный мешок в форме растворов (в виде капель), мазей, глазных пленок используется только для местной терапии. Обычные цели: лечение глаукомы (нарушение оттока внутриглазной жидкости с повышением давления, распирающими болями, постепенным развитием слепоты), рассасывающая терапия при начинающейся катаракте, местная противовоспалительная и противомикробная терапия при конъюнктивитах, лечение травм глаза, трахомы и др. Это практически предопределяет и выбор лекарственных средств.

Как известно, роговая оболочка глаза лишена сосудов, а наружные слои эпителия формируют липидный барьер. Повреждение эпителия ведет к утрате барьерной функции, и в переднюю камеру глаза начинают свободно проникать водорастворимые вещества и ионы. Зная рН влаги передней камеры глаза (порядка 7,5–7,6) и меняя кислотность глазных капель, можно ускорить или замедлить всасывание лекарственных веществ. Разумеется, изменение рН глазных капель должно быть в границах, не вызывающих раздражения глаза. Это требование относится и к самим лекарственным веществам. Получили распространение при лечении глаукомы глазные пленки (пластинки), закладываемые за веко. Рассасывание их с освобождением препарата идет медленно с довольно постоянной скоростью.

При использовании глазных капель нужно иметь в виду, что конъюнктивальный мешок не вмещает более двух капель, остальное скатывается наружу или в слезный канал. Закапывание производят под нижнее веко (для этого оно оттягивается), при этом взгляд обращается вверх, после чего веки смыкают на 2–3 мин. Все назначения делает врач-офтальмолог (лишь капли сульфацидамида можно рассматривать как домашнее средство до обращения к специалисту). По назначению врача применяют и так называемые глазные ванночки, с помощью которых промывают конъюнктивальный мешок при воспалении.

Другие пути введения лекарственных веществ. Рассмотренные выше пути введения лекарственных веществ являются типичными, т. е. наиболее часто используемыми. Но ими не исчерпываются возможные способы. При наличии соответствующих показаний лекарства могут вводиться в суставную сумку, в плевральную, перитонеальную и в гайморовые полости, в полость мочевого пузыря и матки. Эти способы можно рассматривать как узкоспециальные. Выполняются они врачами, практикующими в соответствующих областях медицины, и их рассмотрение в настоящем учебнике излишне.

Распределение лекарственных веществ в организме

По мере всасывания в кровь лекарственные вещества подвергаются неодинаковому и часто сложному распределению в средах, органах и тканях, что значительно влияет на направленность, силу и длительность действия, на их токсичность.

Изучение закономерностей распределения — важный раздел фармакокинетики, в конкретном исследовании которой принимают участие и клинические фармакологи. Это весьма специальная область знаний, она располагает своими (химическими и иными) методами, математическим аппаратом, что выходит за рамки настоящего учебника. Поэтому в данном подразделе будут кратко рассмотрены лишь самые общие закономерности распределения лекарственных веществ в организме больного.

1. После всасывания многие *лекарства неспецифически и обратимо связываются белками плазмы*, в основном альбуминами. При этом разные препараты могут конкурировать друг с другом за одни и те же зоны связывания на поверхности белка (вещества кислого характера — за свои зоны, основного — за свои) и вытеснять друг друга. Степень связывания сильно варьирует для разных веществ даже одного и того же класса (например, в ряду барбитуратов она составляет от 5–15 до 90 % всего содержания в крови). Высокий процент связывания характерен для гидрокортизона и его аналогов, полусинтетических пенициллинов и ряда других антибиотиков, некоторых противовоспалительных средств и т. п.

Связанные белками фракции лекарства не проникают в ткани, фактически лишены фармакологического действия и образуют *плазменное депо* лекарственного вещества. Способностью проникать в ткани и действовать обладает лишь свободная фракция препарата в плазме. Связывающая способность крови значительно падает при белковом голодании, заболеваниях печени, обширных ожогах, с возрастом, при возмещении кровопотери безбелковыми жидкостями. В результате увеличения доли несвязанных препаратов их активность заметно возрастает вплоть до развития опасных эффектов. Между свободной фракцией препарата и фракцией, связанной белками, поддерживается динамическое равновесие: по мере выхода свободного вещества в ткани его количество восполняется за счет ранее связанного белками.

2. *Свободная фракция препарата* диффундирует из сосудистого русла и подвергается *распределению в водной фазе* организма. Общий объем водной фазы велик и составляет примерно 60–70 % массы тела (уменьшается при ожирении и в старческом возрасте). Она включает три сектора: внутрисосудистый — 5 % массы тела, интерстициальный (межклеточный) — 15 % и внутриклеточный — 50 %.

При внутривенном введении распределение лекарства в водной фазе происходит в два этапа:

1) содержание препарата в крови быстро достигает пиковых концентраций, и он прежде всего поступает в *богато васкуляризованные ткани* (сердце, мозг, легкие, почки), которые принимают на себя первый фармакологический (и токсический) «удар» препарата. Этот этап распределения нельзя не учитывать при введении сильнодействующих лекарств — опасность быстрых инъекций их очевидна;

2) в течение последующих 6–10 мин после инъекции происходит *перераспределение лекарства по всей водной фазе*, включая органы с замедленным кровотоком (скелетные мышцы, подкожная клетчатка и др.). Концентрация препарата в тканях выравнивается.

При подкожном и внутримышечном введении (тем более при приеме внутрь) первая фаза выражена слабо или отсутствует — резорбция и распределение идут параллельно.

3. Дальнейшее распределение лекарства зависит от его липофильности и сродства к определенным тканям. Вещества с высокой липофильностью в большей или меньшей мере *поглощаются жировой тканью, создавая в ней депо*, которое отдает препарат по мере его инактивации, выделения и снижения концентрации в крови (например, до 70 % тиопентала натрия, введенного в вену, затем обнаруживается в жировой ткани и медленно возвращается в кровь, обуславливая после-наркозную депрессию). Некоторые лекарства обладают избирательным химическим сродством к тем или иным органам (тканям) и способны создавать *органный резерв* и оказывать свое действие, когда концентрация их в крови уже стала исчезающе малой.

Распределение лекарственного вещества в организме характеризует фармакокинетический параметр — объем распределения (V_d) (или «кажущийся» объем распределения) — это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения введенной дозы лекарства до концентрации, обнаруженной в плазме.

V_d выражается в литрах (л) на среднюю массу тела 70 кг или на килограмм массы тела (л/кг), что предпочтительнее. Рассчитывается по формуле:

$V_d = \text{Доза (г)} : \text{Концентрация лекарственного вещества в крови (г/л) после внутривенного введения}$. Например, если после введения 100 мл 5 % раствора (т. е. 5,0 вещества) концентрация лекарства в крови составляет 0,05 г/л, то $V_d = 100$ л (на 70 кг массы тела), или 1,43 л/кг.

У человека массой 70 кг общий объем жидкости ~ 42 л (0,6 л/кг), в том числе объем жидкости в сосудистом русле (в плазме) составляет 3–4 л (0,05 л/кг), внеклеточной — 14 л (0,2 л/кг), внутриклеточной — 24 л (0,34 л/кг).

Если лекарственное вещество остается в плазме, то его V_d будет равен объему плазмы — примерно 0,05 л/кг. Если V_d превышает 42 л (0,6 л/кг), это означает, что лекарственное вещество распределяется в организме неравномерно, оно интенсивно проникает в клетки и находится во внутриклеточном пространстве в более высокой концентрации, чем в сосудистом русле и вне клеток.

Сведения о V_d конкретных лекарственных веществ приводятся в современной справочной литературе. В практике неотложной и интенсивной терапии этот параметр используется для расчета индивидуальной нагрузочной дозы лекарственного вещества, необходимой для создания у пациента эффективной концентрации в плазме. Нагрузочная доза ($D_{\text{нагр.}}$) = $V_d \times C$ (эффективная концентрация лекарственных веществ в крови).

Преобразования лекарственных веществ в организме (биотрансформация лекарств)

Проблеме биотрансформации (метаболизма) лекарственных веществ, ядов и вообще чужеродных химических факторов среды (ксенобиотиков) сейчас придают огромное значение не только фармакологи, но и токсикологи, онкологи, профпатологи, гигиенисты. Стремительно нарастающее загрязнение внешней среды придало этой проблеме острый и поистине глобальный характер.

Стратегическое значение биотрансформации состоит в переводе чужеродного и потенциально опасного для организма вещества в достаточно водорастворимое, чтобы быстрее вывести его с мочой (основной путь), желчью, потом. Эта цель достигается переводом молекул лекарств в более полярные, более ионизированные, менее липофильные, хуже связывающиеся с белками плазмы и тканей, хуже проникающие через биологические барьеры, нереабсорбирующиеся в почках и кишечнике. Эти задачи не всегда решаются системами биотрансформации в полной мере. Процесс осуществляется ферментативным путем, для чего используются системы, сложившиеся в процессе эволюции для обезвреживания вредных или бесполезных компонентов пищи и ненужных метаболитов. Организм специально ничего не «изобретает» для инактивации лекарств.

Биотрансформация лекарств почти исключительно (на 90–95 %) протекает в эпителиальных клетках печени (в их микросомальном аппарате, содержащем наборы ферментов). Остальные количества инактивируются в тканях желудочно-кишечного тракта, легких, коже и плазме крови. Какое-то количество лекарственных веществ выводится из организма в неизменном виде (разное количество для разных препаратов).

В значительно упрощенном виде можно привести следующие типовые процессы биотрансформации лекарств.

Фаза I включает *несинтетические реакции* превращения исходного вещества в более полярный метаболит, который при достаточной полярности и водорастворимости может выводиться из организма:

1. *Окисление* — один из наиболее характерных и частых путей инактивации препаратов. Реакции окисления осуществляются в гепатоцитах системой микросомальных ферментов *оксидаз* (основной представитель — цитохром P-450), имеющих очень низкую субстратную специфичность. Окисляющие ферменты чаще «атакуют» боковые цепочки молекул. Отнятие водорода (суть окисления) может сопровождаться последующим присоединением к конечному углероду различных радикалов. Для некоторых эндогенных веществ (медиаторы, гормоны и др.) предусмотрены специфические ферменты, например моноаминоксидаза для катехоламинов и серотонина, гистаминаза для гистамина, инсулиназа для инсулина и т. п.

2. *Восстановление* — сравнительно редкий путь превращения лекарственных веществ. Он характерен, в частности, для гормонов стероидной структуры и их аналогов. Восстановлению в аминосоединения подвергаются также некоторые нитраты.

3. *Гидролиз* — очень важный путь инактивации сложных эфиров и амидов, к которым относятся многие лекарственные вещества. В процессе гидролиза происходит расщепление сложной эфирной связи или (труднее) амидной с присоединением воды. Ферменты, катализирующие этот гидролиз, — эстеразы — имеют большую или меньшую субстратную специфичность. Активность амидаз (пептидаз) гораздо ниже.

Фаза II включает *синтетические реакции соединения или конъюгации*. Конъюгация — связывание лекарственного вещества или его метаболитов, образовавшихся в реакциях фазы I, с каким-либо гидрофильным веществом, присутствующим в организме. Соединения, с которыми идет конъюгация, предварительно активируются (за счет АТФ образуется макроэргическая связь) в биохимических реакциях. Процесс протекает в микросомах печени. Типичными реакциями конъюгации являются связывание с уксусной кислотой (ацетилирование), с глюкуроновой кислотой (глюкуронирование), с сульфатом, глицином, метилирование по азоту, сере. В результате образуются высокополярные гидрофильные конъюгаты, которые часто лишены фармакологической активности и легко выводятся из организма с мочой почками и другими путями. Иногда реакции фазы II могут предшествовать реакциям фазы I.

Некоторые реакции биотрансформации, и конъюгации в частности, могут привести к образованию более активных и/или более токсичных продуктов. В ряде случаев исходно неактивное вещество трансформируется в метаболиты, обладающие полезным фармакотерапевтическим действием, — тогда такое исходное вещество называется *пролекарством*. Многие современные лекарственные средства (эналаприл, лозартан, симвастатин и др.) являются пролекарствами, обладающими лучшей всасываемостью, более высокой биодоступностью, чем их фармакологически активные метаболиты.

Индивидуальная скорость биотрансформации одних и тех же лекарственных веществ может различаться в 6 и более раз у людей со здоровой печенью. Это очень важно знать при назначении терапии, требующей достаточно строгого уровня данного препарата в крови (например, некоторых противотуберкулезных, противоэпилептических средств и т. п.). Этот показатель определяют предвари-

тельно, так как одна и та же доза у одного больного может оказаться недостаточной и не дать лечебного эффекта, а у другого — быть избыточной и вызвать серьезное осложнение. Соответственно больных делят на «сильных» («быстрых») инактиваторов и «слабых» («медленных») инактиваторов.

Процессы обезвреживания сильно страдают у больных с патологией печени (острые и хронические гепатиты, цирроз и пр.). Длительность действия лекарства у них начинает определяться одним фактором — скоростью выведения неизмененного вещества из организма. При обычных (часто стандартных, «по инструкциям») схемах приема и дозах у них легко возникает задержка (*кумуляция*) препарата с развитием избыточных фармакологических и токсических реакций.

При пероральном применении лекарственное вещество начинает подвергаться биотрансформации уже в кишечнике и при первом прохождении через печень, т. е. до попадания в системный кровоток. Этот этап биотрансформации обозначается термином *пресистемный метаболизм*, или *метаболизм первого прохождения*. Выраженный пресистемный метаболизм может существенно ослабить фармакологический эффект лекарства, снижая его биодоступность. *Биодоступность* (*биоусвояемость*) (*F*) характеризуется долей лекарственного вещества от введенной дозы, которая поступает в системный кровоток в активном виде. Обозначается в процентах.

Биодоступность зависит не только от метаболизма первого прохождения, но и от свойств лекарственной формы, скорости всасывания, условий, влияющих на абсорбцию лекарственного вещества из ЖКТ. При пероральном введении биодоступность может быть самой различной (от 0 до 100 %), при внутривенном введении она составляет 100 %, при внутримышечном и подкожном — приближается к полной.

Так как специфичность обезвреживающих систем невелика, многие лекарства могут конкурировать друг с другом за общий путь биотрансформации, оказывая тем самым взаимное влияние на силу и длительность фармакологического эффекта.

Наконец, в процессе лечения, особенно длительного, легко развивается *биохимическая адаптация* организма в ответ на долгое присутствие во внутренней среде чужеродного химического фактора. Эта адаптация состоит в усиленной выработке новых порций ферментов данного типа трансформации — *индукции ферментов*. В результате адаптации скорость обезвреживания данного лекарства (а также других, инактивируемых по этому пути) может возрасти в 2—4 и более раз. При этом снижается и укорачивается лечебный эффект. Наиболее сильными индукторами являются лекарства с высокой липофильностью (типичный пример — фенobarбитал).

Все перечисленные закономерности биотрансформации лекарственных веществ должны приниматься во внимание при определении доз и режима лечения как одним препаратом, так и (особенно) при комбинированной терапии.

Пути и механизмы выведения (экскреции) лекарственных веществ

Лекарственные вещества и их метаболиты могут покидать организм различными путями: через кишечник с калом, выдыхаемым воздухом, секретом потовых и сальных желез кожи, бронхиальных желез, однако решающая роль в процессе экскреции принадлежит почкам. Значение имеют все три механизма мочеобразования: клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция.

Процесс *пассивной ультрафильтрации лекарств* осуществляется в клубочках нефронов. При этом в первичную мочу поступают из протекающей крови вещества с молекулярной массой не более 5000. Фракции лекарств, связанные в крови с белками,

не фильтруются. Скорость ультрафильтрации зависит от кровообращения в почках (падает при резком снижении АД, спазме почечных сосудов), она пропорциональна концентрации не связанного белками лекарственного вещества в плазме крови.

Активная секреция лекарственных веществ осуществляется в начальных (проксимальных) отделах канальцев. Здесь существуют два отдельных механизма активного транспорта ионизированных молекул лекарств через канальцевый эпителий в первичную мочу: один — для катионов (групповой), другой — для анионов (также групповой). Секреция обеспечивается специальным транспортным механизмом в клетках эпителия и идет с затратой энергии. В процессе секреции выводятся не только свободные фракции лекарственного вещества в плазме, но и происходит «отбор» его молекул, сорбированных на белках крови. Препараты с одинаковым зарядом молекул могут конкурировать друг с другом за механизм секреции в эпителиальных клетках.

Процесс *пассивной реабсорбции лекарств* происходит преимущественно в конечных (дистальных) участках почечных канальцев. Он имеет обратную двум предыдущим направленность: часть профильтрованного в клубочках лекарственного вещества (и его метаболитов) всасывается обратно в кровь. Поскольку движение веществ происходит за счет пассивной диффузии, через липиды мембраны канальцевого эпителия реабсорбируются лишь недиссоциированные липофильные молекулы слабых кислот и оснований, а также нейтральные вещества типа этанола. Степень реабсорбции лекарств зависит от pH мочи. Как известно, этот показатель в норме колеблется в довольно широких пределах (от 4 до 8), зависит от характера пищи и общего состояния обмена в данный момент, но чаще моча имеет кислый характер, что обусловлено гомеостатической функцией почек по выведению избытка кислых валентностей.

Постепенное подкисление мочи идет на всем протяжении канальцев, но особенно интенсивно — в их дистальных участках, где происходит секреция ионов водорода в обмен на реабсорбцию натрия. Именно здесь моча приобретает отчетливо кислую реакцию, а профильтрованные лекарства — слабые кислоты (барбитураты, сульфаниламиды, бензодиазепины и др.) — в значительном проценте переходят в недиссоциированную липидорастворимую форму и реабсорбируются обратно в кровь («почечный кругооборот лекарств»). Напротив, слабые основания (алкалоиды — морфин и его аналоги, атропин и др.) претерпевают дополнительную диссоциацию, и их выведение с кислой мочой возрастает.

Отсюда создается реальная возможность корректировать скорость экскреции лекарств путем изменения pH мочи, что особенно важно при появлении первых признаков передозировки и при отравлениях. Искусственно подщелачивая мочу приемом натрия бикарбоната и других щелочных соединений, удается резко (иногда в 5—10 раз) увеличить скорость выведения лекарств — слабых кислот. При отравлении алкалоидами, напротив, мочу «подкисляют» назначением хлорида аммония, фосфатов. Процесс реабсорбции воды и растворенных компонентов резко тормозится при применении мочегонных, что используется для лечения отравлений и передозировок лекарств: в вену вводят значительный объем солевого раствора (гемодилюция), параллельно применяя сильное мочегонное.

Выведение лекарственных веществ и их метаболитов резко страдает у больных с недостаточностью функции почек. В подобных случаях лекарства накапливаются в организме и при обычных дозах приводят к передозировке со всеми нежелательными эффектами. Это положение должно учитываться при определении дозировок и режима приема лекарств. Предпочтительными являются те пре-

параты, которые в максимальной степени подвергаются обезвреживанию в печени и при этом не образуют активных метаболитов.

Выведение лекарств кишечником не имеет практического значения. Таким путем выводятся в основном лекарственные вещества, плохо всасывающиеся в ЖКТ (некоторые антибиотики и др.). Они используются преимущественно для воздействия на микрофлору кишечника. В условиях недостаточности почек значение энтерального пути выведения лекарств может возрастать, но незначительно. Хотя объемы секретов в ЖКТ впечатляют (1,5 л слюны, до 3 л желудочного сока, 0,5 л желчи, порядка 2 л кишечного сока), количество воды, выделяемой с калом, невелико. Лекарственные вещества циркулируют в ЖКТ в полном соответствии с описанными выше закономерностями, определяемыми степенью ионизации их молекул и pH среды (слабощелочная слюна, очень кислый желудочный сок и умеренно щелочной — кишечный). Лекарства резорбируются в одном отделе ЖКТ, затем секретируются, вновь резорбируются. Реальное значение имеет способность печени экскретировать с желчью большинство лекарств, но препараты — слабые основания — затем возвращаются в кровь (*печеночно-кишечный кругооборот*), слабые кислоты всасываются менее активно, но длина тонкого кишечника позволяет и им резорбироваться. Печеночные клетки могут секретировать в желчь сильные кислоты и основания, которые затем не резорбируются в кишечнике и выводятся с калом. Если вторичное всасывание лекарства задержать (адсорбенты, солевые слабительные), энтеральное выведение его возрастает.

Процесс освобождения организма от лекарственного вещества в результате инактивации и выведения обозначается термином *э л и м и н а ц и я*. Для неискушенных в тонкостях фармакокинетики медиков наиболее понятной количественной мерой ее обычно служит $T^{1/2}$ — период полувыведения, или полупериод «жизни» препарата, т. е. время, за которое концентрация лекарственного вещества в крови, по сравнению с фазой равновесного распределения, снижается на 50 % (*в р е м я п о л у э л и м и н а ц и и*). Этот показатель имеет важное практическое значение и обычно приводится в современных инструкциях, прилагаемых к лекарству, и справочниках. Он позволяет судить о границах сохранения терапевтической концентрации (разумеется, в очень усредненном виде) вещества и рассчитать безопасный, не сопровождающийся кумуляцией ритм приема. Установлено, что накопления подавляющего числа лекарств не происходит, если интервал между приемами в 1,5 раза превышает $T^{1/2}$. Необходимо иметь в виду, что с увеличением дозировок скорость элиминации препаратов падает и соответственно вырастает $T^{1/2}$. Наконец, этот показатель мало отражает динамику превращений тех лекарств, которые способны прочно фиксироваться определенными тканями (органами).

Наиболее точным показателем элиминации является *общий клиренс (Cl)* — это объем плазмы или крови, который полностью очищается от лекарственного вещества за единицу времени (обозначается в мл/мин или л/ч). Определение клиренса позволяет рассчитывать терапевтическую концентрацию, поддерживающую дозу и темп введения лекарства.

Еще одним важным фармакокинетическим параметром является *константа скорости элиминации (kel)* — процент снижения концентрации в крови лекарственного вещества за единицу времени. Этот показатель характеризует в усредненном виде суммарную интенсивность (скорость) процессов метаболизма и экскреции лекарства (приводится в справочниках).

Более подробное изучение количественных характеристик фармакокинетики лекарственных средств входит в задачи клинической фармакологии.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Общие представления

Фармакодинамика (термин общепринятый, но не вполне удачный) — основное содержание наших знаний о лекарственных веществах. Она описывает, как действуют конкретные лекарства на организм и какие механизмы они запускают, какие полезные и нежелательные сдвиги в работе органов, систем и в обмене веществ они вызывают, какие эффекты и для чего могут быть использованы медициной.

Попав в организм, лекарственные вещества взаимодействуют с теми клетками, которые располагают биологическим субстратом, способным реагировать с данным веществом. Такое взаимодействие зависит от химического строения вещества. Связывание с соответствующим субстратом является *обратимым взаимодействием*, т. е. вещество и субстрат связываются друг с другом на какое-то время. Оно определяет в основном длительность эффекта, тогда как степень сродства вещества к «своему» биосубстрату, и только к нему определяет точность «нацеливания», *избирательность действия*. Чем более избирательно действие лекарственного вещества, тем «чище» требуемый эффект, тем меньше риск нежелательных реакций.

В немногих случаях терапевтическая цель требует необратимого выключения структуры из ее функций. Это относится, например, к большинству противомикробных, противоопухолевых средств, которые способны образовывать прочные (ковалентные) связи с элементами спиралей ДНК клеток («сшивки спиралей») или ферментами бактерий, в результате чего клетки утрачивают способность к размножению.

Обратимость взаимодействия лекарств с субстратом обусловлена использованием других (нековалентных) непрочных связей, легкообратимых по мере снижения концентрации лекарственного вещества в среде: электростатических, вандер-ваальсовых (сил притяжения), водородных, гидрофобных.

В большинстве своем размеры молекул лекарств несопоставимо малы по сравнению с размерами тех биосубстратов, с которыми они реагируют. Вследствие этого физико-химическое взаимодействие молекул лекарства происходит не с биосубстратом вообще, а с какой-то ограниченной его зоной, природно готовой для такого взаимодействия. Эти зоны, а если они пока не известны, то и сам биосубстрат обозначают термином *рецептор*. Таким образом, *рецептор* — это определенная зона биосубстрата, которая взаимодействует с лекарственным веществом и запускает каскад биохимических превращений, вызывающих изменение состояния и функций клетки, т. е. производит фармакологический эффект.

Рецепторами, или мишенями, для лекарств могут быть активные центры ферментов, их регуляторные участки, регуляторные и иные участки ДНК и РНК, а особенно часто — уже известные или еще не открытые рецепторы клеточных мембран. Число их на клеточной поверхности велико, это своего рода «информационное поле» клетки, через которое она получает химические сигналы, регулирующие все функции. Сигналами являются нейромедиаторы, гормоны, биоактивные вещества тканевого происхождения (аутокоиды), цитокины и др. Такие естественные регуляторы принято называть *лигандами* (например, ацетилхолин, адреналин и норадреналин, серотонин, гистамин, энкефалины, эритропоэтин и т. п.). Соответственно этим лигандам получили названия их ре-

цепторы: холинорецепторы, адренорецепторы, серотониновые, гистаминовые рецепторы и пр.

В настоящее время достаточно хорошо изучена молекулярная структура и биохимические механизмы функционирования многих рецепторов. По способу передачи сигнала к внутриклеточным системам, контролирующим функции клетки, рецепторы подразделяются на пять основных групп (семейств), из которых группы 1–4 являются трансмембранными белковыми структурами, имеющими внеклеточно расположенные участки связывания с лигандами:

1) рецепторы, сопряженные с лиганд-зависимым ионным каналом, регулирующие активацию (открытие) канала (ионотропные рецепторы);

2) рецепторы, посредством G-белка сопряженные с эффекторным ферментом или ионным каналом;

3) рецепторы, обладающие собственной ферментативной (тирозинкиназной), активностью;

4) рецепторы, активирующие свободную тирозинкиназу из семейства Янускиназ (JAK) с последующим образованием ядерных регуляторов транскрипции;

5) внутриклеточные рецепторы — регуляторы транскрипции генов.

Многие лекарственные вещества являются лигандами тех или иных рецепторов. Понимание принципов функционирования рецепторов помогает разобраться в механизмах развития основных лечебных эффектов лекарств. Подробнее эти механизмы будут рассматриваться по ходу изучения частной фармакологии.

В настоящее время одной из задач фундаментальной фармакологии является установление тонких молекулярных механизмов взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами, выявление неизвестных ранее рецепторов и их физиологических лигандов, синтез новых веществ, способных более избирательно взаимодействовать с известными и предполагаемыми рецепторами. Чем ближе по своей структуре вещество к лиганду, тем избирательнее его взаимодействие с рецептором. Взаимодействуя с рецептором, лекарственное вещество может не только воспроизводить эффект лиганда, но вытеснять лиганд из реакции с рецептором, блокировать последний. Соответственно лекарственные вещества, которые воспроизводят физиологические эффекты лиганда, получили общее название *миметиков*, или *агонистов* с обозначением типа рецепторов (холиномиметики, агонисты серотониновых рецепторов и т. п.); вещества, которые блокируют взаимодействие лигандов с их рецепторами, называют *блокаторами*, или *антагонистами* (адреноблокаторы, антагонисты опиоидных рецепторов и т. п.).

Далеко не все рецепторы, реагирующие с лекарственными веществами, идентифицированы. Некоторые неплохо изучены, но не известны эндогенные лиганды, которые активируют их в физиологических реакциях (например, лиганды к бензодиазепиновым, барбитуратным и многим другим рецепторам).

Мишенями для лекарственной «атаки» могут быть не только рецепторы клеточных мембран, но и активные (и регуляторные) центры ферментов, белков, осуществляющих транспорт ионов и веществ через мембраны (пермеаз), регуляторные участки ДНК в хромосомах, РНК и др.

Наконец, существуют группы лекарственных средств, фармакологический эффект которых никак не связан с какими-то рецепторами. Так, ингаляционные общие анестетики — эфир, галотан, севофлуран, этанол и другие — накапливаются в липидном слое мембран и нарушают проведение нервных импульсов, вход в клетки ионов натрия, кальция и функционирование цепей нейронов. Некоторые лекарства оказывают лечебное действие за счет чисто химической реакции с веществами,

образующимися при физиологических процессах (например, антациды — щелочные соединения, нейтрализующие соляную кислоту желудочного сока, антиоксиданты — вещества, подавляющие действие активных радикалов кислорода, и др.).

Таким образом, рецепторная теория описывает механизм действия очень многих групп лекарственных средств, но далеко не всех. Кроме приведенных выше, можно назвать и немало других вариантов. Они будут рассмотрены при изложении фармакологии соответствующих групп препаратов.

В результате взаимодействия лекарственного вещества с биосубстратом через «свой» рецепторы или иным образом происходит активация или торможение функций клетки и органа в целом и наступают соответствующие изменения обмена веществ. Это находит свое выражение в предусмотренных врачом и являющихся непосредственной целью фармакотерапии физиологических сдвигах: усилении или торможении определенных функций мозга, учащении или урежении сердечных сокращений, повышении или снижении ударного объема сердца, кислородного запаса миокарда, повышении или снижении АД, тонуса полых органов, расширении бронхов, протоков желез, моторики кишечника, секреции пищеварительных желез и т. п. Важно, чтобы именно эти эффекты прогнозировались по характеру и величине, чтобы именно они были необходимы для приостановки патологического процесса и облегчения страданий больного.

Описание всех возможных видов действия (фармакологических эффектов) лекарственного средства на системном уровне также является задачей фармакодинамики. Здесь встречается ряд понятий и терминов, которые широко используются в частной фармакологии при описании направленности действия, способов применения и других характеристик лекарств. Так, все фармакологические эффекты по своей клинической значимости могут быть разделены на *основные*, определяющие показания к применению данного лекарства, и *побочные* — нежелательные, опасные для больного, которые часто определяют противопоказания к его применению. Среди основных эффектов может быть выявлено *главное* действие, которое лежит в основе лечебного или профилактического назначения препарата определенному больному, и *сопутствующие* эффекты — иногда также полезные при лечении заболевания.

Лекарства могут назначаться в расчете на их лечебный эффект в месте применения — такое действие традиционно называется *местным*. Именно так действует большинство средств, назначаемых в виде мазей, примочек, капель. Следует, однако, иметь в виду, что понятие «местное действие» весьма относительно, так как какое-то количество вещества всегда всасывается даже через неповрежденную кожу и поступает в кровь, влияя на организм в целом. Большинство лекарств оказывает свое действие на организм после всасывания (резорбции) в кровь — так называемое *резорбтивное действие*. В расчете на это и избираются пути введения препарата и рациональная лекарственная форма.

При описании фармакодинамики лекарственных средств употребляется также термин *прямое действие*. Оно подразумевает, что лечебный эффект обусловлен непосредственным взаимодействием препарата с биосубстратом больного органа и прямо ведет к определенным сдвигам. Если же функция органа (системы) изменяется вторично в результате прямого влияния препарата на иной орган, иную систему, такое *действие* называется *опосредованным*, или *косвенным*. Частным случаем опосредованного действия является *рефлекторное действие*, например расширение сосудов и улучшение трофики тканей в результате раздражения окончаний чувствительных нервов кожи.

Термин *избирательное действие* предполагает, что в терапевтических дозах влияние лекарственного средства исключительно нацелено на данную функцию, данный орган, в том числе, например, на ЦНС (центральное действие). Чем выше избирательность действия препарата, тем он ценнее, свободнее от недостатков. Если влияние препарата на организм лишено избирательности, то говорят о *преимущественном действии* либо о *диффузном общем действии* на многие функции и органы одновременно. Приведенная терминология будет широко использоваться в дальнейшем при описании фармакодинамики различных групп препаратов.

Принципы дозирования лекарств.

Условия, влияющие на действие лекарственных средств

Выбор оптимальной для данного больного дозы (массы) лекарства и режима приема (интервалы между приемами или инъекциями, время и кратность их в течение суток, длительность намеченного курса и т. д.) — весьма ответственная задача. Наименьшее количество препарата, выраженное в весовых, объемных единицах или в единицах действия, на которое больной отвечает нужной реакцией минимальной степени, обозначается как *минимальная действующая доза*. Однако в медицинской практике редко удовлетворяются получением минимального лечебного эффекта. Назначая какой-либо препарат в начале лечения, обычно ориентируются на средние *терапевтические дозы*, которые у большинства больных оказывают оптимальный лечебный эффект без токсических проявлений. Эти дозировки — результат обобщения коллективного опыта врачей, обычно выражаются в виде границ доз (например, 0,25—0,5 г метамизола натрия для взрослого). Эти дозы рассчитаны на некоего «среднего больного», они приводятся в инструкциях по применению данного лекарства, в справочниках. Здесь же обычно оговорены и средние дозы для детей разного возраста. Для сильнодействующих и ядовитых препаратов приводятся *высшие разовые и суточные дозы*, превышение которых недопустимо и у многих больных может приводить к выраженным побочным и опасным токсическим реакциям. Эти дозы также указаны в Государственной фармакопее, в рецептурных справочниках, инструкциях, прилагаемых к препарату.

Следует помнить, что рекомендуемые средние дозы для взрослых и детей — не более чем ориентир в работе врача и фельдшера, так как «средние больные» — понятие абстрактное, а люди (пациенты) всегда конкретны. В зависимости от тяжести заболевания, степени реагирования больного и изменений динамики симптомов в дозы вносят необходимые коррективы по ходу лечения.

Значение возраста и конституции больного. Официально установленные средние и высшие дозы для взрослых имеют в виду больных в возрасте 18—60 лет. Пол, масса, размеры тела и другие их особенности при этом не приняты во внимание. Дозы уменьшают эмпирически (например, прописывают нижнюю дозу в границах средних) людям небольшого роста и массы, с отклонениями в развитии, истощенным и ослабленным больным. Дозирование некоторых лекарств производят в расчете на 1 кг массы тела.

Гораздо более надежные результаты дает расчет на единицу поверхности тела — табличный интегральный показатель, который учитывает массу, рост, возраст и пол человека и с которым связаны основной обмен, сердечный индекс и ряд других важных функциональных величин. В повседневной практике такой подход используется, пожалуй, лишь в педиатрии.

Отношение женщин к лекарственной терапии определяется не только конституционными факторами, но и гормональным фоном, который меняется в ходе месячного цикла и с возрастом. Обычно обезвреживание ксенобиотиков в печени женщин происходит медленнее, чем у мужчин. Они сильнее реагируют на психотропные, гормональные препараты, несколько слабее — на сердечно-сосудистые. Лекарственная терапия, как правило, должна прерываться в период месячных и в течение нескольких предшествующих дней.

Изучение особенностей реагирования больных старших возрастных групп — предмет *гериатрической фармакологии*. Как правило, у таких больных имеются не только возрастные изменения, они часто страдают сразу несколькими хроническими болезнями и гораздо чаще принимают сердечно-сосудистые, мочегонные, успокаивающие и снотворные средства. Фармакокинетика лекарственных веществ у них существенно изменена. Вследствие ухудшения кровообращения в ЖКТ и почках замедляется всасывание и падает скорость выведения, сильно страдают процессы обезвреживания препаратов в печени. Меняется и распределение лекарственных веществ: в плазме снижается концентрация связывающих белков, уменьшается общее содержание воды в организме, мышечная масса, но нередко возрастает объем жировой ткани. Резко сокращаются резервы адаптации, в первую очередь ЦНС и сердечно-сосудистой системы, часто падает усвоение углеводов, возрастает склонность к тромбообразованию, к развитию гипоксемии и ацидоза. Возрастание изменений сосудистой стенки и ослабление сердечной деятельности ведут к прогрессирующему снижению кровообращения вообще, мозгового и коронарного в частности. В результате сильно страдают механизмы поддержания гомеостаза, увеличивается вероятность провоцирования лекарственными средствами острых гипотензивных реакций с расстройствами мозгового, коронарного кровообращения, усиливаются нарушения координации движений, угнетающие эффекты психотропных средств и т. п. Таков возрастной фон; на него накладываются проявления болезни, по поводу которой пациент обращается к врачу.

В общем контингенте больных люди пожилого и старческого возраста составляют большую долю, встречаться с ними практикующему врачу, фельдшеру, сестре приходится ежедневно. Как правило, больным старше 60 лет дозы большинства препаратов необходимо уменьшить на $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ от средних терапевтических для взрослых. Но это лишь в общей форме, конкретные дозировки должны корректироваться в зависимости от общего состояния больного и характера патологии. Даже с учетом поправок частота нежелательных реакций у пожилых больных в несколько раз выше, чем у людей среднего возраста. Назначение им сильнодействующих средств небезопасно, требует строгого учета возможных рисков и большой осторожности. Если это возможно (острота и характер патологии), предпочтение следует отдавать фитотерапии.

Другая трудная категория больных — дети. Изучением особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств занимается *педиатрическая фармакология*. Поскольку лекарственная терапия детей (особенно до 14—16 лет) требует специальных знаний и очень ответственна, следует считать правилом, что такое лечение должен проводить профессионал — врач-педиатр. Это относится в первую очередь к назначению любых сильнодействующих, гормональных, психотропных препаратов. Общим положением может быть следующее: чем меньше ребенок, тем несовершеннее у него механизмы нервной и гуморальной регуляции, функция обезвреживания лекарственных веществ, слабее иммунитет,

тем выше ранимость и неустойчивость психики, эндокринной системы, процессов роста и развития. Система микросомальных ферментов биотрансформации в печени и других органах формируется у новорожденного к концу 2-й недели, но достигает окончательного развития лишь по завершении полового созревания. Все эти факторы учитываются при установлении высших разовых и суточных доз лекарств для детей разного возраста. Расчет дозы для препаратов, не вошедших в соответствующие справочники, при отсутствии точных указаний в инструкциях может вестись с помощью ряда правил и формул (их предложено немало), например $\frac{1}{24}$ дозы взрослого на год жизни ребенка. Эти расчеты сугубо ориентировочны, к тому же больной ребенок (особенно при пороках развития) по массе тела, росту и развитию может быть на одну-две возрастные ступени ниже. На реальный статус его и следует ориентироваться при подборе дозы.

Состояние больного: характер основного и сопутствующего заболевания. Различные заболевания могут сильно изменить переносимость препарата и его терапевтическую активность. Как уже упоминалось, острые и хронические заболевания печени и почек могут замедлить элиминацию лекарственных веществ и увеличивают частоту нежелательных реакций, особенно при повторных приемах препаратов. Выбор и дозировки последних должны быть крайне осторожными. Таким больным противопоказаны любые препараты с гепато- и нефротоксическими свойствами, а выбор других средств делают с учетом основного пути их элиминации: при недостаточности почек предпочтение отдают препаратам, максимально обезвреживающимся в печени, а при заболеваниях печени — выделяемым почками в основном в неизменном виде. Соответствующие указания на необходимость снижения дозировок, нежелательность или прямые противопоказания для применения содержатся в инструкциях, частично будут отражены в частной фармакологии.

Частота нежелательных реакций и вероятность острой интоксикации значительно возрастают у ослабленных, истощенных и обезвоженных (дегидратированных) больных, чаще у пациентов при поздних обращениях и в весьма пожилом возрасте; для них дозы большинства препаратов приходится уменьшать в 1,5—2 раза.

Конкретные знания фармакологии и практический опыт особенно необходимы при оказании неотложной помощи на месте, в процессе эвакуации и в больницах. Особой осторожности и специальных знаний тактики лечения требует назначение лекарств больным инфарктом миокарда и в предынфарктном состоянии, при инсультах и острых нарушениях мозгового кровообращения (предынсультные состояния), при шоке, массивной кровопотере, при сепсисе, обширных ожогах, синдроме сдавления, черепно-мозговой травме. Такие больные проявляют необычно высокую реактивность к средствам, угнетающим ЦНС и сердечно-сосудистую деятельность (психотропные препараты, адреноблокаторы, сосудорасширяющие средства и др.). Эффекты препаратов с возбуждающим типом действия (дыхательные analeптики, сосудосуживающие и кардиостимулирующие препараты) могут быть ослабленными, извращенными и быстро приводить к истощению функциональных резервов нервной и сердечно-сосудистой систем. Лечебное и профилактическое действие некоторых лекарств, например сердечных гликозидов, противоаритмических средств, существенно зависит от состояния водно-электролитного баланса: гипокалиемия, легко возникающая при упорной рвоте, поносах (содержание калия в желудочном и кишечном соках намного выше, чем в крови), сильном потении, резко увеличивает опасность острой интоксикации этими средствами.

Больные с дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК) в результате кровопотери, дегидратации и по другим причинам нуждаются в предварительном возмещении дефицита путем вливания крови, плазмозаменителей, солевых растворов. После восстановления ОЦК сосудосуживающие и кардиостимулирующие препараты (если надобность в них не отпадет) начинают оказывать действие в меньших дозах и без риска истощения функций и развития необратимого состояния в результате гипоксии тканей и жизненно важных органов. Требуется отказа от назначения некоторых препаратов (например, мочегонных группы гидрохлоротиазида и др.) наличие диабета, а корректировки в назначении и дозах — ряд эндокринных заболеваний (гипер- и гипотиреоз, кортикоидная недостаточность и т. п.). Наконец, большая осторожность требуется при назначении лекарств больным с аллергической патологией — у них значительно повышен риск возникновения гипериммунных реакций на многие лекарственные вещества, в том числе применяемые широко (препараты йода, прокаин, салицилаты, пенициллины, группа нитрофуранов и др.). Выявить чувствительность к парентерально вводимым препаратам можно с помощью кожных проб и анамнеза, в том числе семейного.

Таковы примеры влияния состояния и характера патологии больного на выбор и дозирование лекарственных средств. Конкретизация этих положений будет дана в частной фармакологии.

Роль генетических факторов. Влияние наследственности на реактивность организма к ксенобиотикам вообще и лекарствам в частности было известно давно, но лишь с 1960-х гг. начата разработка проблемы в рамках фармакогенетики. Выяснилось, что от родителей детям могут передаваться: а) степень реактивности клеточных рецепторов к определенным лекарственным веществам; б) способность отвечать аллергической реакцией или быстрой сенсибилизацией на многие лекарства; в) легкость возникновения токсических проявлений даже от небольших доз определенных препаратов при первом же их приеме — острые, как правило, бурно развивающиеся типичные или атипичные ответы организма, передаваемые по наследству, обозначаются термином *идиосинкразия*; г) способность механизмов биотрансформации к обезвреживанию некоторых лекарств.

Установлено, что необычно высокая токсичность ряда лекарств для некоторых людей обусловлена прочным блоком или выпадением (вследствие мутации) отдельных генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации этих лекарственных веществ. В результате дефицита или отсутствия таких ферментов резко замедляется инактивация многих веществ, причем довольно избирательно: побочные и токсичные эффекты возникают именно от той группы препаратов, которые обезвреживаются этим ферментом. Так, в результате генетического дефицита ложной холинэстеразы плазмы резко задерживается инактивация лекарств сложных эфиров в крови (прокаин, суксаметоний и др.), дефицит ацетилирующих ферментов печени создает условия для токсических проявлений от многих химиотерапевтических средств и отдельных препаратов других групп (изониазид и его аналоги, сульфаниламиды, мебгидролин, прокаинамид и др.).

Среди жителей регионов мира, в которых много веков население страдало от малярии, довольно распространен дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах. В результате сильно падает устойчивость последних к образованию метгемоглобина (страдает перенос эритроцитами кислорода) и гемолизу. Неожиданную и опасную гемолитическую анемию могут вызывать салицилаты, парацетамол, сульфаниламиды, сульфоны, многие противовоспалительные средства, нитрофураны, хлорамфеникол и ряд других препаратов.

Все эти и другие ферментопатии передаются по наследству и часто проявляются внезапно. Выявить их помогает семейный анамнез, тщательный опрос больного о его реагировании на разные лекарства в прошлом. Особая осторожность требуется при назначении детям лекарств, которые ранее ими не принимались, необходим медицинский контроль за реакцией после первых приемов. Часто эти требования не выполняются, и токсические проявления от приема лекарств вроде бы в правильных дозах возникают неожиданно и для медиков, и для больных, причем в очень ранние сроки.

Влияние биологических ритмов. В зависимости от времени суток у человека существенно колеблется более 300 физиологических функций (частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, уровень холестерина, гормонов, эритроцитов и лейкоцитов в крови, температура, масса тела и др.). Регуляцию суточных (циркадных) ритмов обеспечивает гипоталамо-гипофизарная система. В основе циркадных колебаний на клеточном уровне лежат изменения активности ферментных систем, транспортных механизмов, чувствительности рецепторов, что неизбежно сказывается и на всех фармакокинетических и фармакодинамических процессах. Меняется активность многих лекарственных средств (снотворных, антипсихотических, антигистаминных, гормональных, противоопухолевых, обезболивающих и др.). Изучением влияния биологических ритмов (суточных, месячных, сезонных, годовых) на выраженность фармакологических эффектов занимается хронофармакология.

Понимание причин зависимости действия лекарств от биоритмов позволило разработать оптимальные схемы применения ряда лекарств с изменением их дозы в разное время суток и таким образом повысить эффективность лечения.

Не менее важной задачей хронофармакологии является изучение влияния лекарственных средств на естественные и патологически измененные биологические ритмы. Так, учитывая динамику патологически измененных биоритмов, можно обеспечить их более рациональную коррекцию с помощью лекарственных средств. Например, назначая в определенные промежутки времени, а не равномерно в течение дня антигипертензивные средства, удастся предупредить у больных гипертонической болезнью подъемы артериального давления.

Однако лекарственное вмешательство в динамику естественных биоритмов может быть причиной формирования новых, достаточно стабильных негативных ритмических сдвигов физиологических функций, т. е. источником так называемого фармакогенного ритма. Его появление служит показателем возникновения нежелательных побочных реакций.

Беременность и лактация. Назначение лекарств беременным женщинам требует большой осторожности, так как возможно их крайне отрицательное действие на плод в первые 12 нед. беременности (особенно с 3-й по 10-ю недели), когда в основном происходит закладывание органов. Некоторые препараты могут нарушить этот процесс и вызвать анатомические дефекты и иные нарушения развития плода вплоть до уродств (тератогенный эффект).

Необходимо придерживаться следующих правил.

1. По возможности в эти сроки беременности не назначать женщинам никаких лекарств.

Это правило не просто выполнить у беременных с хронической патологией, которые непрерывно принимают тот или иной препарат (или несколько препаратов), а также в тех случаях, когда возникает острая инфекция, требующая достаточно интенсивного лечения, или патология, обусловленная самой беремен-

ностью. К тому же врачу или фельдшеру не всегда становится известно о наличии беременности в ранние сроки. Поэтому, назначая лечение, нужно осведомиться, нет ли у женщины задержки месячных. Если же в эти и более поздние сроки состояние беременной требует обязательной фармакотерапии, прописывать допустимо лишь те препараты, безопасность которых для плода твердо доказана и подтверждена опытом.

2. Следует избегать назначения новых, «модных» препаратов, которые не прошли широкую и многолетнюю клиническую апробацию.

Плацентарный барьер разделяет кровообращение матери и плода. Он обладает очень большой порозностью (проникают эритроциты) на ранних стадиях беременности, затем укрепляется и приобретает все черты липидной мембраны с активным транспортом метаболитов. Этот барьер перестает пропускать ионизированные молекулы, непроницаем он и для относительно крупномолекулярных веществ (полиглокины, гепарин, инсулин и др.). Лекарства — слабые кислоты и основания, способные частично пребывать в неионизированной форме (рН крови плода несколько ниже, чем крови матери), достаточно хорошо, хотя и не быстро проникают в кровь плода, причем некоторые из них (дигоксин, изониазид и др.) могут накапливаться в его тканях. Назначение их особенно опасно. Серьезные нарушения развития плода могут вызвать гормональные и антигормональные препараты, психотропные средства.

По степени опасности для плода различные лекарственные вещества делят на три группы:

а) о с о б о п а с н ы е (основные тератогены), назначение которых недопустимо ни при каких обстоятельствах, — талидомид (применялся при головокружении, тошноте, как снотворное), антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), противоопухолевые алкилирующие средства, варфарин;

б) о п а с н ы е — их практически также не следует назначать — например, аминогликозидные антибиотики (стрептомицин и др.), антиметаболиты пуринов и пиримидинов, противоопухолевые антибиотики и алкалоиды, большинство противовирусных средств, включая средства лечения ВИЧ-инфекции, противоэpileптические препараты (фенитоин, карбамазепин и др.), гиполипидемические средства — статины, фибраты;

в) у с л о в н о о п а с н ы е — их назначение нежелательно, но при крайней необходимости и если нет замены, они прописываются в малых дозах и коротким курсом после консультации с акушером — салицилаты, некоторые антибиотики (тетрациклины), сульфаниламиды, бензодиазепины, тиазидные диуретики, глюкокортикоиды и ряд других препаратов. Опасность их зависит от срока беременности (наибольшая на 3–10-й неделях), возраста матери (опаснее у очень молодых и стареющих женщин), наличия патологии печени и почек.

Наконец, некоторые лекарственные вещества представляют опасность для уже зрелого плода, т. е. в поздние сроки беременности (ф е т о т о к с и ч н о с т ь). К ним относят препараты, способные вызвать нарушения плацентарного кровотока (индометацин), сердечного ритма (бета-адреноблокаторы и др.), углеводного обмена (адреномиметики и др.), угнетение ЦНС (антипсихотические средства, бензодиазепины, большинство антидепрессантов и др.), опиоидные анальгетики. Опасны для беременной прием алкоголя и курение.

Осторожность требуется также при назначении лекарств кормящей матери. Эпителий молочных желез ведет себя как типичная липидная мембрана, разделяющая кровь матери со стабильным рН порядка 7,4 от «кислого» молока

(рН 6,5–7,0). В соответствии с общей закономерностью лекарственные вещества основного характера будут «охотно» переходить в молоко и накапливаться в нем (например, концентрация основного антибиотика эритромицина в молоке в 7 раз выше, чем в плазме крови матери), а препараты — слабые кислоты (пенициллины, сульфаниламиды и др.) проникают намного слабее, их концентрации в молоке в 2–5 раз ниже, чем в крови матери. Таким образом, следует соблюдать особую осторожность при прописывании матери алкалоидов и других лекарств основного характера. Им противопоказаны антибиотики хлорамфеникол и тетрациклины, противотуберкулезные препараты группы изониазида, сульфаниламиды (особенно длительного действия), налидиксовая кислота, метронидазол и аналоги, противомаларийные средства группы хинина, парацетамол, большие дозы салицилатов, анальгетики группы морфина, снотворные и противосудорожные средства (фенитоин, примидон, фенобарбитал и др.), антипсихотические средства, резерпин, метилдопа, клонидин, антидепрессанты, антикоагулянты, холиноблокаторы группы атропина, противоопухолевые и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды, препараты йода, антитиреоидные средства. При обострении хронической патологии, требующей настойчивой фармакотерапии, или возникновении у матери острых заболеваний целесообразен перевод ребенка на искусственное вскармливание. Вопросы фармакотерапии кормящей матери необходимо решать с участием педиатра. Лечение самих новорожденных производится исключительно специалистом-педиатром («микрopedиатрия») с учетом многочисленных противопоказаний и предосторожностей.

Реакции, обусловленные длительным приемом и отменой лекарственных средств

Явления кумуляции (лат. *cumulatio* — увеличение, накопление). Характеризуются усилением действия лекарственного вещества при его длительном применении. Причинами этого феномена могут быть задержка инактивации и выведения лекарства вследствие патологии печени и почек либо превышение дозировок при повторных приемах (суточных, поддерживающих доз) над скоростью элиминации, что ведет к накоплению препарата — *физической (материальной) кумуляции* его в организме. Потенциальная вероятность кумуляции тем выше, чем медленнее препарат инактивируется в организме и чем прочнее он связывается с биосубстратом в тканях. Наибольшей склонностью к кумуляции обладают сердечные гликозиды, витамины А и D, некоторые антикоагулянты, фенобарбитал и ряд других средств с высоким значением $T_{1/2}$. Кумуляция всегда опасна из-за стремительного нарастания числа и выраженности разного рода осложнений, токсических реакций. Различают также *функциональную кумуляцию* — нарастание лечебного эффекта с его явной избыточностью, переходящей в интоксикацию. Функциональная кумуляция обгоняет по времени физическое накопление препарата (его может и не быть) и говорит о высоком уровне реагирования больного на данный препарат. Различение этих видов кумуляции без определения концентрации препаратов в крови затруднительно, в нем и нет особой необходимости, так как способы предупреждения и устранения по сути одинаковы: внимательный клинический контроль за динамикой функциональных сдвигов и корректировка доз и режима лечения. Кумуляция более вероятна при амбулаторной терапии хронических больных лишь с эпизодическим (как правило, редким) контролем.

Феномен привыкания (толерантности). По своей направленности он противоположен предыдущему — характеризуется постепенным ослаблением (до полной

утраты) лечебного действия препарата при длительном приеме. Привыкание может иметь разные причины и обычно развивается параллельно ко всем представителям данной химической (фармакологической) группы. Оно может быть следствием:

1) снижения реактивности клеточных рецепторов в результате их адаптации или включения «альтернативных» (обходных) путей обмена взамен заблокированного;

2) усиления функционирования гомеостатических механизмов регуляции, компенсирующих вызванный лекарством сдвиг (например, повышение АД, сниженного сосудорасширяющим препаратом, у гипертоника в результате задержки жидкости, усиления сердечных сокращений, включения других механизмов повышения сосудистого тонуса);

3) ускоренной инактивации препарата в результате индукции им или другим химическим фактором микросомальных ферментов.

Развитие привыкания по первым двум путям может быть преодолено за счет комбинирования лекарственных средств с разными механизмами действия, но с одинаковым конечным результатом. Третий вариант привыкания требует перехода на препараты другой химической группы с иными способами биотрансформации.

Разновидностью привыкания является *тахифилаксия* (греч. *tachys* — быстрый, *phylaxis* — охрана) — это очень быстрое привыкание к лекарственному средству при его повторном применении, в течение нескольких часов, 1 сут.

Попытки преодолеть привыкание простым увеличением дозировки того же самого препарата и малорезультативны, и чреваты развитием осложнений лекарственной терапии.

Феномены отмены и отдачи могут выражаться в двух (по сути — противоположных) вариантах. *Феномен отмены* встречается реже, в основном при длительном приеме гормональных средств, и состоит в стойком подавлении функции собственных желез и выпадении соответствующих гормонов из регуляции. Особенно легко и нередко с трагическими последствиями этот вариант возникает при лечении кортикостероидами (преднизолон, дексаметазон и др.). Вводимый извне гормон (или его аналог) делает ненужной работу собственной железы, и она подвергается (как неработающий орган) атрофии, степень которой пропорциональна длительности лечения. Восстановление структуры и функции, например, надпочечников после курса глюкокортикоидной терапии может потребовать до полугода и более. Резкая же отмена применявшегося гормона вызывает острую кортикоидную недостаточность с шокоподобным синдромом при сильных стрессах, оперативных вмешательствах, травмах, с развитием тяжелых аллергических реакций и т. п.

Устранение острых нарушений требует экстренной компенсации дефицита гормона введением его извне. Предупредить гипофункцию собственных эндокринных желез (коры надпочечников, половых желез) можно лишь очень постепенным прекращением гормонотерапии (уменьшение частоты приемов, дозировок).

Гораздо чаще в медицине сталкиваются с другим вариантом реакции организма в ответ на внезапное прекращение приема лекарств. По направленности эта реакция противоположна предыдущей, ее именуют *феноменом «отдачи»* («*рикошета*»). Суть феномена состоит в растормаживании регуляторного (патологического) процесса или отдельной реакции, подавленных ранее лекарственным веществом. В результате происходит как бы суперкомпенсация процесса с резким обострением болезни по сравнению даже с долечевным уровнем (табл. 3). Как и в первом варианте, лучшим способом профилактики феномена отдачи является постепенная (!) отмена данного препарата (всей химической или фармакологической группы) с заменой при необходимости другими лекарствами.

Таблица 3

Наиболее частые и опасные проявления феномена отдачи при внезапном прекращении приема лекарств после их систематического применения

Препарат, группа	Цель применения	Вызываемые препаратом фармакологические сдвиги	Проявление феномена отдачи
Клонидин	Снижение АД при гипертонической болезни	Угнетение сосудодвигательного центра и центров симпатической иннервации	Острый подъем АД (гипертонический криз), тахикардия, боли в области сердца
Пропранолол и другие бета-адреноблокаторы	Систематическая терапия ишемической болезни сердца (ИБС)	Блокада адренорецепторов сердца, снижение O_2 -запроса миокарда	Учащение и усиление приступов ИБС вплоть до инфаркта миокарда
Нитроглицерин, нитраты длительного действия	Лечение ИБС, купирование приступов стенокардии	Расширение емкостных сосудов, снижение венозного возврата, уменьшение работы и O_2 -запроса сердца	Появление или учащение приступов ИБС, повышение АД, спазм мозговых сосудов
Фенобарбитал и другие противосудорожные средства	Профилактика приступов эпилепсии	Угнетение моторной зоны коры и автоматических разрядов в эпилептогенном очаге	Учащение и усиление эпилептических приступов до длительного судорожного статуса
Барбитураты, бензодиазепины и другие снотворные и психоседативные средства	Лечение бессонницы, тревоги, психического напряжения, страха	Ускорение засыпания, углубление сна; снижение тревоги, психического напряжения	Раздражительность, бессонница, конфликтность, поверхностный сон, тревожные сновидения, сильные и неадекватные реакции на стресс
Антикоагулянты непрямого действия	Профилактика тромбоза коронарных, мозговых и других сосудов	Торможение синтеза факторов свертывания крови	Резкое повышение свертываемости крови до тромбоза

Зависимость от лекарственных средств. Ее следует рассматривать как типичное осложнение фармакотерапии: длительный прием лекарств, как правило с психотропным действием, может формировать у больного психическую (психологическую) и даже физическую зависимость от препарата. Чаще *психическую*

зависимость вызывают средства, создающие у человека ощущение психического комфорта, успокоение, расслабление, мнимое стирание жизненных конфликтов, быстрое и легкое засыпание и т. п. (различные психоседативные препараты). Отказ от них вызывает ощущения дискомфорта, неуверенности, психического напряжения, конфликтность, нарушение сна, чувство страха и т. п. Стремление избавиться от этих ощущений заставляет вновь принимать то же лекарство, что и прежде, или его фармакологический заменитель, причем обычно в нарастающих дозах.

Противоположный вариант зависимости — прием различных психовозбуждающих препаратов (психостимуляторов — мезокарба, кофеина и др.), вызывающих чувство прилива сил и активности, приятное возбуждение (эйфорию), переоценку роли и возможностей, значимости собственной личности, приподнятое настроение и т. п. Стремление воспроизвести и закрепить такое состояние заставляет повторно принимать любые психостимуляторы. Лишение последних приводит к угнетению, снижению настроения и работоспособности, депрессии. И в том и в другом варианте, по существу, проявляется уже описанный синдром «отдачи».

Подобную зависимость часто называют *токсикоманией*, и она требует настойчивого лечения, обычно это перевод больного на прием слабодействующих аналогов, постепенное снижение их дозировок и, наконец, отказ от приема, параллельную психотерапию и исключение доступа к подобным средствам.

При трактовке *физической зависимости* больного от лекарства можно зайти достаточно далеко. По существу, она возникает при лечении многих хронических заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, хронических запоров и многих других болезней). Помимо других способов лечения — диетотерапии, лечебной физкультуры, регламентирования режима труда и отдыха, избегания стрессовых ситуаций, курортолечения и т. п. — подобная зависимость действительно требует продолжения фармакотерапии, предупреждения феномена отдачи, и ее нельзя рассматривать как патологическое состояние.

Особое место занимает зависимость от наркотических веществ и алкоголя — *наркомания*. Изучением ее как проявления социальной безответственности, распушенности и болезни занимается психиатрия, в курсе которой она и преподается. Здесь уместно лишь кратко остановиться на этой проблеме, поскольку некоторые лекарственные вещества могут привести к этому страданию со всеми вытекающими медицинскими, личностными и социальными проблемами. Наркоманию могут вызывать опиоидные анальгетики (группа морфина, тримеперидин, фентанил и др.), снотворные и психоседативные средства (барбитураты, бензодиазепины и др.), психостимуляторы (амфетамин, мезокарб и др.), а также не применяемые в медицине галлюциногены (ЛСД, мескалин, настой мухомора и др.), растительное сырье и извлечения из него (опий, маковая соломка, марихуана или план, гашиш, листья ката, листья южноамериканского кустарника эритроксилона кока, сам кокаин и его «товарные» варианты — крег и др.), алкоголь и некоторые не включенные в этот список вещества. Социальные последствия наркомании общеизвестны: развитие наркобизнеса, распад личности и семей наркоманов, вовлечение детей, преступность, распространение ВИЧ-инфекции, гепатита В, С, D и другие тяжкие для людей и общества последствия. В настоящем учебнике наркомания будет рассматриваться лишь применительно к характеристике тех или иных лекарств, которые опасны в этом отношении, а также некоторых средств, применяемых для ее лечения.

Проблемы комбинированного применения лекарственных средств

Медицинская статистика свидетельствует, что для лечения «среднего» больного в стационаре ему параллельно назначают от 4–6 до 10 и более разных лекарств. Амбулаторным больным лекарств назначают меньше, но, как правило, тоже несколько — в зависимости от характера патологии. Некоторые лекарства с собственным коммерческим названием тоже содержат комбинацию из нескольких лекарственных веществ фиксированного состава. Оправдание комбинированному лечению очевидно: необходимость повлиять на разные звенья патологического процесса, что позволяет добиться лучших результатов и одновременно понизить дозы каждого из компонентов. Несмотря на все разумные аргументы, мировой опыт медицины свидетельствует, что наибольшее число осложнений связано именно с *п о л и п р а г м а з и е й*, т. е. с одновременным и недостаточно обоснованным (по выбору компонентов и дозам) назначением нескольких сильнодействующих веществ без учета их взаимодействия в условиях организма данного больного и наличия заболеваний, сопутствующих основному, возрастных и иных условий. Согласно статистике, число различных осложнений фармакотерапии растет пропорционально числу принимаемых лекарств.

При совместном применении нескольких лекарств следует помнить о том, что они могут изменять как фармакокинетику, так и фармакодинамику друг друга. Выделяют следующие типы взаимодействия лекарственных веществ:

1) *фармакокинетическое* (при всасывании, связывании с белками плазмы, распределении, биотрансформации и выведении);

2) *фармакодинамическое* (на уровне рецепторов, ионных каналов, ферментов, фармакологических эффектов и т. д.);

3) *физико-химическое* взаимодействие между веществами в средах организма.

Количественная сторона взаимодействия специально изучается экспериментальной и клинической фармакологией. Однонаправленное конечное действие двух или нескольких веществ обозначают термином *с и н е р г и з м*. Действие может реализоваться по типу простого сложения однонаправленных эффектов (*с у м м а ц и я*). Более выгоден другой вариант, когда взаимодействие приводит к взаимному усилению конечного эффекта и превышает сумму эффектов каждого из препаратов — *п о т е н ц и р о в а н и е*. Этот феномен достаточно широко (хотя и не всегда осознанно) используется в медицине и позволяет существенно понизить дозировки каждого из компонентов. К сожалению, и суммация, и потенцирование нередко проявляются не только в лечебном, но и в токсическом взаимодействии препаратов. Последнее служит противопоказанием для их комбинирования и обычно отражено в прилагаемых к лекарству инструкциях и в справочниках.

Наконец, взаимодействие лекарств может протекать по противоположному типу, т. е. приводить к взаимному ослаблению, погашению конечного фармакологического эффекта — *а н т а г о н и з м у* препаратов. Антагонизм широко используется в медицине для коррекции побочных реакций (он может касаться только их), для лечения отравлений лекарственными средствами и ядами вообще. В последнем случае говорят об *а н т и д о т н о м д е й с т в и и*. Взаимодействие (и антидотный эффект) иногда может происходить в результате прямого химического связывания (обычно — в ЖКТ) с нейтрализацией или утратой способности всасывания.

Таким образом, взаимодействие лекарственных веществ в организме разнообразно и по характеру, и по механизмам. Некоторые примеры его приведены в табл. 4.

Таблица 4

**Примеры разного типа взаимодействий лекарственных веществ
при комбинированном назначении**

Тип взаимодействия	1-е вещество	2-е вещество	Результат взаимодействия
<i>Фармакодинамическое взаимодействие</i>			
Прямой синергизм (общие точки приложения)	Пипекуроний	Стрептомицин	Суммирование эффектов: усиление и удлинение мышечного расслабления и апноэ
Непрямой синергизм (разные точки приложения)	Резерпин	Гидрохлоротиазид	Удаление избытка натрия и воды, уменьшение ОЦК, потенцирование гипотензивного эффекта
Прямой антагонизм (конкуренция за общие точки приложения)	Морфин	Налоксон	Восстановление объема дыхания, сниженного морфином; провокация острой абстиненции у наркоманов
Непрямой антагонизм (разные точки приложения)	Пропранолол	Аминофиллин	Снятие пропранололового бронхоспазма у больных астмой
<i>Фармакокинетическое взаимодействие</i>			
Задержка всасывания препарата в тонком кишечнике	Тетрациклины	Ионы Са, Mg, Fe пищи и в лекарствах	Ослабление химиотерапевтического эффекта тетрациклинов
Уменьшение связывания белками плазмы	Варфарин	Фенилбутазон	Потенцирование антикоагулянтного эффекта варфарина
Ускорение биотрансформации препаратов в печени	Фенитоин Варфарин Гризеофульвин Рифампицин	Фенобарбитал	Ослабление и укорочение лечебного действия каждого из препаратов
Замедление биотрансформации в печени	Варфарин	Хлорамфеникол	Усиление и удлинение лечебного и побочного действия варфарина
Замедление экскреции почками из-за увеличения реабсорбции	Морфин	Натрия гидрокарбонат	Удлинение лечебного и токсического действия морфина
Ускорение экскреции почками вследствие ослабления реабсорбции	Сульфадимидин	Натрия гидрокарбонат	Ускорение выведения сульфаниламида при интоксикации
<i>Физико-химическое взаимодействие</i>			
Непосредственное химическое взаимодействие	Соляная кислота желудочного сока	Алюминия гидроксид	Нейтрализация избытка соляной кислоты при язвенной болезни желудка

Несмотря на все эти сложности, комбинированное лечение болезней является определяющей тенденцией современной медицины. Тем не менее, если это возможно, предпочтение всегда следует отдавать *монотерапии* — лечению одним препаратом. Оно всегда лучше контролируется, дает меньше (и более прогнозируемых) побочных реакций, технически и психологически проще для больного и, как правило, дешевле.

Виды лекарственной терапии

Медицина прошлого не знала истинных причин заболеваний, их патогенеза (механизмов развития); единственно доступными для наблюдения были внешние, конечные проявления — симптомы болезни. Усилия врачей были направлены на поиск лекарств, сглаживающих или временно устраняющих тот или иной синдром (сумма симптомов) страдания. Подобные средства получили название симптоматических, а назначение их — *симптоматической терапией*. Разумеется, устранение одного или нескольких симптомов болезни как ее внешних, очевидных, конечных проявлений принципиально не может привести к выздоровлению, хотя безусловно полезно, а иногда и спасительно. Поэтому и сегодня, при значительном прогрессе в изучении патогенеза разных болезней, симптоматическая терапия сохранила свое значение (применение болеутоляющих, противосудорожных, жаропонижающих, сосудосуживающих и многих других препаратов).

Расширение знания причинно-следственных отношений в развитии патологических сдвигов позволяет во многих случаях направленно воздействовать на «узловые» звенья развития процесса, ствольные ветви «древа патогенеза». Поскольку в организме все взаимосвязано, одна причина может порождать несколько следствий, а каждое из них может в свою очередь стать причиной ряда вторичных (или третичных) патологических сдвигов и симптомов болезни. Патологический процесс приобретает «ветвящийся» характер. Стратегической целью рациональной фармакотерапии является поиск и применение средств для воздействия на ранние, по возможности начальные, механизмы («ствольные ветви») патогенеза — *патогенетическая терапия*. Фактически понятным вариантом патогенетической терапии является назначение биогенных или синтетических лекарств, возмещающих дефицит соответствующих метаболитов и регуляторов, ферментов больного организма. Такую терапию принято называть *заместительной*.

Однако идеалом фармакотерапии является возможность эффективного воздействия на причину болезни — *этиотропная терапия*. Медицина вооружена пока немногими этиотропными средствами, хотя они имеют исключительное значение. Это химиотерапевтические препараты, убивающие или останавливающие рост возбудителей инфекционных болезней и осложнений.

В отношении подавляющего числа неинфекционных заболеваний нет лекарств, которые бы устраняли причину будущей болезни и предупреждали ее развитие на начальной стадии, т. е. действовали как бы на «корни древа патогенеза», и арсенал медицины ограничен патогенетическими и симптоматическими средствами. Такое положение отражает неполноту наших знаний о причинах конкретных болезней и многообразие этих причин, часто в принципе не поддающихся устранению лекарственными веществами. Если принять во внимание, что медицинская статистикой зарегистрировано более 20 тыс. самостоятельных болезней (нозологических единиц), грандиозность задачи становится очевидной.

Вопросы и тестовые задания для самоконтроля

1. Что изучает:

- а) фармакокинетика;
- б) фармакодинамика?

Варианты ответов:

- а) механизмы действия;
- б) всасывание;
- в) основные эффекты;
- г) виды действия;
- д) распределение;
- е) биотрансформацию;
- ж) побочные эффекты;
- з) выведение из организма.

2. К парентеральным путям введения лекарственных веществ относятся:

Варианты ответов:

- а) подкожный;
- б) ректальный;
- в) сублингвальный;
- г) ингаляционный;
- д) внутривенный;
- е) аппликационный.

3. Способ проникновения через биологические барьеры:

- а) липофильных лекарственных веществ;
- б) гидрофильных лекарственных веществ.

Варианты ответов:

- а) пассивная диффузия;
- б) облегченный транспорт;
- в) фильтрация;
- г) активный транспорт;
- д) пиноцитоз.

4. Как изменится всасывание в ЖКТ лекарственных веществ алкалоидов (слабых оснований) при повышении pH желудочного сока?

Варианты ответов:

- а) уменьшится;
- б) увеличится.

5. Внутривенно нельзя вводить:

Варианты ответов:

- а) водные гипертонические растворы;
- б) масляные растворы;
- в) суспензии;

- г) галеновые препараты;
- д) ультраэмульсии.

6. Какие изменения свойств молекул лекарственных веществ в процессе биотрансформации способствуют их выведению?

Варианты ответов:

- а) повышение гидрофильности;
- б) повышение липофильности;
- в) повышение полярности;
- г) понижение полярности.

7. К реакциям 1-й фазы биотрансформации относятся:

Варианты ответов:

- а) гидролиз;
- б) ацетилирование;
- в) глюкуронирование;
- г) окисление;
- д) восстановление.

8. Для ускорения выведения почками лекарственных веществ слабых кислот рН мочи следует изменить:

Варианты ответов:

- а) в щелочную сторону;
- б) в кислую сторону.

9. К типовым механизмам действия лекарственных веществ относятся:

Варианты ответов:

- а) активация или блокада рецепторов;
- б) не прямое (аллостерическое) взаимодействие с рецептором;
- в) взаимодействие со структурными белками;
- г) активация или блокада ионных каналов;
- д) изменение реакций биотрансформации;
- е) нарушение функциональной структуры макромолекул (ДНК, РНК);
- ж) увеличение или уменьшение количества рецепторов.

10. При длительном введении лекарственных веществ могут возникать явления (феномены):

Варианты ответов:

- а) отдачи;
- б) толерантности;
- в) потенцирования;
- г) кумуляции;
- д) лекарственной зависимости;
- е) абстиненции.

Часть III

**ЧАСТНАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ**

Раздел 1

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Установлено, что около 40–50 % заболеваний человека вызываются живыми возбудителями. Насчитывается более 1000 различных видов таких возбудителей. Среди них бактерии (кокки, спирохеты, риккетсии, хламидии, микоплазмы), грибы, вирусы, простейшие. Кроме того, заболевания могут вызываться некоторыми червями (гельминтами) и членистоногими (чесоточный зудень). Для борьбы с живыми возбудителями используются многочисленные лекарственные вещества. Наиболее целесообразно разделить их на следующие группы.

1. *Антисептические и дезинфицирующие средства*. Антисептики предназначены для воздействия на возбудителей заболеваний на поверхности тела человека (кожа, слизистые оболочки, полости тела, раны). Дезинфицирующие средства используются для уничтожения возбудителей во внешней среде (для обеззараживания помещений, предметов ухода за больными, выделений и одежды больных). Антисептические и дезинфицирующие средства должны обладать сильным противомикробным и противопаразитарным действием, не вызывать серьезного раздражения тканей, не повреждать предметов, а также быть безопасными для лиц, соприкасающихся с этими веществами.

2. *Противомикробные химиотерапевтические средства* предназначены для подавления жизнедеятельности возбудителей в организме человека. Задерживая рост или вызывая гибель живых возбудителей болезни, они не должны нарушать основные функции человеческого организма (макроорганизма).

Антисептические и дезинфицирующие средства

Эмпирические попытки использования хлорной извести, солей тяжелых металлов и спирта для борьбы с гнойными осложнениями в хирургической практике относятся к первой половине XIX в. Спустя полвека были открыты первые противомикробные химиотерапевтические средства. Однако исключительное значение последних в современной медицине не означает отказа от применения с профилактическими и лечебными целями антисептиков. Эти два направления в борьбе с инфекционными болезнями и осложнениями взаимно дополняют друг друга. Основные различия между антисептическими и химиотерапевтическими препаратами представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Сравнительная характеристика антисептических
и химиотерапевтических средств**

Показатель	Антисептики	Химиотерапевтические средства
Основной механизм действия	Денатурация белков микробной клетки, неспецифическое действие на проницаемость ее оболочки, торможение группы ферментов	Торможение отдельных, строго определенных ферментативных реакций у микробов, вирусов, простейших, грибов
Антимикробная активность (действует в разведении)	Относительно низкая (1 : 100–1 : 1000)	Очень высокая (1 : 100 000 и более)

Окончание табл. 5

Показатель	Антисептики	Химиотерапевтические средства
Спектр антимикробного действия	Очень широкий	Подавляют лишь определенные виды микроорганизмов
Характер действия	В основном бактерицидное	Бактериостатическое, бактерицидное
Токсичность для организма	Как правило, высокая	Как правило, низкая
Способы применения	Местное, как исключение — резорбтивное	Резорбтивное, местное
Привыкание микроорганизмов	Редко; практического значения не имеет	Возникает легко к большинству препаратов

Разделение препаратов на антисептики и дезинфицирующие средства имеет относительное значение. Многие из антисептиков в более высоких концентрациях используются для дезинфекции помещений, белья, посуды. В качестве антисептиков могут использоваться некоторые химиотерапевтические средства (нитрофурал, диоксидин). Для применения антимикробных средств в качестве антисептиков важно, чтобы они не раздражали ткани. Эти вещества широко применяются при кожных заболеваниях (примочки, смазывания), в офтальмологии (капли, промывания), хирургии (промывание и орошение ран, обработка рук и операционного поля, лечение ожогов и т. п.), гинекологии и урологии (спринцевание, промывание мочевого пузыря и т. п.). В соответствии со способом применения антисептики назначаются в форме растворов, мазей, эмульсий, суспензий.

Антисептики и дезинфицирующие средства представлены соединениями разных химических групп, поэтому принята химическая классификация препаратов (табл. 6).

Таблица 6

Классификация антисептиков и дезинфицирующих средств

Химическая группа	Препараты
Галогенсодержащие соединения	<i>Хлорсодержащие:</i> хлорная известь, натрия гипохлорит, хлорамин Б <i>Йодсодержащие:</i> раствор йода спиртовой, раствор Люголя; <i>йодофоры:</i> йодиол, повидон-йод (бетадин, аквазан, йодовидон)
Кислородотдающие вещества (окислители)	Водорода пероксид (перекись водорода) — раствор разведенный и концентрированный, калия перманганат, первомур (водорода пероксид + муравьиная кислота)
Детергенты (поверхностно-активные вещества, ПАВ)	Хлоргексидин, мирамистин, бензалкония хлорид, мыло зеленое
Соединения тяжелых металлов	<i>Препараты серебра:</i> серебра нитрат, протаргол, колларгол; цинка сульфат, меди сульфат; <i>препараты висмута:</i> висмута субгаллат (дерматол), висмута трибромфенолят + висмута оксид (ксероформ)
Спирты	Этанол (спирт этиловый)

Окончание табл. 6

Химическая группа	Препараты
Альдегиды	Раствор формальдегида (формалин), метенамин (гексаметилентетрамин)
Фенолы	Фенол (карболовая кислота), резорцин, фенилсалицилат, бесалол, деготь березовый, ихтамол (ихтиол), линимент бальзамический по Вишневскому
Кислоты и щелочи	<i>Кислоты:</i> борная, салициловая, бензойная, муравьиная <i>Щелочи:</i> аммиака раствор, натрия гидрокарбонат
Красители	Бриллиантовый зеленый, метиленовый синий
Препараты растений, содержащих бактерицидные вещества	<i>Настои, настойки:</i> календулы, ромашки, шалфея, эвкалипта, зверобоя, чеснока, лука и др.; антисептические растительные сборы

Примечание. В скобках указаны названия (синонимы) аналогичных препаратов, выпускаемых разными фармацевтическими фирмами.

Галогенсодержащие соединения. В медицине широко применяются вещества, содержащие хлор, — *хлорная известь, натрия гипохлорит, хлорамин Б* и др. В водных растворах они легко образуют хлорноватистую кислоту (HClO), дальнейшие превращения которой зависят от pH среды. При кислой и нейтральной реакции HClO способна распадаться с освобождением атомарных хлора и кислорода. Хлор вступает в соединение с аминокгруппами белков бактерий и делает невозможным образование водородных связей между полипептидными цепями. Кислород взаимодействует с белками микробной клетки и окисляет их. Вторичная структура и функции белков нарушаются, происходит денатурация белков.

В щелочной среде хлорноватистая кислота диссоциирует с образованием гипохлоритного иона (ClO^-), который обладает свойствами окислителя. Его антимикробная активность меньше, чем у атомарных хлора и кислорода: при повышении pH с 6 до 10 эффективность хлоротдающих соединений падает в 10 раз. К хлоротдающим препаратам чувствительны грамположительные и грамотрицательные бактерии (в том числе кокки, возбудители кишечных инфекций и др.), вирусы, амёбы и другие простейшие; менее чувствительны — кислотоустойчивые палочки, в частности туберкулезная. Последнее обстоятельство следует учитывать при дезинфекции материала, зараженного ТБК (туберкулезной бациллой Коха).

На одежду все хлоротдающие вещества оказывают обесцвечивающее действие. Обладают также дезодорирующими свойствами (устраняют различные неприятные запахи). В сухом виде все они неэффективны, поэтому применение, например, порошка хлорной извести (засыпка выгребных ям, пола в туалетах и т. п.) лишено смысла. Хлорсодержащие средства используются главным образом для дезинфекции помещений (1–5 % растворы), предметов ухода и выделений больных, стерилизации неметаллических инструментов. Они раздражают кожу, могут вызывать дерматиты, аллергические реакции. Хлорамин и натрия гипохлорит иногда применяют как антисептики для обработки рук в инфекционной и других клиниках (0,25–0,5 % растворы), для промывания гнойных ран (1,5–2 % растворы).

Противомикробный эффект хлорсодержащих соединений определяется наличием активного (легко отщепляемого) хлора. Чем выше его содержание, тем более эффективен препарат.

Препараты йода также денатурируют белки, оказывая сильный восстанавливающий эффект. Они применяются лишь в качестве антисептиков.

Спиртовой раствор йода («настойка йода») применяется для обработки рук хирурга и операционного поля, для смазывания мелких порезов кожи.

Раствор Люголя представляет собой раствор йода в водном растворе калия йодида, применяется для обработки слизистых оболочек глотки и гортани при простудных заболеваниях и воспалительных процессах (хронический тонзиллит и т. п.).

Комплексные соединения йода с высокомолекулярными поверхностно-активными веществами («носителями йода») — *йодифоры* (*йодиол, повидон-йод*) имеют более широкое применение. В качестве «носителей йода» в них используются: в составе йодиола — поливиниловый спирт, повидон-йода — поливинилпирролидон. Преимущества йодофоров перед спиртовым раствором йода состоят в том, что они растворимы в воде, обладают более высокой бактерицидной и спороцидной активностью, действуют продолжительно, не раздражают кожу, не вызывают аллергических реакций, не оставляют следов окраски, за счет содержащихся в составе препаратов поверхностно-активных веществ обладают моющим действием. Обработка рук хирурга и операционного поля повидон-йодом в течение двух минут обеспечивает стерильность на 1–1,5 ч. Обеззараживание кожи достигается двукратным смазыванием. Йодиол и повидон-йод применяются для обработки слизистых оболочек полости рта и носоглотки (смазывания, промывания, орошения), при лечении инфицированных ран, ожогов, трофических язв (примочки).

Кислородотдающие вещества (окислители). При контакте с тканями происходит разложение этих веществ с освобождением атомарного кислорода, обладающего сильными окисляющими свойствами. При разложении *водорода пероксида* (*перекиси водорода*) роль катализаторов выполняют ферменты каталаза (главным образом) и пероксидаза. Так как в гнойной ране имеется достаточное количество этих ферментов, процесс разложения идет именно в той среде, где присутствуют и размножаются микроорганизмы. Атомарный кислород действует на бактерии (особенно анаэробные) бактерицидно, но его образуется мало. Кроме того, при разложении перекиси водорода образуется значительное количество молекулярного кислорода, который в виде пузырьков выделяется из раны, механически очищая ее. Следует иметь в виду, что разведенный раствор водорода пероксида (3 % раствор перекиси водорода) оказывает довольно короткое и относительно слабое антимикробное действие. Обладает также дезодорирующим и кровоостанавливающим действием. Применяется для первичной обработки поверхностных загрязненных ран, очищения ран от гноя и сгустков крови, остановки капиллярных кровотечений (в том числе носовых), для полоскания полости рта и горла (1 чайная ложка на стакан воды).

Концентрированный раствор (27,5–31 %) водорода пероксида (пергидроль) используется для приготовления из него 3 % раствора. Высокоактивный комбинированный препарат *первомур* (водорода пероксид концентрированный + муравьиная кислота; при смешивании образуется надмуравьиная кислота) применяют в разведенном виде для обработки рук хирурга, дезинфекции изделий медицинского назначения из стекла, металла, резины.

Калия перманганат молекулярного кислорода не освобождает и оказывает лишь антисептическое действие. Однако он является более сильным окислителем, так как от его молекулы в кислой среде отделяется 5 атомов, а в щелочной — 3 атома кислорода. При разложении в воде кроме кислорода образуются калия гидроксид и магния окись, также оказывающие антисептическое действие. Большинство бактерий погибает в пределах часа при воздействии калия перманганата в разведении 1 : 10 000 (0,01 % раствор). Антисептический эффект сильно ослабляется в присутствии белка. Используется для обработки ран, полоскания полости рта и горла, 0,02—0,1 % раствор применяется для промываний и спринцеваний при гинекологических и урологических воспалительных заболеваниях, а также для промывания желудка при отравлениях. Оказывает местное вяжущее, в больших концентрациях прижигающее действие. Разложившийся неактивный раствор калия перманганата приобретает бурый цвет.

Детергенты (поверхностно-активные вещества). В последние годы эта группа антисептиков разрабатывается особенно интенсивно. К ней относятся органические соединения, содержащие один или два положительно заряженных атома азота (катионные детергенты), некоторые соединения имеют отрицательный заряд (анионные детергенты).

Катионные детергенты (*хлоргексидин, мирамистин, бензалкония хлорид*) более активны против микроорганизмов, имеющих в целом отрицательный заряд. Несколько слабее действуют анионные детергенты (*мыло зеленое*). Подобные вещества обладают способностью сильно понижать поверхностное натяжение на границах раздела фаз за счет взаимодействия с липидами цитоплазматической мембраны микробной клетки. В результате этого резко страдает структура и проницаемость мембран микроорганизмов и они погибают.

Катионные детергенты высокоактивны в отношении бактерий, грибов, некоторых вирусов и простейших. Они проявляют сильное антисептическое и хорошее моющее действие. В белковой среде (гной и т. п.) их активность снижается мало. Все детергенты хорошо растворимы в воде, почти лишены запаха и в применяемых разведениях не вызывают раздражения тканей, обладают малой токсичностью, могут вызывать аллергические реакции.

Детергенты имеют широкое применение как антисептики и дезинфицирующие средства:

а) для стерилизации хирургических инструментов, шовного материала, оборудования (*хлоргексидин*), дезинфекции предметов ухода за больными и помещений (*хлоргексидин, мыло зеленое*);

б) для обработки рук хирурга и операционного поля (*хлоргексидин, мирамистин*);

в) для промывания ран, мочевого пузыря, профилактики венерических болезней — сифилиса, гонореи, трихомониаза (*хлоргексидин, мирамистин, бензалконий*);

г) для лечения заболеваний полости рта и глотки (*хлоргексидин, бензалконий, комбинированные препараты — септолете плюс, себидин, анти-ангин формула, гексорал табс*);

д) для лечения грибковых поражений кожи, генитального кандидоза и кандидоза слизистых оболочек полости рта (*хлоргексидин, мирамистин*).

Катионные детергенты нельзя сочетать с анионными (мыла), так как при этом их противомикробная активность снижается. Детергенты часто используют как основные компоненты или полезные добавки в составе комбинированных антисептических средств и дезинфектантов (лизанин, ахдез и др.).

Соединения тяжелых металлов. Тяжелые металлы (*серебро, цинк, медь* и др.), связываясь с белками микробной клетки, образуют альбуминаты и денатурируют белки. При этом они оказывают быстрое и сильное бактерицидное действие. В месте применения соединений тяжелых металлов (на слизистых оболочках, в ране, на коже) также образуется альбуминат различной плотности (в зависимости от вида металла и концентрации препарата) и могут возникать различные эффекты: вяжущий (цинк, алюминий), раздражающий и прижигающий (серебро, медь). Эти виды действия соединений металлов будут рассмотрены в другом разделе учебника (тема «Вяжущие средства»).

Некоторые из металлов проявляют необычную для антисептиков высокую активность в отношении определенных микроорганизмов. Так, например, к препаратам висмута особенно чувствителен *H. pylori* (бактерия, вызывающая язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), к препаратам серебра — кокки. Этим металлам присуще химиотерапевтическое действие наряду с антисептическим. Механизм избирательного действия двухвалентных металлов на некоторые ферменты состоит в связывании двух стоящих поблизости сульфгидрильных групп (SH-групп). Инактивация SH-ферментов требует значительно меньших концентраций металла в клетке, чем это необходимо для денатурации белка. Течение обменных процессов нарушается, рост микробов приостанавливается.

Препарат висмута — *трикалия дицитрат (де-нол)* — применяется при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При отравлении препаратами металлов происходит подавление SH-ферментов в клетках макроорганизма с резким нарушением обменных процессов. Наибольшие концентрации металла создаются в почках, через которые они выводятся. Поражение почек — один из характерных симптомов отравления препаратами ртути, висмута и других тяжелых металлов.

В настоящее время препараты тяжелых металлов применяются довольно редко: *серебра нитрат* — при конъюнктивите, вызванном хламидиями (трахома), реже другими бактериями; *протаргол* и *колларгол* — при конъюнктивитах, ринитах, уретритах, хронической циститах; *цинка сульфат* — в виде глазных капель вместе с борной кислотой — при конъюнктивитах; препараты висмута — *дерматол* и *ксероформ* — как антисептические, вяжущие, подсушивающие противовоспалительные средства при заболеваниях кожи в составе присыпок, мазей, паст. Ксероформ входит в состав линимента бальзамического по А. В. Вишневскому.

Спирты. В медицине применяется только *этанол (этиловый, или винный, спирт)*. Он оказывает на ткани раздражающее (20—40 % растворы), а в больших концентрациях (70—95 %) — высушивающее и дубящее действия. Для обработки рук предпочтительнее пользоваться 70 % спиртом, так как более крепкие растворы сильно дубят кожу, препятствуя проникновению антисептика в поры и воздействию на находящихся там микробов. Механизм антисептического действия состоит в отнятии воды у микробных клеток и денатурации их белков. Как раздражающее средство 20—40 % спирт используют для компрессов, растираний, 90—95 % спирт применяют для стерилизации хирургических инструментов.

Альдегиды. Подобно этанолу, *формальдегид* оказывает на ткани дубящее действие (отнимает воду из поверхностных слоев клеток). Денатурирует белки бактерий, оказывая бактерицидное действие. Из альдегидов применяют *формалин* и *метенамин*.

Формалин представляет собой 40 % водный раствор формальдегида. Применяют в качестве антисептика и дубящего средства для обработки рук, при по-

вышенной потливости ног (0,5–1 % растворы), для стерилизации инструментов (0,5 % раствор) и как консервант. Для дезинфекции одежды используют в пароформалиновых камерах.

Метенамин в кислой среде расщепляется и, освобождая формальдегид, оказывает антисептическое действие. Предполагают, что в здоровых тканях, имеющих щелочную реакцию, он не действует. Препарат расщепляется лишь в кислой среде очага воспаления и здесь проявляет свой антисептический эффект. Назначают внутрь в виде комплексного соединения с кальция хлоридом (таблетки *кальцекс*) при простудных заболеваниях. Ранее применялся в качестве антисептика мочевыводящих путей при циститах, пиелитах. Из-за низкой эффективности в настоящее время этот препарат утратил свое значение.

Фенолы. Фенол чистый (*карболовая кислота*) является старейшим антисептиком. Противомикробная активность фенола сейчас служит эталоном для оценки новых антисептических и дезинфицирующих средств («фенольный коэффициент»). Фенол обладает также местноанестезирующим действием, которому предшествует раздражающий эффект. Хорошо всасывается через кожу и слизистые оболочки. Если количество всосавшегося фенола велико, появляются симптомы отравления: головокружение, шум в ушах, слабость, потливость, одышка, тахикардия; при тяжелом отравлении — коллапс, расстройства дыхания. Местное применение концентрированных растворов фенола (2 % и выше) вызывает ожог кожи. Фенол в виде 2–5 % *мыльно-карболовой смеси* применяют для дезинфекции помещений, предметов ухода за больным, одежды, выделений инфекционных больных.

Фенол и близкие к нему вещества содержатся в *дегте березовом* и *ихтамоле* (*ихтиоле*), которые используются при микробных и паразитарных заболеваниях кожи (в виде мазей, линиментов), часто применяются в комбинации с другими действующими и вспомогательными веществами. Деготь березовый входит в состав линимента бальзамического по А. В. Вишневскому, который включает: дегтя березового и ксероформа по 3,0, масла касторового 94,0 (есть и другие варианты прописи). Эту мазь применяют при лечении инфицированных ран, ожогов, пролежней, язв.

Кислоты и щелочи. Противомикробные свойства кислот обусловлены специфическим действием молекул и способностью изменять pH среды в кислую сторону. Такой сдвиг является неблагоприятным для развития многих микроорганизмов. В практике обычно используют *борную, салициловую, реже бензойную кислоты* для лечения различных кожных заболеваний (в виде присыпок, мазей, паст).

Борную кислоту (2–4 % раствор) иногда применяют для полоскания полости рта и зева, промывания глаз; 2 % спиртовой раствор применяют в виде ушных капель при отите, для обработки пораженных участков кожи при пиодермии, опрелостях; 5 % мазь — для лечения педикулеза. Борная кислота входит в состав комбинированных мазей, линиментов, паст. Салициловая кислота в виде мази, пасты, спиртового раствора, а также в составе комбинированных препаратов применяется в качестве антисептического, раздражающего и кератолитического средства при инфицированных поражениях, грибковых заболеваниях кожи. 10–20 % эмульсию и мазь бензилбензоата (эфира бензойной кислоты) применяют для лечения чесотки и педикулеза.

Из щелочей в качестве антисептиков применяются *раствор аммиака* и *раствор натрия гидрокарбоната*. 0,5 % раствор аммиака используют для обработки рук хирурга (по методу С. И. Спасокукоцкого и И. Г. Кочергина). 10 % раствор

аммиака (нашатырный спирт) — как средство скорой помощи для возбуждения дыхания и выведения из обморочного состояния. Натрия гидрокарбонат обладает хорошими моющими свойствами, применяется для полоскания рта и горла при тонзиллите, промывания глаз, стерилизации инструментов.

Красители. Эта группа занимает пограничное положение между антисептиками и химиотерапевтическими средствами. К ней относятся *бриллиантовый зеленый* и *метиленовый синий*. Красители обладают некоторой избирательностью действия в отношении определенных микроорганизмов. Они не только денатурируют белки микроорганизмов, но уже в малых концентрациях связываются с ДНК и быстро приводят к гибели бактерий. Препараты эффективны при инфекциях, вызванных кокками, не раздражают ткани, не токсичны в используемых концентрациях.

Бриллиантовый зеленый в виде 1–2 % спиртового (или водного) раствора применяется для смазываний при гнойничковом поражении кожи (пимпидермия, фолликулит), при небольших порезах кожи, инфекционных заболеваниях век (блефарит).

Метиленовый синий используется для промывания при циститах, уретритах. Этот препарат является антидотом при отравлении цианидами, поскольку он в определенных дозах способен переводить гемоглобин в метгемоглобин, связывающийся с цианидами и образующий при этом нетоксичный цианметгемоглобин.

Препараты растений. В качестве антисептиков в домашних условиях часто применяются различные лекарственные растения (цветки календулы, ромашки, листья шалфея, эвкалипта и др.) в виде настоев, отваров, настоек. В качестве действующих начал, проявляющих противомикробные свойства, они содержат фенолы, смолы, сапонины, эфирные масла, дубильные вещества, кислоты и другие вещества. Сведения об этих растениях, антисептических сборах, приготовлении препаратов и их применении можно найти в справочниках по фитотерапии.

Химиотерапевтические средства (общее представление)

Открытие и последующая разработка многочисленных химиотерапевтических средств — крупнейшее достижение медицины XX в. Родоначальником современной химиотерапии по праву считается выдающийся немецкий врач и химик Пауль Эрлих, который посвятил свою жизнь поискам средств лечения инфекционных заболеваний. Исходя из возможности избирательного связывания паразитом некоторых красителей, П. Эрлих в 1891 г. впервые предложил использовать метиленовый синий в терапии малярии. Практические результаты этого предложения были весьма скромными, но он продолжал поиск активных средств.

Идея была такой. Основу препарата должно составлять вещество, избирательно связываемое микроорганизмом, к которому необходимо присоединить «токсоформную группу». П. Эрлих стремился получить препараты, которые бы избирательно накапливались и связывались в микробной клетке и губили ее, мало влияя на функции макроорганизма. Для этой цели он использовал соединения мышьяка. Большинство из них оказались слишком токсичными, и лишь в 1907 г. после долгих поисков ему удалось найти первое высокоэффективное средство (*сальварсан*) для лечения сифилиса, широко распространенного в то время.

Следующим этапом в развитии химиотерапии явилось создание антибактериальных препаратов. В 1932–1935 гг. в исследованиях Г. Домагга установлено лечебное действие производного амида сульфаниловой кислоты — *пронтозила* при экспериментальной стафилококковой инфекции и тем положено начало широкому поиску сульфаниламидных препаратов.

Подлинного триумфа химиотерапия достигла после открытия А. Флемингом (1929) первого антибиотика — *пенициллина*, который в чистом виде был получен Г. Флори и Э. Чейном в 1940 г. В нашей стране пенициллин был выделен в 1942 г. З. В. Ермольевой и Т. И. Балезиной, а производство было налажено в тяжелые годы Великой Отечественной войны. Открытие пенициллина привело к интенсивной разработке проблемы антагонизма между микроорганизмами, обнаруженного впервые И. И. Мечниковым. В последующие годы были выделены сотни антибиотиков, а на основе некоторых из них получены высокоэффективные полусинтетические препараты. Разработка новых природных и синтетических химиотерапевтических средств интенсивно продолжается и в настоящее время. Химиотерапевтические средства предназначены для подавления жизнедеятельности возбудителей заболеваний в организме человека, поэтому они должны обязательно вступать в прямой контакт с микробом, червем или любым другим паразитом. Отсюда особое значение приобретают вопросы распределения химиотерапевтических веществ в организме, их фармакокинетики.

Основные принципы химиотерапии заключаются в следующем:

1. Тщательное клиническое и лабораторное исследование больного с целью установления точного бактериологического (паразитологического) диагноза и чувствительности возбудителя к препаратам; только на этой основе возможен оптимальный выбор лечебных средств.

2. Раннее начало лечения, пока количество возбудителя в организме относительно невелико и еще не развились деструктивные изменения в органах, существенно не нарушены иммунитет и другие функции.

3. Правильный выбор пути введения препаратов, соответствующих лекарственных форм с целью обеспечения наилучшего контакта химиотерапевтического вещества с возбудителем заболевания.

4. Создание и поддержание эффективной концентрации химиотерапевтического средства в организме (оптимальные дозы и ритм введения); при невыполнении этого условия не только ухудшаются результаты лечения, но и легче развивается лекарственная устойчивость микроорганизмов.

5. Правильное определение продолжительности лечения с учетом того, что клиническое выздоровление всегда наступает раньше бактериологического.

6. Своевременное определение условий прекращения применения химиотерапевтического средства — выздоровление, отсутствие положительного эффекта, развитие устойчивости возбудителей в процессе лечения, а также развитие осложнений, препятствующих дальнейшему применению препарата.

7. Применение наряду с назначением химиотерапевтических средств всех мер по поддержанию защитных сил макроорганизма (рациональное питание, витамины, нормализация водно-электролитного и кислотно-основного состояния, кровообращения, функций печени и почек и т. п.). В необходимых случаях химиотерапию сочетают с хирургическим вмешательством, введением вакцин и сывороток, назначением противовоспалительных средств.

Классифицируются химиотерапевтические средства в зависимости от группы возбудителей болезней, на которые они действуют, а также по химическому строению препаратов. Выделяют следующие группы химиотерапевтических средств:

1. *Антибактериальные средства*:

- антибиотики;
- синтетические антибактериальные средства;
- противотуберкулезные средства.

2. Противогрибковые средства.
3. Противовирусные средства.
4. Противопаразитарные средства:
 - противопротоzoйные средства;
 - противоглистные средства.

Антибактериальные средства

Антибиотики

Антибиотики — вещества преимущественно микробного происхождения, их полусинтетические и синтетические аналоги, способные в больших разведениях избирательно подавлять жизнеспособность чувствительных к ним микроорганизмов.

Открытие и выделение антибиотиков является одним из крупнейших достижений современной науки. Число исследованных антибиотиков сегодня превышает 5500 и непрерывно растет, но в широкой медицинской практике используется примерно 80 антибиотических веществ и множество лекарственных форм на их основе. Необходимость изыскания новых препаратов этого ряда обусловлена в первую очередь развитием устойчивости (резистентности) микробов к существующим антибиотикам.

Антибиотики классифицируются в зависимости от их биологического происхождения, химического строения, механизма и характера действия на микроорганизмы. Каждая классификация имеет свои достоинства и недостатки. Наиболее удобна классификация, в основу которой положены и механизм противомикробного действия антибиотиков, и их химическая структура (табл. 7).

Таблица 7

Классификация антибиотиков

Химическая группа	Препараты
Бета-лактамы: а) пенициллины	I. Нарушающие синтез микробной стенки Биосинтетические препараты: Бензилпенициллин (натриевая, прокаиновая соль); Бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1); Феноксиметилпенициллин Комбинированные препараты: Бензатина бензилпенициллин + Бензилпенициллин натрия + + Бензилпенициллина прокаин (Бициллин-3); Бензатина бензилпенициллин + Бензилпенициллина прокаин (Бициллин-5) Полусинтетические препараты: Оксациллин, Ампициллин, Амоксициллин Комбинированный препарат: Ампициллин + Оксациллин (Ампиокс) Ингибиторы защиты: Ампициллин + Сульбактам (Сультасин); Амоксициллин + Клавулановая кислота (Амоксиклав); Тикарциллин + Клавулановая кислота (Тиментин); Пиперациллин + Тазобактам (Тазоцин);

Окончание табл. 7

Химическая группа	Препараты
б) цефалоспорины	I поколение: Цефазолин, Цефалексин; II поколение: Цефуроксим, Цефаклор; III поколение: Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефоперазон, Цефиксим; IV поколение: Цефепим, Цефпиром; V поколение: Цефтаролина фосамил Ингибиторозащищенный: Цефоперазон + Сульбактам (Сульперазон)
в) монобактамы	Азтреонам
г) карбапенемы	Имипенем + Циластатин (Тиенам), Меропенем, Эртапенем
Гликопептиды	Ванкомицин, Тейкопланин
Другие антибиотики	Фосфомицин (Монурал), Циклосерин, Капреомицин
II. Нарушающие функцию цитоплазматической мембраны	
Циклические полипептиды	Полимиксин В, Грамицидин С
Полиеновые антибиотики	Нистатин, Натамицин, Амфотерицин В (противогрибковые антибиотики)
III. Нарушающие синтез бактериальных белков на уровне рибосом	
Аминогликозиды	I поколение: Стрептомицин, Канамицин, Неомицин; II поколение: Гентамицин; III поколение: Тобрамицин, Нетилмицин, Амикацин
Тетрациклины	Тетрациклин, Доксициклин
Макролиды	I поколение: Эритромицин, Олеандомицин; II поколение: Кларитромицин, Рокситромицин, Азитромицин; III поколение: Спирамицин, Джозамицин, Мидекамицин
Линкозамиды	Линкомицин, Клиндамицин
Амфениколы	Хлорамфеникол (Левомецетин, Синтомицин)
Антибиотик стероидной структуры	Фузидовая кислота (Фузидин)
IV. Нарушающие синтез бактериальных нуклеиновых кислот	
Ансамицины	Рифампицин, Рифабутин, Рифапентин, Рифамицин, Рифаксимин
Другие антибиотики	Гризеофульвин (противогрибковый антибиотик)

Механизм действия антибиотиков неоднозначен, но благодаря хорошей доступности объекта анализа (бактерии) изучен весьма обстоятельно. По этому признаку разные по химической структуре антибиотики объединены в четыре группы.

I группа — антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки: бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.), ванкомицин и ряд других. Клеточная стенка у бактерий имеет жесткую структуру, она определяет форму микроба и обеспечивает надежную защиту от разрушения (отсутствует у животных клеток). Поскольку бактериальная клетка обладает очень высоким внутренним осмотическим давлением (до 5 атм. у грамположительных кокков), угнетение синтеза стенки быстро приводит к гибели (лизису) микроорганизма. Тонкий механизм действия отдельных препаратов может различаться.

II группа — антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны, подстилающей изнутри оболочку: полимиксины, полиены (нистатин, амфотерицин В), отчасти ванкомицин и др. Препараты этой группы вызывают дезорганизацию структуры цитоплазматической мембраны, в результате чего изменяется ее проницаемость, микробная клетка быстро теряет электролиты, низкомолекулярные вещества, макромолекулы и подвергается разрушению.

III группа — антибиотики, нарушающие синтез бактериальных белков на уровне рибосом: аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, линкозамиды, хлорамфеникол. Эти антибиотики связываются с различными участками рибосом и избирательно угнетают их функции. Прекращение синтеза белка приводит к торможению роста и деления бактерий.

IV группа — антибиотики, нарушающие синтез бактериальных нуклеиновых кислот: ансамицины и др. Тем самым эти антибиотики угнетают обменные процессы у микроорганизмов, останавливают рост, подавляют способность к делению.

Антибиотики оказывают на микроорганизмы бактерицидное или бактериостатическое действие. **Бактерицидные антибиотики** быстро вызывают гибель микроорганизмов; к ним относятся антибиотики I и II групп: бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.), полимиксины, полиены; кроме того, аминогликозиды и в некоторых случаях (в высоких дозах) хлорамфеникол и рифампицин. **Бактериостатические антибиотики** нарушают рост и деление микроорганизмов; таким действием обладают тетрациклины, макролиды, линкозамиды, хлорамфеникол, рифампицин и другие антибиотики III и IV групп.

Деление антибиотиков на бактерицидные и бактериостатические является относительным: в малых концентрациях все они проявляют практически лишь бактериостатическое действие. Именно по величине бактериостатических минимальных подавляющих рост концентраций (МПК) судят о чувствительности микробов к различным антибиотикам. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) у одних антибиотиков близки к МПК (бета-лактамы) — высокочувствительные штаммы бактерий ими лизируются, а у среднечувствительных лишь угнетается рост; МБК других антибиотиков во много раз превышают их МПК (например, у макролидов в 4–20 раз), и они практически всегда в реально достижимых концентрациях оказывают бактериостатическое действие. Эти различия имеют несомненное значение для клиники.

Важно и другое: антибактериальный эффект одних антибиотиков сохраняется лишь при непрерывном поддержании терапевтического уровня их в крови (пенициллины, цефалоспорины), других — удерживается еще 2–3 ч и более после

выведения вещества (макролиды, рифампицин). В этом заключается их постантибиотическое действие.

При выборе антибиотика необходимо учитывать *спектр противомикробного действия*. Все чувствительные к определенному антибиотику микроорганизмы составляют его спектр. Антибиотики могут иметь узкий или широкий спектр действия. Узкий спектр предполагает, например, преобладающее влияние на грамположительные и грамотрицательные кокки (препараты бензилпенициллина, макролиды) или только на грамотрицательные палочки (полимиксины). Есть антибиотики, избирательно действующие на грибы (нистатин, гризеофульвин). Антибиотики широкого спектра (тетрациклины, хлорамфеникол) действуют на многие грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки, а также на спирохеты, риккетсии, хламидии и других возбудителей.

Применение любого антибиотика с самым сильным бактерицидным действием никогда не приводит к уничтожению всей популяции возбудителя в инфекционном очаге. В этом отношении не должно быть никаких иллюзий. Попав в благоприятную среду, микробы стремительно размножаются и общее количество инфекта столь же стремительно растет, сокращая шансы на легкое излечение инфекции. Главная задача химиотерапии состоит в максимально доступном во времени и пространстве уменьшении количества инфекта до величины, с которой могут справиться неспецифические механизмы тканевой защиты (нейтрофилы, макрофаги, лизоцимы и пр.). Специфические механизмы иммунной защиты при острых инфекциях включаются позднее, когда наиболее благоприятный период для борьбы с микробами уже пройден. Успешность химиотерапии зависит еще от одного весьма важного условия.

Внутри выделенного от больного клинического штамма возбудителя микробы неодинаково чувствительны к химиотерапевтическим агентам даже при оптимальном выборе, дозировании, способах введения последних:

- высокочувствительные бактерии, для которых МПК и МБК не превышают средних уровней антибиотика в крови и инфицированных тканях при использовании препарата в обычных терапевтических дозах; именно эти бактерии становятся основным объектом действия антибиотика;

- умеренно устойчивые бактерии, для которых МПК (особенно МБК) достигаются лишь при введении доступно высоких доз препаратов и в местах их концентрирования (моча, желчь и др.) либо при введении антибиотиков непосредственно в очаг инфекции, что возможно нечасто. Для воздействия на такие особи на всем протяжении интервала между введениями концентрации антибиотика в крови желательно удерживать на значениях в 4—5 раз выше установленных МПК, что из-за побочного действия препаратов далеко не всегда удается (лишь наименее токсичный из антибиотиков — бензилпенициллин позволяет достичь и удерживать концентрацию в 10—20 МПК). Бактерицидное действие антибиотиков (и других химиотерапевтических средств) в отношении умеренно устойчивых бактерий проявляется значительно слабее; в любом случае подавляется лишь часть популяции, именно из этой группы формируются резистентные к антибиотику микроорганизмы;

- высокоустойчивые бактерии, способные размножаться при любых реально достижимых концентрациях антибиотика. Эта часть популяции фактически уже обладает выработанной резистентностью и оказывает «селекционное давление» на более чувствительные микробы, постепенно вытесняя их, служит причиной затягивания инфекционного процесса, рецидивов и суперинфекции. Эта часть возбудителей и должна быть уничтожена с помощью защитных сил макроорганизма.

Количественное соотношение этих групп внутри штамма определяется видом микроорганизма, его предыдущими контактами с антибиотиками данной структуры (например, внутрибольничные инфекции), локализацией очага и рядом других условий. Таким образом, общий процент резистентных бактерий внутри штамма у разных больных, в разных лечебных учреждениях и даже в разных географических регионах отражает положение только в данном месте и в данное время. С этих позиций нужно оценивать публикуемые в печати сведения, в частности значения МПК химиотерапевтического препарата в отношении микробов этого вида.

Еще одной задачей химиотерапии является подавление синергического взаимодействия между микроорганизмами разных видов, в том числе между актуальными возбудителями, условно-патогенной и сапрофитной флорой. Такое взаимодействие особенно опасно при полимикробной инфекции. Подобных инфекций в практике врача большинство (абдоминальные, гинекологические, урологические, бронхиты и пневмонии, инфекции желчевыводящих путей, носоглотки, кожи и мягких тканей). Взаимодействующие микроорганизмы взаимно активируются и увеличивают свою вирулентность. Раннее применение химиотерапевтических средств должно прервать эти связи между микробами разных видов и уменьшить агрессивность инфекции, уменьшить общее количество микробов в очаге до пороговых значений, изменить спектр в пользу менее патогенных, легче поддающихся ликвидации с помощью неспецифических и иммунных механизмов защиты.

Резистентность микробов к антибиотикам и пути ее преодоления. В процессе эволюции сложились своеобразные отношения между микроорганизмами. Как правило, члены постоянного экологического сообщества достаточно защищены от химических факторов (антибиотиков), выделяемых их соседями против «пришельцев» в окружающую среду. Это может быть особый вариант структуры или обмена, в котором антибиотики не находят точки приложения, либо способность вырабатывать ферменты, разрушающие антибиотики соседей. Такое естественное, генетически устойчивое в поколениях свойство бактерий можно рассматривать как естественную резистентность. Именно благодаря ей антибиотики не обладают всеобъемлющим антимикробным действием, а разные их группы имеют свой спектр активности. Этот тип резистентности стабилен, хорошо известен и изначально определяет целесообразность применения той или иной группы антибиотиков и отдельных препаратов.

Гораздо более тревожной, ключевой проблемой современной антибиотикотерапии (химиотерапии вообще) является другой тип устойчивости микробов — приобретенная резистентность к препаратам, которые еще недавно оказывали безупречный лечебный эффект. Весьма характерной для последнего времени является опасность возникновения и распространения штаммов бактерий с выработанной полирезистентностью сразу к нескольким или многим представителям различных групп антибиотиков. Лечение больных инфекциями, вызванными полирезистентными возбудителями, встречает большие трудности и не всегда успешно.

Известны два основных механизма развития антибиотикорезистентности микробов:

- 1) с помощью хромосомных факторов устойчивости;
- 2) с участием плазмидных (внехромосомных) факторов. Наличие антибиотика в среде необходимо для инициирования процесса выработки резистентности и для селекции устойчивых штаммов бактерий в масштабах популяции («селекционное давление»).

Хромосомный механизм антибиотикорезистентности не считается ведущим в клинике (порядка 10 % случаев устойчивости), однако для определенных видов бактерий и в отношении определенных препаратов он может иметь решающее значение. Хромосомная резистентность формируется в результате спонтанных мутаций, частоту которых в популяциях оценивают в 10^{-12} — 10^{-7} , что с учетом быстрой размножаемости бактерий переводит ее из разряда редкой случайности в вероятность. Передаваемая следующим поколениям бактерий мутация делает их резистентными, причем резистентность поддерживается последующими контактами с антибиотиком. Гены устойчивости, как правило, не передаются от бактерий одного вида микроорганизмам других родов и видов. Хромосомная резистентность имеет меньшее эпидемиологическое значение, чем плазмидная, хотя иногда наблюдаются вспышки инфекций (в том числе внутрибольничных), вызванных распространением возбудителей этого типа. Если же контакт мутантов с антибиотиками надолго прерывается, они постепенно освобождаются от несвойственных их природе генов устойчивости; чувствительность к антибиотику возвращается. Поскольку полезные для микроба мутации все же редки, у отдельного больного мало шансов с ней встретиться за время лечения, если он сразу не был заражен штаммом микроба с такой резистентностью.

Плазмидный механизм антибиотикорезистентности рассматривается в качестве основного. Плазмиды (R-фактор) — кольцевые двухцепочечные ДНК (1—3 % их общей массы) — свободно присутствуют в цитоплазме бактерии и непосредственно не связаны с хромосомами. Они способны к автономной (не связанной с делением клетки) редупликации и содержат участки (детерминанты), определяющие устойчивость микроба к одному или нескольким, иногда сразу к 10, химиотерапевтическим препаратам разной структуры. Плазмиды легко теряются бактерией в окружающую среду и могут поглощаться другими бактериями, но передача плазмид чаще происходит в результате конъюгации — временного сцепления бактериальных клеток (особенно характерна для грамотрицательных микробов) или трансдукции — переноса фагами (чаще среди грамположительных микробов). Именно легкость передачи плазмид, в том числе от естественно устойчивых бактерий чувствительным видам, лежит в основе эпидемического распространения антибиотикорезистентности микробов внутри больницы, среди населения и во внешней среде. Между хромосомами и плазмидами обнаружено взаимодействие — частый обмен генами, в том числе детерминантами устойчивости.

Кроме этих двух механизмов развития антибиотикорезистентности существует еще один, который обозначают как негенетический. Он представляет собой как бы временную консервацию бактерий (у возбудителей туберкулеза она может длиться годами, у других более кратковременна) ценой прекращения размножения. При этом химиотерапевтические средства, влияющие на синтез белков, РНК, функции ДНК, образование стенки бактерий, лишаются объекта своего действия. Достигается это путем формирования микробами латентных («персистирующих») форм: L-форм, сферопластов, протопластов и др. Если неспецифические тканевые защитные силы макроорганизма и иммунитет падают, латентные формы микробов возвращаются к родительским и начинают размножаться. При этом восстанавливается активность антибиотиков, если исходные бактерии не были резистентными.

Основные *причины, приводящие к утрате чувствительности микробов к антибиотикам*, как в случае плазмидной, так и хромосомной резистентности могут быть следующими:

а) микробы начинают вырабатывать ферменты, либо инактивирующие антибиотик путем гидролиза (бета-лактамазы разного типа), либо, напротив, усложняющие его структуру с утратой активности, — аденилирование, фосфорилирование, ацетилирование (обычно грамотрицательные микробы через плазмидный механизм);

б) изменяется проницаемость клеточной оболочки или цитоплазматической мембраны бактерии для антибиотиков (тетрациклинов, бета-лактамов, аминокликозидов), в результате чего они не могут проникнуть внутрь клетки к своим мишеням и оказать химиотерапевтический эффект;

в) у микроорганизмов изменяется строение определенных участков рибосом, которые теряют способность связываться с антибиотиками, сохраняя, однако, свою метаболическую активность, подобно может меняться структура белков-ферментов, с которыми ранее связывались антибиотики или другие химиотерапевтические агенты (аминогликозиды, макролиды, хлорамфеникол и др.).

Возможны и другие механизмы, а также сочетание разных способов защиты от антибиотиков у одного микроба. Важно также иметь в виду, что резистентность обычно носит перекрестный характер, т. е. устойчивость к препарату одной химической группы распространяется на другие препараты со сходным химическим строением или механизмом действия. Однако из этого правила есть немало исключений, которые выявляются у препаратов разных поколений.

Злободневность проблемы заставила выработать определенную **стратегию преодоления антибиотикорезистентности**. Для этого существуют и широко используются в медицине несколько направлений. Некоторые из них являются общими, другие касаются лишь отдельных групп антибиотиков.

1. Приобретенная тем или иным способом резистентность бактерий к антибиотику не является для них естественным состоянием, и, как только антибиотик надолго исчезает из среды, бактерии постепенно освобождаются от ненужного механизма. Устранение антибиотика возвращает одинаковый селекционный фон, в результате чего в среде и у носителей восстанавливается преобладание исходных чувствительных микроорганизмов. Последние обладают большими «естественностью» и темпами роста по сравнению со штаммами, геном которых модифицирован фактором резистентности, либо в цитоплазме присутствуют «чужие» плазмиды.

Отсюда следует важный для практики медицины вывод: периодическое (на 6—12 мес.), но полное изъятие антибиотика (точнее, всей группы с перекрестной резистентностью) из обращения восстанавливает на определенный срок его высокую терапевтическую активность. Такой путь преодоления устойчивости нетрудно использовать в отдельно взятом лечебном учреждении (например, для борьбы с внутрибольничной инфекцией), но в более широких масштабах его реализация затруднительна. В какой-то степени этот путь реализуется за счет согласованного оставления некоторых антибиотиков в качестве препаратов резерва (больше из-за серьезных побочных реакций на них). Они применяются лишь в тех случаях, когда другие препараты малоэффективны и им нет альтернативы.

2. Ограничение использования антибиотиков только теми случаями, где они действительно необходимы, т. е. запрет на назначение их без достаточных оснований, отказ от местного применения антибиотиков, которые предназначены для системной терапии, и т. п. Теоретически это понимают все, но искоренить такую практику, особенно в амбулаторной медицине, очень трудно. Необходимо строжайшее соблюдение режима асептики и более широкое использование в практике

лечения больных хирургического профиля других методов лечения (раскрытие и дренирование очага инфекции, промывание растворами антисептиков, использование полосканий, инстилляций антисептиками при рациональном выборе последних и т. п.).

3. Разработка препаратов, способных ингибировать ферменты бактерий, инактивирующие антибиотик. Это направление весьма успешно реализуется по отношению к бета-лактамазам (пенициллиназы подавляются сильнее, чем цефалоспорины). Комбинации пенициллинов с такими ингибиторами (ингибиторозащищенные пенициллины) позволяют не только преодолеть приобретенную резистентность многих бактерий, но и расширить спектр действия антибиотика на некоторые виды микробов, которые ранее были устойчивы. Важно также усиление бактерицидного действия: МБК ингибиторозащищенных пенициллинов может снижаться на два порядка и более, в результате чего штаммы бактерий с умеренной устойчивостью (они часто составляют наибольший массив популяции) удается перевести в разряд высокочувствительных. Защищенные пенициллины занимают важное место в современной химиотерапии.

4. Наиболее радикальный путь преодоления антибиотикорезистентности состоит в постоянном поиске новых полусинтетических и полностью синтетических антибиотиков (т. е. не существующих в природе) за счет введения в основное ядро радикалов, придающих им высокую субстратную устойчивость к бета-лактамазам и иным инактивирующим ферментам. Созданы новые поколения (почти во всех группах) антибиотиков, с которыми микробы не встречались и к которым у них нет готовых способов защиты, а имеющиеся малоэффективны. Возможности химиотерапии значительно расширились, причем за счет подавления микробов, которые ранее считались исходно устойчивыми к препаратам данной группы. Однако микробы не остаются пассивными к появлению новых факторов их уничтожения (механизмы действия новых антибиотиков остаются теми же) и постепенно приобретают способы защиты. Поэтому безоглядное назначение препаратов новых поколений с сильным и расширившимся по спектру действием вскоре может привести к появлению резистентных штаммов бактерий (признаки этого уже есть).

Все вопросы, рассмотренные в этом подразделе главы, будут конкретизированы далее при изложении фармакологии разных групп антибиотиков.

БЕТА-ЛАКТАМЫ

Доминирующее положение в медицинской практике сейчас принадлежит бета-лактамным антибиотикам. К бета-лактамам относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы — вещества, имеющие в составе молекулы бета-лактамный цикл. Все бета-лактамные антибиотики нарушают синтез клеточной стенки бактерий и оказывают бактерицидное действие на чувствительные к ним микроорганизмы. Мишень их действия — пенициллин-связывающие белки, являющиеся ферментами, которые участвуют в синтезе стенки на завершающем этапе. Необратимое ингибирование фермента транспептидазы, обеспечивающего образование пептидных связей между отдельными цепями пептидогликана (основного компонента микробной стенки), приводит к гибели бактерий. Бактерии с «недостроенными» клеточными стенками подвергаются саморазрушению (лизису). Для макроорганизма эти антибиотики малотоксичны. Препараты разных групп различаются по спектру противомикробного действия, устойчивости к микробным ферментам бета-лактамазам, разрушающим бета-лактамные антибиотики, и другим свойствам.

Пенициллины. Природные пенициллины образуются различными видами плесневого гриба *Penicillium*. Наиболее активным и стойким из них является бензилпенициллин, выделенный еще Флемингом и Чейном. Он по-прежнему широко применяется в медицине и остается «эталонным» препаратом для изучения всего класса антибиотиков. Многие препараты пенициллина (натриевая, прокаиновая соли бензилпенициллина, бициллины, феноксиметилпенициллин) и сейчас получают биосинтетическим путем.

В 1957 г. из природных пенициллинов была выделена 6-аминопенициллановая кислота и на ее основе начаты разработки полусинтетических препаратов пенициллинового ряда уже без участия гриба («в колбе»). Полный синтез также возможен, но слишком дорог. Это позволило создать препараты с различными свойствами:

а) устойчивые к соляной кислоте желудочного сока (сам бензилпенициллин разрушается ею) и всасывающиеся в ЖКТ — оксациллин, ампициллин;

б) устойчивые к микробным ферментам бета-лактамазам (отдельным видам), гидролизующим пенициллины, — оксациллин;

в) с более широким спектром противомикробного действия — ампициллин, пиперациллин и др.

Бензилпенициллин. К этому антибиотику чувствительны многие грамположительные бактерии, грамотрицательные кокки, некоторые спирохеты. В терапевтических концентрациях бензилпенициллин имеет узкий спектр действия, он вызывает гибель следующих микроорганизмов: стафилококков (большинство штаммов устойчиво), стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков; возбудителей газовой гангрены, столбняка, дифтерии, сибирской язвы; спирохет (возбудителей сифилиса, боррелиоза, лептоспироза) и актиномицетов.

При приеме через рот бензилпенициллин почти полностью разрушается соляной кислотой желудочного сока, поэтому основной способ введения — внутримышечные инъекции. В этом случае максимальная концентрация антибиотика в крови достигается через 15–30 мин, эффективная для большинства бактерий удерживается в течение 3–4 ч (при $T_{1/2}$ 30–60 мин). Поскольку препарат не оказывает остаточного антибактериального эффекта, ритм введения должен быть выдержан строго (с интервалами 4–6 ч), в зависимости от применяемых доз.

По особым показаниям бензилпенициллин (натриевую соль) можно вводить в вену, в артерию (остеомиелиты), в спинномозговой канал (менингиты), ингаляционно в форме аэрозолей (гнойные процессы в дыхательных путях), в суставные сумки и серозные полости. Это позволяет создать ударные концентрации препарата в тканях, куда он слабо проникает при системном применении. При обширных ожогах тела, когда не удастся осуществить внутримышечные или внутривенные инъекции препарата, можно использовать внутрикостный метод введения.

После всасывания бензилпенициллин быстро проникает в полости: плевральную, брюшную, перикардальную; относительно легко диффундирует в зону свежего абсцесса, но при хроническом течении последнего не проходит через капсулу. В обычных условиях бензилпенициллин очень плохо проникает в спинномозговую жидкость (ликвор). При наличии же воспалительных процессов в мозговых оболочках проницаемость ГЭБ возрастает и антибиотик обнаруживается в спинномозговой жидкости в больших количествах. Внутримышечным введением высоких доз (10–20 млн ЕД/сут и более) можно достичь эффективных концентраций пенициллина в ликворе, что позволяет отказаться от эндолумбального введения. В высоких концентрациях антибиотик обнаруживается в печени,

желчи, коже, стенке кишечника; в максимальных (в несколько раз больших, чем в крови) — в почках, моче.

Около 60–70 % введенного бензилпенициллина выводится почками в неизменном виде, из них порядка 90 % путем активной секреции. При почечной недостаточности элиминация может резко затягиваться (до 10 ч). Около 20–30 % антибиотика разрушается в тканях (в основном в печени и легких). Остальное количество секретируется в желчные пути, оттуда поступает в кишечник и там не всасывается.

Быстрая элиминация бензилпенициллина требует частых инъекций. С целью продления действия антибиотика предложены труднорастворимые, медленно высвобождающиеся препараты, в частности *прокаиновая соль бензилпенициллина*, *бензатина бензилпенициллин (бициллин-1)*, комбинированные препараты — *бициллин-3 и бициллин-5*. В воде эти препараты образуют суспензию, и вводить их можно только глубоко в мышцы, гораздо реже, чем бензилпенициллин. Тем не менее при тяжелых и угрожающих жизни инфекциях предпочтение отдают внутримышечному или внутривенному введению растворимого препарата — бензилпенициллина (натриевой соли), который позволяет надежнее контролировать течение процесса.

Осложнения. Несмотря на малую токсичность и неспособность к кумуляции, бензилпенициллин может давать побочные реакции. Наиболее распространенные и опасные из них имеют аллергическую природу (до 80 % всех осложнений). Бензилпенициллин вызывает их чаще других антибиотиков. Они могут проявляться в виде сыпи на коже, дерматита, бронхоспазма, анафилактического шока. Как причина анафилактического шока бензилпенициллин прочно занимает первое место среди лекарств.

Аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, могут возникать при любом способе назначения препарата, но чаще наблюдаются и тяжелее протекают при парентеральном введении. Поэтому перед применением пенициллина (это относится ко всем антибиотикам группы) проводится проба на его переносимость, которая не гарантирует от реакций, но позволяет исключить наличие явной сенсибилизации. Эта проба сама по себе небезопасна и у больных с высокой степенью сенсибилизации может вызвать тяжелую реакцию. Сенсибилизация к пенициллинам может носить скрытый характер, т. е. развиваться в результате случайного (в семье, на работе) или производственного (сестры, фельдшера, врачи, фармацевты) контакта людей с антибиотиками. Особенно опасны для сенсибилизированных людей препараты бензилпенициллина продленного действия. В связи с широкой распространенностью явлений сенсибилизации к пенициллинам в настоящее время категорически не рекомендуется использование их наружно, а также без достаточных оснований (грипп, острые респираторные вирусные заболевания и т. п.). При возникновении анафилактического шока необходимо срочно вводить эпинефрин, а также антигистаминные средства (дифенгидрамин, хлоропирамин и др.).

При внутримышечных инъекциях бензилпенициллина и особенно бициллинов может иметь место повреждение периферических нервов в результате контакта с ними антибиотика (параличи, парезы). При использовании больших доз бензилпенициллина или при введении в спинномозговой канал (эндолюмбально) у больных с повышенным внутричерепным давлением, эпилептическими судорогами в анамнезе могут возникать рвота, повышение рефлексов, напряжение шейных мышц, судороги. Эндолюмбальное назначение калиевой соли бензилпенициллина (в настоящее время не выпускается) недопустимо в связи с токсическим

действием иона калия на ЦНС. Внутримышечное введение бициллинов весьма болезненно, в месте инъекции долго сохраняются инфильтраты, иногда возникают асептические некрозы мышц.

Ряд осложнений пенициллинотерапии обусловлен химиотерапевтическим эффектом. Например, изредка наблюдаются так называемые реакции обострения (чаще при лечении сифилиса, сепсиса), связанные с освобождением токсических продуктов из микробов при их массивной гибели. Более характерна суперинфекция нечувствительными к антибиотику бактериями (кишечная, синегнойная палочки и др.) либо микробами с приобретенной устойчивостью (стафилококки и др.). Суперинфекция дрожжевыми грибами встречается значительно реже, чем при применении антибиотиков широкого спектра.

Показания к применению. Бензилпенициллин остается препаратом выбора при любых инфекциях, вызванных чувствительной флорой. В подобных случаях он превосходит по эффективности все другие антибиотики и, исключая вероятность аллергических реакций, дает наименьшее число осложнений. Наличие сенсibilизации требует отказа не только от бензилпенициллина, но и от пенициллинов вообще. В качестве альтернативы могут применяться цефалоспорины, но примерно у 10–15 % больных сенсibilизация к антибиотикам обеих групп носит перекрестный характер, в связи с чем безопаснее применять антибиотики других химических классов (макролиды, ванкомицин и др.).

Бензилпенициллин как препарат выбора назначают при заболеваниях, вызванных чувствительными (!) штаммами стрептококков (ангины, гнойные осложнения ран, сепсис, остеомиелит, абсцессы и флегмоны, пневмонии, эндокардиты, отиты, маститы и др.), пневмококков (пневмонии, менингиты и др.), менингококков. Этот антибиотик применяют для лечения сибирской язвы, газовой гангрены, столбняка, дифтерии, гонореи, сифилиса, актиномикоза.

Низкая токсичность бензилпенициллина позволяет варьировать его дозы в очень широких пределах: от 2 000 000 до 20 000 000–40 000 000 ЕД/сут и более. *Бензилпенициллина натриевую соль* вводят внутримышечно каждые 4–6 ч. Растворы антибиотика готовят перед инъекцией; в течение суток их активность резко падает. Длительность лечения может колебаться от нескольких дней до 2 мес. и более. При сепсисе, тяжелых эндокардитах, а также в начале терапии столбняка и газовой гангрены отдается предпочтение внутривенному способу введения натриевой соли бензилпенициллина (капельно или фракционно через 1–1,5 ч), в этих случаях больной может получать антибиотик около 10 000 000 ЕД/сут. *Бензилпенициллина прокаиновую соль* в виде суспензии вводят только внутримышечно 2 раза в сутки, инъекции менее болезненны, чем инъекции натриевой соли или бициллинов. Суспензию готовят асептически непосредственно перед употреблением. Высвобождение бензилпенициллина из этой лекарственной формы происходит медленно, и после однократного введения терапевтическая концентрация сохраняется до 12 ч.

Бензатина бензилпенициллин (бициллин-1), бициллины-3 и -5 в виде суспензий применяют только внутримышечно. В зависимости от дозы бициллин-1 вводят 1 раз в 5–7 дней (всего 2–3 инъекции) или 1 раз в месяц, бициллин-3 и бициллин-5 — однократно или 1 раз в 3–4 нед. Бициллины можно применять лишь в тех случаях, когда известно, что больной не проявляет повышенной чувствительности к пенициллинам.

К назначению бициллинов прибегают при инфекциях, вызванных высокочувствительными возбудителями, а также при отсутствии возможности регулярного

введения бензилпенициллина (например, при эвакуации раненых). Применяют бициллины для лечения и профилактики обострений ревматизма, рецидивирующей рожи (стрептококковые инфекции), лечения сифилиса.

Феноксиметилпенициллин в отличие от бензилпенициллина содержит в молекуле феноксиметильную группу. Обладает высокой кислотоустойчивостью, что делает его ценным в тех случаях, когда парентеральное введение бензилпенициллина почему-либо невозможно. По спектру противомикробного действия не отличается от последнего. Феноксиметилпенициллин сравнительно хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, однако создает в крови относительно небольшие концентрации, поэтому он не может быть рекомендован при тяжелых инфекциях. Препарат иногда дает побочные реакции, характерные для бензилпенициллина, а также тошноту, рвоту, понос. Противопоказан при повышенной чувствительности к пенициллинам. Назначают феноксиметилпенициллин в основном при инфекциях средней тяжести внутрь, в таблетках или в виде суспензии (главным образом детям), 4–6 раз в сутки.

Различные полусинтетические пенициллины имеют свои характерные особенности. Ниже приводится краткая характеристика наиболее распространенных препаратов.

Оксациллин — по противомикробному спектру сходен с бензилпенициллином. Отличается от него высокой устойчивостью к стафилококковым бета-лактамазам (пенициллиназам). Однако оксациллин, как и применявшийся ранее метициллин, не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой бета-лактамаз, а с появлением в результате генетических мутаций атипичных пенициллин-связывающих белков. Такие штаммы стафилококков нечувствительны почти ко всем бета-лактамным антибиотикам и многим другим группам противомикробных средств, они получили название *метициллин-резистентный S. aureus* (стафилококк золотистый) — **MRSA** и *метициллин-резистентный S. epidermidis* (стафилококк эпидермальный) — **MRSE**, а вызванные ими инфекции относятся к проблемным.

Оксациллин не разрушается соляной кислотой желудочного сока и после приема внутрь натекает быстро, хотя и не полностью (на 30–50 %), всасывается. Терапевтические концентрации в крови достигаются приемом внутрь по 0,5 препарата каждые 6 ч и парентеральным введением в половинной дозе. До 90–95 % антибиотика связывается с белками плазмы, что способствует удержанию стабильной концентрации, но ухудшает проникновение в ткани. Большая часть антибиотика выделяется с мочой, меньшая — с желчью. Оксациллин обычно хорошо переносится. Основным показанием к его применению является инфекция, вызванная устойчивыми к бензилпенициллину пенициллиназообразующими стафилококками. При заболеваниях, возбудителями которых являются чувствительные к бензилпенициллину микроорганизмы, оксациллин менее эффективен по сравнению с последним. Противопоказан при повышенной чувствительности к пенициллинам.

Ампициллин и амоксициллин — представители группы пенициллинов (аминопенициллины) с широким спектром противомикробного действия, обладающие активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микробов. Препараты разрушаются пенициллиназами и другими бета-лактамазами. Задерживают рост кокков (не вырабатывающих бета-лактамазы), в том числе энтерококков, части штаммов сальмонелл, дизентерийной и кишечной палочек, отдельных штаммов протей, гемофильной палочки. В отношении грамположи-

тельных бактерий в 3–4 раза слабее бензилпенициллина, но по действию на грамотрицательную флору нередко превосходят тетрациклины и хлорамфеникол. При инфекциях, вызванных грамположительной флорой, ампициллин можно комбинировать с оксациллином (препарат *ампиокс*). Однако в настоящее время эта комбинация утратила клиническое значение.

В качестве главного показания к применению ампициллина и амоксициллина рассматривают инфекции разной локализации, вызванные чувствительной к ним флорой у ослабленных больных с низкой сопротивляемостью, плохой переносимостью других антибиотиков или резистентностью к ним возбудителей. Исключение составляют инфекции, вызванные стафилококками, некоторыми штаммами кишечной палочки, протей и сальмонелл, вырабатывающими пенициллиназы. Амоксициллин отличается высокой активностью в отношении *H. pylori* и включен в схему лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ампициллин и амоксициллин устойчивы к соляной кислоте желудочного сока, довольно быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ампициллина 40 %, амоксициллина — 80–100 %. Амоксициллин создает более высокие концентрации в плазме и тканях, ампициллин — в кишечнике. В плазме крови ампициллин и амоксициллин незначительно (15–20 %) связываются с белками. Из организма выводятся с мочой и желчью, где создают высокие концентрации. В связи с этим с успехом используются при инфекциях желче- и мочевыводящих путей. Прием 0,5–1,0 внутрь с интервалом 6–8 ч обеспечивает сохранение концентрации на терапевтическом уровне, при внутримышечном введении тех же доз интервалы между введениями следует сократить до 4–6 ч.

Подобно другим пенициллинам, ампициллин и амоксициллин способны вызывать аллергические реакции, которые, однако, развиваются реже, чем при лечении бензилпенициллином; прием внутрь нередко сопровождается тошнотой, метеоризмом, поносом, может возникать дисбактериоз. Возможно развитие суперинфекции устойчивыми штаммами возбудителей (стафилококками и др.), особенно у больных хроническими заболеваниями.

Возможность перорального приема, широкий спектр действия, хорошая переносимость сделали ампициллин и амоксициллин одними из наиболее употребляемых антибиотиков. К сожалению, оба препарата неустойчивы к бактериальным ферментам бета-лактамазам. Широкое, часто бесконтрольное, применение препаратов привело к росту резистентности бактерий, которая достигает в среднем 60–70 % устойчивых штаммов из числа выделенных в клиниках (стафилококки — более 90 %).

Способность микроорганизмов вырабатывать ферменты, разрушающие бета-лактамы антибиотики (всего выявлено уже более 400 видов различных бета-лактамаз), является основной (но не единственной) причиной природной и приобретенной резистентности. Для преодоления устойчивости были разработаны соединения, способные подавлять активность этих ферментов, — *ингибиторы бета-лактамаз*.

К ингибиторам бета-лактамаз относятся: *клавулановая кислота*, *сульбактам* и *тазобактам*. Эти вещества имеют сходство с бета-лактамными соединениями и обладают очень слабым противомикробным действием, при этом они необратимо подавляют активность многих ферментов класса бета-лактамаз, в том числе пенициллиназ, разрушающих пенициллиновые антибиотики. На их основе созданы *ингибиторозащищенные* пенициллины: *амоксициллин + клавулановая кислота* (*амоксиклав*, *аугментин*), *амоксициллин + сульбактам* (*трифамокс*),

ампициллин + сульбактам (сультасин). Спектр действия этих препаратов расширен за счет бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы, а также некоторых штаммов грамотрицательных анаэробов (бактероидов). Показания к применению включают более тяжелые и рецидивирующие формы инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов (пневмония, бронхит, синусит, отит, тонзиллит), кишечника, моче- и желчевыводящих путей, костей, суставов, кожи и мягких тканей, инфекции брюшной полости и т. д.

Тикарциллин является представителем II поколения полусинтетических пенициллинов с широким спектром действия. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе синегнойной палочки, протей. Разрушается бета-лактамазами и не действует на пенициллиназообразующие бактерии (стафилококки и др.). Поэтому сейчас применяется только защищенный ингибитором бета-лактамаз комбинированный препарат *тикарциллин + клавулановая кислота (тиментин)*. По влиянию на грамположительных возбудителей, чувствительных к бензилпенициллину, тикарциллин существенно уступает последнему. Рассматривается как препарат резерва для лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой (относятся к «проблемным» инфекциям).

Тиментин разрушается соляной кислотой и поэтому вводится парентерально (в мышцу, в вену). Поскольку препарат выделяется преимущественно почками, в моче создаются высокие концентрации, достаточные для лечения инфекций мочевыводящих путей. Отличается довольно низкой токсичностью. Подобно другим пенициллинам, способен вызывать аллергические реакции.

Пиперациллин относится к полусинтетическим пенициллинам III поколения. Имеет широкий спектр действия, включающий грамположительные и грамотрицательные бактерии. Отличается более высокой, чем тикарциллин, активностью в отношении грамотрицательных возбудителей и особенно синегнойной палочки. Разрушается бета-лактамазами. Применяется в виде ингибиторозащищенного препарата *пиперациллин + тазобактам (тазоцин)* при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами (перитонит, менингит, пневмония, абсцесс легкого, сепсис, инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей, инфицированные раны, ожоги, гонорея и т. д.), а также для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. При сепсисе, вызванном синегнойной палочкой, используется в сочетании с гентамицином. Вводят обычно внутривенно капельно (или струйно), при среднетяжелом течении заболевания — внутримышечно (в 2—4 введения) из расчета 100—200 мг/кг (до 300 мг/кг) массы тела в сутки. Препарат хорошо проникает в ткани, мало метаболизируется в организме, выводится почками. Может вызывать аллергические реакции, при длительном применении возможны лейкопения, тромбоцитопения, кровотечения, суперинфекция.

Цефалоспорины. Способность гриба *Cephalosporium acremonium* образовывать семь химически сходных антибиотиков обнаружена в конце 1940-х гг. Однако по разным причинам ни один из них не нашел применения в медицине. На основе общего химического ядра природных цефалоспоринов (7-аминоцефалоспоровой кислоты) в дальнейшем были получены многочисленные полусинтетические препараты. В настоящее время группа цефалоспориновых антибиотиков чрезвычайно многочисленна. Препараты принято различать по поколениям.

I поколение — *цефазолин* и *цефалексин* — обладают высокой активностью против грамположительной флоры, некоторых представителей грамотрицательной флоры и сопоставимы по спектру и силе действия с пенициллинами

(ампициллином). При том же механизме антимикробного действия цефалоспорины I поколения обладают, по-видимому, большим числом точек приложения в микробной клетке и устойчивостью к некоторым бета-лактамазам (пенициллинам). Цефазолин и цефалексин активны против стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину, и являются хорошими заменителями большинства противостафилококковых антибиотиков. Кроме стафилококков, к ним чувствительны стрептококки, пневмококки, большинство штаммов менингококков, гонококков, возбудители дифтерии, газовой гангрены, а также актиномицеты. На грамотрицательную флору цефалоспорины I поколения действуют слабее. Они подавляют рост сальмонелл, некоторых штаммов шигелл, кишечной палочки и др. К ним первично резистентны синегнойная палочка, протей, энтерококки, бактероиды. В настоящее время начинают распространяться штаммы с приобретенной резистентностью к цефалоспорином I поколения (стафилококки и др.).

Цефалоспорины I поколения применяются при инфекциях верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит), пневмониях, эндокардите, перитоните, остеомиелите, отитах, синуситах, фурункулезе, раневых инфекциях, инфицированных ожогах, инфекциях мочевыводящих путей, для профилактики хирургических инфекций (цефазолин) и других; плохо проникают через ГЭБ.

Цефазолин не всасывается при приеме внутрь, а цефалексин, напротив, хорошо резорбируется и в этом отношении в 2–3 раза превосходит ампициллин. Цефазолин отличается более высокой активностью и лучше других препаратов I поколения проникает в ткани. При острых системных инфекциях его вводят внутримышечно (или в вену) по 0,5–1,0 каждые 6–8 ч. Цефалексин назначают внутрь в основном при инфекциях средней тяжести в виде капсул, таблеток, суспензии по 0,25–0,5 4 раза в сутки.

II поколение — *цефуроксим* и *цефаклор* — в целом эффективны в отношении тех же возбудителей, что и препараты I поколения. Однако имеют в спектре больше грамотрицательных бактерий и слабее действуют на грамположительных. Устойчивы к действию многих бета-лактамаз. Применяются при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, отите, гонорее и др. Цефаклор назначается внутрь в виде капсул по 0,25 3 раза в сутки. Цефуроксим удовлетворительно проникает через ГЭБ и считается препаратом выбора при менингитах, вызванных менингококками и гемофильной палочкой. Его вводят внутривенно с интервалами 8–12 ч.

III поколение — *цефотаксим*, *цефтриаксон*, *цефиксим*, *цефтазидим*, *цефоперазон + сульбактам* (*сульперазон*). Эта группа антибиотиков в настоящее время — одна из наиболее многочисленных и широко применяемых. Цефалоспорины III поколения отличаются высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе резистентных к другим антибиотикам. Цефтазидим и ингибиторозащищенный цефоперазон + сульбактам эффективны против синегнойной палочки. Вместе с тем по действию на стафилококки, стрептококки, энтерококки и другие грамположительные бактерии цефалоспорины III поколения уступают препаратам I и II поколений. Все препараты устойчивы ко многим бета-лактамазам; лучше, чем другие цефалоспорины, проникают в ткани, в том числе в ЦНС (кроме цефоперазона). Большей частью выводятся из организма почками в неизменном виде, только цефтриаксон и цефоперазон преимущественно выделяются с желчью.

Показания к назначению цефалоспоринов III поколения включают тяжелые инфекции разной локализации, вызванные чувствительными микроорганизмами:

пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, уха, горла, носа, сепсис, менингит, эндокардит, гонорея, инфекции костей и мягких тканей, брюшной полости и др. Применяют парентерально (внутримышечно и внутривенно). Средняя разовая доза для взрослых составляет 1,0–2,0 (в тяжелых случаях до 4,0). Интервалы между введениями варьируют: цефотаксим и цефтазидим внутримышечно вводят 2–3 раза в сутки, цефтриаксон и цефоперазон – 1–2 раза.

Цефиксим (супракс) применяется внутрь в капсулах или в виде суспензии, средняя доза 200 мг 2 раза или 400 мг 1 раз в сутки, биодоступность составляет 40–50 %, выводится с мочой 50 % в неизменном виде.

IV поколение – цефепим и цефпиром. Эти антибиотики по сравнению с другими цефалоспоридами имеют наиболее широкий спектр противомикробного действия. К ним чувствительны грамотрицательные (в том числе синегнойная палочка), грамположительные бактерии, причем штаммы, устойчивые к цефалоспоридам III поколения. Малоактивны в отношении анаэробов. Особенности строения препаратов обеспечивают хорошее проникновение в разные органы и ткани (хуже в ЦНС), высокую устойчивость к бета-лактамазам. Применяются при тяжелых осложненных инфекциях мочевыводящих путей, костей, суставов, кожи и мягких тканей, сепсисе, менингите, хирургической инфекции и т. п., в том числе при смешанной инфекции и для «эмпирической» терапии (до установления возбудителя). Вводят цефпиром внутривенно, цефепим внутривенно или внутримышечно каждые 12 ч в суточной дозе 2,0–4,0.

V поколение – цефтаролина фосамил (зинforo). Спектр действия препарата совпадает со спектром цефалоспорида IV поколения цефепима, за исключением того, что цефтаролина фосамил активен в отношении возбудителей «проблемных» инфекций метициллин-резистентных стафилококков (MRSA). Применяется при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, внебольничной пневмонии. Вводится внутривенно медленно по 600 мг 2 раза в сутки.

При лечении цефалоспоридами возможны аллергические реакции. Больным, имеющим в анамнезе анафилактические реакции на пенициллины, не должны назначаться цефалоспорины. Цефалексин, цефаклор, цефксим и другие препараты, которые применяются внутрь, иногда вызывают тошноту, понос, дисбактериоз. Многие препараты II и особенно III поколения могут вызывать суперинфекцию устойчивыми грамположительными возбудителями (стафилококками и др.).

Монобактамы (азтреонам). Антибиотики этой группы имеют в своей структуре моноциклическое бета-лактамное кольцо. Азтреонам (азактам) является первым представителем монобактамов, предложенным в клиническую практику. Препарат проявляет высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочек, протей, клебсиелл, серраций и др.) и не действует на грамположительные бактерии, бактериоиды и другие анаэробы. Обладает высокой устойчивостью к бета-лактамазам, вырабатываемым грамотрицательными аэробными бактериями.

Применяется (препарат резерва) при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, брюшной полости и малого таза, менингите, пневмонии, сепсисе, послеоперационных инфекционных осложнениях и т. д. Вводят азтреонам внутримышечно или внутривенно по 0,5–1,0 2–3 раза в сутки (в тяжелых случаях до 8,0 в сутки). Препарат хорошо переносится, его можно применять (осторожно) у больных с аллергией на пенициллины и цефалоспорины. Иногда провоцирует суперинфекцию устойчивыми бактериями.

Карбапенемы (имипенем + циластатин, меропенем, эртапенем). Это новая перспективная группа бета-лактамов антибиотиков. Препараты имеют наиболее широкий среди бета-лактамов спектр противомикробного действия. К ним чувствительны многие грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, включая синегнойную палочку (кроме эртапенема). Не активны в отношении MRSA, хламидий, микоплазм. Все карбапенемы устойчивы к большинству известных бета-лактамаз.

Имипенем + циластатин (тиенам) представляет собой комбинацию карбапенемного антибиотика (имипенем) с веществом (циластатин), которое предупреждает быстрое разрушение имипенема ферментом дегидропептидазой в почках. *Имипенем, меропенем, эртапенем* хорошо проникают в ткани и жидкости организма, выводятся почками в активном виде. $T_{1/2}$ имипенема и меропенема около 1 ч, эртапенема — 4 ч. Применяются при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях разной локализации (брюшной полости и малого таза, нижних дыхательных путей, костей, суставов, кожи, мягких тканей, осложненных инфекциях мочевыводящих путей), сепсисе, в том числе при инфекциях, вызванных невыявленными или несколькими возбудителями, главным образом в случаях устойчивости возбудителей к другим антибиотикам, при инфекциях у пациентов с иммунодефицитом. Вводить эти препараты можно внутривенно или внутримышечно, дозы и схемы лечения подбираются индивидуально. Из побочных эффектов возможны тошнота, рвота, понос, головная боль, изменения со стороны крови (лейкопения, анемия), аллергические реакции (нельзя применять у больных с аллергией на пенициллины) и др. Имипенем может вызывать судороги, эпилептические припадки (при бактериальном менингите применяют меропенем). В месте введения препаратов иногда возникают покраснение, болезненность, тромбофлебиты.

Сравнительная характеристика основных представителей разных групп бета-лактамов антибиотиков представлена в табл. 8.

Таблица 8

Сравнительная характеристика бета-лактамов антибиотиков

Препарат	Устойчивость к бета-лактамазам	Основной спектр	
		Грамположительные бактерии	Грамотрицательные бактерии
Бензилпенициллин	—	+++	—
Оксациллин	+	++	—
Ампициллин	—	+	+
Пиперациллин	—	+	++
Цефазолин	+	++	+
Цефуроксим	++	++	++
Цефтриаксон	++	+	+++
Цефепим	+++	++	+++
Азтреонам	++	—	+++
Меропенем	++++	++++	++++

ГЛИКОПЕПТИДЫ

Применение в медицине природного антибиотика гликопептидной структуры ванкомицина как специального противостафилококкового препарата началось в 1956 г.

Ванкомицин (ванкоцин) подавляет синтез микробной стенки и одновременно нарушает функцию клеточной мембраны у бактерий, вследствие чего оказывает сильное бактерицидное действие. Спектр его противомикробного действия включает прежде всего различные виды стафилококков, в том числе природно устойчивых ко многим антибиотикам и метициллиноустойчивых *S. aureus* и *S. epidermidis* (MRSA и MRSE), некоторые другие грамположительные бактерии (энтерококки, пневмококки, клостридии). Главное достоинство ванкомицина — низкая частота резистентности стафилококков (0–5 %) и отсутствие перекрестной устойчивости со всеми другими антибиотиками.

Показания к применению весьма строги (антибиотик резерва) — тяжелые инфекции разной локализации: сепсис, эндокардит, менингит, пневмония, инфекции костей, суставов, кожи и мягких тканей, вызванные резистентными к другим антибиотикам стафилококками, а также аллергии к бета-лактамам, непереносимость других антибиотиков.

Вводят ванкомицин внутривенно капельно по 30–40 мг/кг в сутки в 2 введения, при этом он раздражает вены, возможны тромбофлебиты. $T_{1/2}$ у ванкомицина 6–8 ч, выводится почками. Для лечения стафилококкового энтероколита и антибиотик-ассоциированной диареи (псевдомембранозный колит), вызванной клостридией (*C. difficile*), назначают внутрь в виде раствора в 30 мл воды 40 мг/кг 3–4 раза в сутки курсом 7–10 дней. Поскольку ванкомицин практически не всасывается в ЖКТ, системные реакции на него при этом отсутствуют.

Ванкомицин довольно токсичный антибиотик. Наиболее опасно его нефротоксическое и ототоксическое (нарушение слуха) действие. При быстром введении вызывает массивное высвобождение гистамина из тучных клеток, приводящее к снижению АД, расширению сосудов кожи и появлению красной сыпи. Эти явления можно предупредить предварительным введением антигистаминных препаратов (дифенгидрамина и др.).

Тейкопланин — другой гликопептидный антибиотик, по всем свойствам близкий ванкомицину. Более эффективен в отношении золотистого стафилококка (MRSA), стрептококков, энтерококков, но уступает ванкомицину по действию на другие штаммы стафилококков. Имеет более длительный $T_{1/2}$ (40–70 ч), реже вызывает побочные эффекты. Может вводиться не только внутривенно, но и внутримышечно.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПОЛИПЕПТИДЫ

Циклические полипептидные антибиотики — **полимиксин В**, **грамцидин С**. Природные полимиксины (М, В, Е) получены в конце 1940-х — начале 1950-х гг. Механизм их противомикробного действия заключается в связывании с фосфолипидами цитоплазматической мембраны бактерий, что приводит к увеличению проницаемости мембраны и потере микробом жизненно важных метаболитов. Полимиксины характеризуются узким спектром действия — оказывают бактерицидное действие только на грамотрицательную флору. К ним высокочувствительны кишечная и дизентерийная палочки, сальмонеллы, клебсиеллы, энтеробактер и ряд других бактерий, но наиболее ценным качеством антибиотиков является сильное действие на большинство (80–85 %) штаммов синегнойной палочки. В связи с этим полимиксины нередко рассматриваются как специально противосинегнойные антибиотики.

Полимиксины не всасываются из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь, при парентеральном введении плохо проникают в ткани. К внутривенно-

му введению полимиксина В прибегают в исключительных случаях при тяжелых инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, с множественной устойчивостью к другим антибиотикам: сепсис, менингит (вводят интратекально), пневмония. Местно в составе комбинированных препаратов применяют при инфекциях глаз, отите, инфицированных синегнойной палочкой ранах, ожогах.

Полимиксины относятся к высокотоксичным антибиотикам. На первое место выходят нейротоксические эффекты (головокружение, головная боль, атаксия, нарушения сознания, зрения, речи, нервно-мышечная блокада и др.) и нефротоксическое действие. Аллергические реакции редки. Возможна суперинфекция устойчивой грамположительной флорой.

Грамицидин С — природный антибиотик, циклический декапептид с узким спектром действия. К нему чувствительны грамположительные бактерии: стрептококки, стафилококки, анаэробные грамположительные бактерии. Применяется только местно, в основном для лечения тонзиллита, фарингита, стоматита, пародонтита (таблетки для рассасывания). Может использоваться для промывания и орошения гнойных ран, пролежней, язв, фурункулов, лечения пиодермии, бактериальных инфекций глаз (в составе комбинированных препаратов). Переносится хорошо, возможны аллергические реакции.

ПОЛИЕНЫ

Полиеновые антибиотики (*нистатин*, *амфотерицин В* и др.) с высокой избирательностью действуют на различные виды условно-патогенных и патогенных грибов (рода *Candida* и др.) и не действуют на бактерии. Эти антибиотики будут рассмотрены в главе «Противогрибковые средства».

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Группа аминогликозидов представлена более чем 10 природными антибиотиками I—II поколений (*стрептомицин*, *канамицин*, *гентамицин* и др.) и несколькими полусинтетическими — III поколения, полученными на их основе (*амикацин* и др.). Они близки по своим свойствам и различаются главным образом по токсичности, степени развития и распространению штаммов с приобретенной резистентностью. Эти антибиотики характеризуются:

а) способностью подавлять синтез белков в микробной клетке вследствие связывания с малой субъединицей рибосом. При этом функция рибосом нарушается необратимо, что приводит к подавлению начального этапа синтеза белка, неправильному считыванию кода матричной РНК и включению «не тех» аминокислот в белок, разрушению полисом и гибели бактерий (бактерицидному эффекту);

б) очень сходным спектром антибактериального действия с весьма ценной для клиники преимущественной направленностью его на грамотрицательную флору;

в) довольно высокой токсичностью, которая выражается в специфическом повреждении почек (нефротоксический эффект), слухового и вестибулярного аппарата (ототоксический эффект). Более редким осложнением является миорелаксирующее действие (курареподобное), которое проявляется в снижении мышечного тонуса и двигательной функции, ослаблении дыхания;

г) близкими фармакокинетическими свойствами — они практически не всасываются из ЖКТ, не проникают через ГЭБ и не создают в мозгу и ликворе терапевтических концентраций, слабо связываются с белками плазмы и распределяются в основном во внеклеточной жидкости. Практически не подвергаются био-

трансформации и выводятся почками в активном виде, создавая в моче высокие концентрации.

Антибактериальный спектр аминогликозидов довольно широк: они подавляют рост стафилококков (кроме MRSA), стрептококков, хотя и уступают в этом отношении бета-лактамам, микобактерий туберкулеза, некоторых простейших. Однако наиболее ценным качеством этих антибиотиков является выраженное влияние на грамотрицательную аэробную флору — кишечную палочку, синегнойную палочку (препараты II, III поколений), клебсиелл и ряд других энтеробактерий — частых возбудителей раневых и послеоперационных инфекций, острых и хронических инфекций дыхательных путей, моче- и желчевыводящих путей. Анаэробы к аминогликозидам устойчивы.

Аминогликозиды I поколения (*стрептомицин, канамицин, неомицин*) в настоящее время применяются весьма ограниченно из-за широкого распространения резистентных штаммов бактерий и высокой токсичности.

Стрептомицин сейчас практически используется только при лечении туберкулеза в составе комплексной терапии, а также для терапии особо опасных инфекций (чума) и зоонозов (бруцеллез, туляремия). Широко применявшаяся в прошлом комбинация бензилпенициллина со стрептомицином сохранила ограниченное значение лишь при лечении энтерококкового эндокардита.

Канамицин применяется при лечении туберкулеза в качестве резервного препарата (в ряде случаев сохраняет эффективность при устойчивости туберкулезной палочки к стрептомицину). Однако в последние годы наблюдается прогрессирующее распространение устойчивых к канамицину штаммов микобактерий, в связи с чем этот антибиотик стал ненадежным.

Неомицин парентерально и перорально не используется, применяется местно в виде аэрозоля, мази, крема (главным образом в составе комбинированных препаратов) при инфекционных заболеваниях кожи (пиодермия, фурункулёз, инфицированные экземы), лечении ран, язв, ожогов, отита и др.

Резистентность микробов к препаратам I поколения (стрептомицину, канамицину) чаще всего не сопровождается устойчивостью к аминогликозидам II и III поколений, которые сегодня широко применяются в химиотерапии.

Аминогликозиды II поколения (*гентамицин*) и III поколения (*тобрамицин, нетилмицин, амикацин*). Особое достоинство этих препаратов заключается в выраженной активности против большинства клинических штаммов синегнойной палочки, энтеробактера, клебсиелл и ряда других бактерий (в том числе некоторых грамположительных), устойчивых к препаратам I поколения и антибиотикам других групп. Порог чувствительности некоторых видов бактерий к аминогликозидам может быть существенно, иногда в десятки раз, снижен путем комбинирования их с пенициллинами широкого спектра (ампициллин и др.) или цефалоспорины. К амикацину чувствительна туберкулезная палочка, резистентная к стрептомицину, канамицину, другим противотуберкулезным средствам, и некоторые атипичные микобактерии.

Гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин применяют главным образом при тяжелых инфекциях (сепсисе, пневмонии, эндокардите, инфекциях мочевыводящих путей и др.), вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам. Вводят препараты внутримышечно или внутривенно: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин — в 1–3 введения (всего 5 мг/кг в сутки); амикацин — в 1–2 введения (всего 15–20 мг/кг в сутки). Гентамицин используют также местно при лечении инфицированных ран, ожогов и других по-

ражений кожи (в виде раствора, крема, мази), при инфекционных заболеваниях глаз (в виде глазных капель).

При парентеральном применении аминогликозидов необходим систематический контроль за функцией почек, состоянием слуха и вестибулярного аппарата. Эти антибиотики не показаны больным с заболеваниями почек, при нарушении слуха и вестибулярной функции, при беременности, миастении. Амикацин отличается от остальных аминогликозидов меньшим ототоксическим и нефротоксическим действием и частым сохранением эффекта против бактерий, приобретших резистентность к другим представителям группы.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклины относятся к антибиотикам с наиболее широким спектром антимикробного действия. Первый антибиотик этой группы — *хлортетрациклин* — был выделен в 1948 г. На начальном этапе развития химиотерапии биосинтетические препараты — хлортетрациклин, окситетрациклин, а затем тетрациклин — имели важное значение в медицине. Сейчас в связи с созданием ряда высокоэффективных и менее токсичных бета-лактамов область применения тетрациклинов существенно сузилась. Тетрациклин назначают довольно редко, так как к реальным концентрациям этого антибиотика в тканях уже устойчиво большинство ранее чувствительных микроорганизмов. Практический интерес представляет лишь активность тетрациклинов (тетрациклина и доксициклина) в отношении хламидий, риккетсий, микоплазм, возбудителей чумы, бруцеллеза, туляремии. Общие свойства этих препаратов следующие:

а) способность ингибировать синтез микробных белков на уровне рибосом. Они обратимо связываются с малой субъединицей рибосомы (А-участком), в результате чего нарушается присоединение транспортной РНК, приносящей аминокислоту к рибосоме, и приостанавливается процесс удлинения полипептидной цепи. Все тетрациклины оказывают только бактериостатический эффект в фазе активного роста микробов;

б) сходный спектр противомикробного действия;

в) способность связывать в труднодиссоциирующий комплекс и выводить из обмена биологически важные двухвалентные ионы — железа, кальция, цинка и другие (с этим свойством антибиотиков связан как антимикробный, так и токсический эффект);

г) большая липофильность, обеспечивающая препаратам высокую степень всасывания из ЖКТ, высокая биодоступность (тетрациклина 75 %, доксициклина 90—100 %); способность преодолевать биологические барьеры и накапливаться в тканях; долго удерживать терапевтические концентрации в организме. Частичная (около 50 % дозы) биотрансформация происходит в печени, а выделение — с мочой и желчью.

Спектр противомикробного действия тетрациклинов довольно широк: они оказывают влияние на рост ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, холерного вибриона, спирохет, риккетсий, хламидий, микоплазм, некоторых видов простейших (амебы, малярийный плазмодий).

Широко распространенная приобретенная устойчивость многих ранее чувствительных бактерий носит перекрестный характер (ко всем препаратам группы).

Применяют тетрациклины при хламидийных, микоплазменных инфекциях, риккетсиозах (сыпной тиф), боррелиозах (болезнь Лайма), сифилисе (при аллергии к бензилпеницилину), лептоспирозе, бруцеллезе, туляремии, чуме, холере,

инфекциях глаз и кожи (мазь), для профилактики тропической малярии, лечения амебиаза и некоторых других инфекций.

Тетрациклины обычно назначают внутрь (в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой): тетрациклин по 0,25 4 раза в сутки, доксициклин — 0,2 однократно в первый день лечения, в последующие дни по 0,1 1 раз в сутки. Принимать препараты лучше во время или после еды. Всасывание из ЖКТ заметно снижается при одновременном приеме молочных продуктов, препаратов железа, антацидов.

Побочные эффекты при использовании тетрациклинов возникают часто (у доксициклина несколько реже, чем у тетрациклина). Они оказывают раздражающее действие на слизистые пищеварительного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, поносы), способны нарушать функцию печени (гепатотоксическое действие) и оказывать отрицательное влияние на иммунную систему. Тетрациклины образуют комплексные (хелатные) соединения с фосфорнокислым кальцием в костях и зубах у детей, в связи с чем задерживают рост костей, зубы окрашиваются в желтый цвет, нарушается развитие зубной эмали, возникает кариес. По этой причине их не следует назначать детям до 12 лет, беременным и кормящим женщинам. Встречаются осложнения аллергической природы. Под влиянием солнечного света возникает дерматит (фотосенсибилизация). В результате суперинфекции иногда отмечаются кандидоз, энтероколит стафилококковой и иной этиологии, псевдомембранозный колит.

МАКРОЛИДЫ И ЛИНКОЗАМИДЫ

К природным макролидным антибиотикам I поколения относятся *эритромицин* и *олеандомицин*. В последние годы внедрены в практику новые природные и полусинтетические макролиды II поколения — *азитромицин*, *кларитромицин*, *рокситромицин* — и III поколения — *спирамицин*, *джозамицин*, *мидекамицин*, превосходящие по активности препараты I поколения. Все макролиды малотоксичны и широко применяются при заболеваниях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе у детей. Из макролидов I поколения наиболее важным остается *эритромицин*.

Близкие по механизму и спектру действия к макролидам, но отличающиеся от них химической структурой антибиотиков группы линкозамидов — *линкомицин* и *клиндамицин* — имеют более ограниченное применение.

Макролиды и линкозамиды характеризуются:

а) способностью ингибировать синтез микробных белков на уровне рибосом. Они обратимо связываются с большой субъединицей рибосомы (Р-участком), в результате чего нарушается процесс транслокации (перемещение растущей полипептидной цепи на Р-участок) и синтез белка останавливается. На микроорганизмы оказывают бактериостатическое и отчасти (высокочувствительные виды, внутриклеточная локализация) бактерицидное действие;

б) довольно узким спектром антимикробного действия (преимущественно на грамположительную флору);

в) сравнительно медленным распространением резистентности микроорганизмов.

Спектр противомикробного действия макролидов I поколения (эритромицина) включает в основном грамположительные микроорганизмы (в том числе устойчивые к бензилпенициллину) — большинство штаммов стрептококков, стафилококков, пневмококков, дифтерийную палочку; к ним чувствительны гонококки, микоплазмы, хламидии, легионеллы, некоторые штаммы бруцелл и ми-

кобактерий, спирохеты и ряд других возбудителей. Грамотрицательные бактерии, как правило, высокоустойчивы.

Макролиды II и III поколений (азитромицин, кларитромицин, спирамицин и др.) обладают несколько более высокой активностью в отношении перечисленных микроорганизмов, к ним умеренно чувствительны и некоторые грамотрицательные микроорганизмы (энтерококки, кишечная и гемофильная палочки, шигеллы, сальмонеллы, моракселлы, кампилобактеры и др.). *Азитромицин* отличается высокой эффективностью в отношении возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (гонококков, хламидий, спирохет, трихомонад), *кларитромицин* — в отношении хеликобактера пилори (*H. pylori*).

Эритромицин при назначении внутрь довольно медленно всасывается из ЖКТ, частично разрушается в кислой среде желудка. Максимальные концентрации антибиотика в крови при приеме натошак достигаются примерно через 4 ч, в случае приема после еды всасывание значительно замедляется (пик наступает через 5–7,5 ч) и становится неполным, у некоторых людей он вообще перестает определяться в крови. Эритромицин хорошо проникает в ткани и жидкости организма (кроме ЦНС), создает высокие концентрации в легких, печени, почках, простате (особенно), мочевыводящих путях. Основная доля поступающего эритромицина (60–70 %) метаболизируется в печени, до 7 % неизмененного препарата выводится с желчью. *Азитромицин*, *кларитромицин* и другие новые макролиды отличаются быстрым и полным всасыванием в ЖКТ, не зависящим от приема пищи, более длительным действием, лучшим проникновением в ткани, клетки и жидкие среды организма.

Показания к применению макролидов во многом совпадают с таковыми для бензилпенициллина. Их назначают главным образом в случаях аллергии или устойчивости к пенициллинам при тонзиллитах, бронхитах, пневмониях (в том числе вызванных микоплазмами и легионеллами), дифтерии, синуситах, отитах, инфекциях желче- и мочевыводящих путей, а также для лечения гонореи, сифилиса, мочеполювого хламидиоза, трихомониаза (азитромицин). Эритромицин можно применять местно при лечении угрей, гнойничковых поражений кожи, инфицированных ран, ожогов, трофических язв, пролежней, инфекционных заболеваний глаз. Кларитромицин применяется в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Спирамицин используют для лечения токсоплазмоза.

Эритромицин назначают внутрь в таблетках, покрытых оболочкой, или капсулах по 0,25–0,5 каждые 4–6 ч за 1–1,5 ч до еды; местно применяют в виде 1 % мази. Азитромицин — в капсулах или таблетках по 0,5 1 раз в первый день, затем со 2-го по 5-й день — по 0,25 1 раз в сутки (при урогенитальных заболеваниях схема лечения может быть другой). Кларитромицин — в таблетках по 0,5–1,0 в сутки в 1–2 приема. Рокситромицин — в таблетках по 0,3 в сутки в 1–2 приема.

Макролиды относятся к малотоксичным антибиотикам и редко вызывают побочные эффекты. Из них чаще отмечают диспепсические расстройства (тошнота, жжение и боли в области желудка, рвота, понос). Аллергические реакции наблюдаются нечасто и протекают легче, чем при лечении бета-лактамами. Описано гепатотоксическое действие в виде холестаза, гепатита.

В последнее время имеется тенденция к распространению резистентных штаммов ранее чувствительных к макролидам бактерий. Так, в среднем до 12–20 % штаммов золотистого стафилококка практически утратили чувствительность к эритромицину. Устойчивость перекрестная ко всем препаратам группы. Поэтому

макролиды целесообразно использовать лишь там, где они являются препаратами выбора (пневмонии, вызванные микоплазмами и легионеллами, в педиатрической практике и у беременных, при непереносимости больными бета-лактамов, при резистентности к последним возбудителей).

Линкозамиды — линкомицин и клиндамицин — имеют более узкий, чем у макролидов, спектр противомикробного действия. К ним малочувствительны многие грамположительные бактерии, но высокочувствительны большинство штаммов грамотрицательных и грамположительных анаэробов (бактероиды, фузобактерии, возбудители газовой гангрены, столбняка и др.). Противомикробная активность клиндамицина по действию на анаэробов в 4—8 раз выше, чем линкомицина, в отношении остальной флоры — в 2—5 раз. Резистентность микробов, приобретенная к одному из антибиотиков, является полной и в отношении другого; большинство штаммов бактерий, устойчивых к макролидам, одновременно устойчивы к линкомицину и клиндамицину. Однако резистентность к этим антибиотикам развивается медленно и ступенеобразно.

Линкомицин и клиндамицин всасываются из ЖКТ быстро, но не полностью, хорошо проникают в ткани (кроме ЦНС) и создают высокие концентрации в легких, плевральной, перитонеальной, суставных жидкостях, в губчатом веществе костей, очень высокие — в желчи. Выделяются в небольших количествах с мочой, но создают при этом концентрации, эффективные против многих возбудителей.

Показаниями к применению линкомицина и клиндамицина (преимущественно в качестве препаратов резерва) являются тяжелые анаэробные инфекции, такие как сепсис, инфекции брюшной полости, малого таза, женских половых органов, пневмонии (в том числе аспирационные). В связи с хорошим проникновением в костную ткань применяются при острых и хронических остеомиелитах, а также при инфекционных поражениях суставов. Клиндамицин используется при токсоплазмозе и тропической малярии.

Назначают препараты внутрь в капсулах за 1—2 ч до еды: линкомицин по 0,5 2—3 раза, клиндамицин — по 0,15 4 раза в сутки; внутримышечно (или внутривенно капельно) вводят: линкомицин и клиндамицин по 0,6 3 раза в сутки; при гнойных заболеваниях кожи применяют местно в виде 2 % мази.

Побочные эффекты при применении линкомицина и клиндамицина возникают часто. При пероральном приеме — тошнота, рвота, понос, боль в животе, возможен псевдомембранозный колит, связанный с усиленным размножением в кишечнике устойчивой к препаратам бактерии *Clostridium difficile* вследствие подавления конкурентной флоры (эта бактерия вырабатывает токсин, вызывающий деструктивные изменения в стенке кишечника). Колит может иметь тяжелое течение, с трудом поддается лечению (назначают внутрь ванкомицин либо метронидазол, обязательны компенсации потери жидкости и электролитов, парентеральное питание). При внутримышечном и внутривенном введении препаратов иногда наблюдается угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения), исчезающее после прекращения терапии. Сравнительно редко отмечаются аллергические реакции, нарушение функции печени, флебиты при внутривенном введении. Аллергические реакции встречаются редко.

АМФЕНИКОЛЫ

Хлорамфеникол (левомицетин) — основной представитель группы амфениколов, выделен в 1947 г., а спустя два года был налажен его синтез в промышленных масштабах. Хлорамфеникол является ингибитором синтеза белка в микробных

клетках. Он избирательно связывается с большой субъединицей рибосом, ингибирует фермент пептидилтрансферазу и прекращает удлинение полипептидных цепей. Оказывает бактериостатический эффект в фазе активного роста микроорганизмов. На некоторые высокочувствительные штаммы бактерий может оказывать бактерицидное действие.

Спектр противомикробного действия хлорамфеникола весьма широк, но в полной мере реализовать его в медицине не удастся из-за высокой токсичности антибиотика и распространенной устойчивости к нему микроорганизмов. Хлорамфеникол подавляет рост большинства штаммов пневмококков, менингококков, гемофильной палочки, кишечной палочки, бруцелл, риккетсий, холерного вибриона. К нему чувствительны отдельные штаммы стрептококков, стафилококков, шигелл, сальмонелл, энтеробактера. Важным достоинством антибиотика является выраженное ингибирование роста анаэробов — бактероидов, фузобактерий, анаэробных кокков. Роста микробной устойчивости к нему не отмечается вследствие сравнительно редкого в последнее время применения.

При приеме внутрь хлорамфеникол хорошо всасывается из ЖКТ, легко проникает в различные органы и жидкие среды организма. Высокие концентрации антибиотика создаются в ликворе. До 75–80 % принятой дозы подвергается биотрансформации в печени, метаболиты выводятся почками; 5–10 % антибиотика выводится с мочой в неизмененном виде.

Показания к применению. Применение ограничено из-за высокой опасности тяжелых нарушений кроветворения (анемия, лейкопения). Хлорамфеникол рассматривается как антибиотик резерва при бактериальном менингите, абсцессе мозга, брюшном тифе, генерализованных формах сальмонеллез, риккетсиозах, инфекциях брюшной полости и малого таза, газовой гангрене. Местно применяют при лечении раневых и ожоговых инфекций, гнойных ран, фурункулеза, пиодермии, инфекций глаз.

Назначается внутрь в таблетках или капсулах по 0,25–0,5 4 раза в сутки. Иногда вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно) по 0,5–1,0 2–3 раза в сутки (при необходимости до 4,0 в сутки). При инфекционных заболеваниях глаз хлорамфеникол применяют в виде 0,25 % глазных капель. Для лечения гнойничковых поражений кожи (пиодермии), фурункулеза, ожогов, трещин, при гнойной раневой инфекции — в виде 10 % линимента, симтомицинового линимента (1, 5, 10 %), а также в составе комбинированных препаратов: мазей левосин, левомеколь, ируксол; аэрозолей левовинизоль, олазоль.

Побочные эффекты хлорамфеникола многочисленны. Наиболее опасными из них являются угнетение кроветворения и так называемый серый синдром (у новорожденных). Наблюдается нейтропения (до 30–40 % больных), лимфопения, анемия, в том числе гемолитическая, тромбоцитопения с повышенной кровоточивостью. В сравнительно редких случаях (у 1 больного из 25–40 тыс.) развивается фатальная апластическая анемия вследствие аплазии костного мозга. Это осложнение не поддается терапии и является серьезным доводом за исключение хлорамфеникола везде, где он может быть заменен другими химиотерапевтическими средствами. Токсичность хлорамфеникола выражена сильнее у новорожденных с низкой активностью фермента (глюкуронилтрансферазы), участвующего в инаktivации антибиотика в печени, вследствие чего препарат может накапливаться в организме и вызывать «серый синдром» (гипотермия, гипотония, бледность, цианоз кожных покровов); летальность младенцев в первые 24–48 ч достигает 40 %. Синдром наблюдается при лечении большими дозами (свыше

50 мг/кг в сутки). Хлорамфеникол обладает очень горьким вкусом и может вызывать тошноту, рвоту, понос. Иногда наблюдаются осложнения, связанные с химиотерапевтическим эффектом: реакция обострения вследствие массового распада микробных клеток и освобождения эндотоксинов (при лечении брюшного тифа, бруцеллеза), дисбактериоз кишечника, кандидоз, суперинфекция (синегнойной палочкой, устойчивыми штаммами стафилококка).

АНТИБИОТИК СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

Фузидовая кислота (фузидин-натрия) — природный антибиотик стероидной структуры, предложен в клиническую практику в 1962 г. Несмотря на некоторое сходство химического строения со стероидными гормонами и другими стероидными соединениями, обладает только противомикробной активностью. Спектр действия этого антибиотика узкий, включает преимущественно грамположительные бактерии, в первую очередь стафилококки, устойчивые к другим антибиотикам, в том числе MRSA и MRSE; проявляет активность в отношении возбудителя дифтерии, грамположительных анаэробов — пептококков, клостридий, включая *C. difficile* (возбудителя псевдомембранозного колита), и некоторых других.

Фузидовая кислота ингибирует в микробной клетке синтез белка на уровне рибосом за счет взаимодействия с фактором элонгации, который необходим для транслокации (перемещения) рибосом по матричной РНК в процессе образования пептидных связей. Оказывает бактериостатическое действие. Не нарушает синтез белка в клетках макроорганизма, поскольку они имеют другие типы факторов элонгации. К фузидовой кислоте достаточно редко и медленно вырабатывается устойчивость микроорганизмов. В разных странах регистрируется всего 1–6 % резистентных штаммов.

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность более 90 %. Хорошо проникает в ткани (в гнойное отделяемое, костную ткань, подкожную клетчатку и др.). Биотрансформируется в печени с образованием метаболитов, обладающих слабой противомикробной активностью, выводится в основном желчью. $T_{1/2}$ 9–14 ч.

Показания к применению. Применяется только при стафилококковых инфекциях кожи (пиодермия, фурункулез и т. д.), мягких тканей, костей (остеомиелит), суставов, глаз, стафилококковом сепсисе. Назначают внутрь в таблетках взрослым по 0,5–1,0 3 раза в сутки за 1 ч до еды; в тяжелых случаях — внутривенно капельно в тех же дозах; наружно в виде 2 % крема, геля, мази и комбинированных препаратов (фузимет, фуцикорт, фуцидин Г); в 1 % глазных каплях 2 раза в день.

Побочные эффекты возникают редко (тошнота, рвота, боль в животе, диарея, желтуха, аллергические реакции).

АНСАМИЦИНЫ

К антибиотикам группы ансамицинов относятся *рифампицин*, *рифабутин*, *рифапентин*, *рифамицин*, *рифаксимин*. Ансамицины обладают способностью нарушать синтез РНК у бактерий. Они избирательно необратимо связываются с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и ингибируют синтез РНК и белков у бактерий, оказывая при этом бактерицидное действие. Спектр противомикробного действия ансамицинов широк, но наиболее важным их качеством является активность против микобактерий туберкулеза, в том числе устойчивых ко всем другим противотуберкулезным средствам. В спектре противомикробного действия преобладает влияние на грамположительную флору. К ним высокочувствительны: стафило-,

стрепто-, пневмо-, менинго-, энтерококки, а также гонококки, гемофильная палочка, легионеллы, примерно половина штаммов клебсиелл, большинство штаммов микобактерий туберкулеза, лепры и некоторых других (в том числе «атипичные» микобактерии). МПК для грамотрицательных бактерий несколько выше, чем для грамположительных, но могут находиться на границе реально достижимых. Эффективность против флоры, устойчивой к другим антибиотикам, хорошая сочетаемость с другими антибиотиками и прочими химиотерапевтическими препаратами со взаимным потенцированием эффекта и задержкой развития резистентности ставит ансамицины в ряд ценных противомикробных средств.

Слабой стороной ансамицинов является очень быстрое развитие устойчивости микробов в ходе терапии, проводимой одним антибиотиком, в течение нескольких дней — 1 нед. от начала лечения. Вероятность и скорость возникновения резистентности резко уменьшаются при комбинировании, например, рифампицина с ванкомицином, макролидами (стафилококки и другая грамположительная флора); с аминогликозидами, тетрациклинами, нитрофуранами — при инфицировании грамотрицательными бактериями.

Рифампицин — основной представитель группы — хорошо всасывается из ЖКТ после приема внутрь, быстро проникает через биологические барьеры, создает высокие концентрации в легких, стенке ЖКТ, плевральном и перитонеальном экссудатах, в ликворе, в костях. После резорбции выделяется с желчью в просвет кишечника, затем снова всасывается в кровь, концентрация рифампицина в желчи достигает очень больших значений. В печени антибиотик почти полностью метаболизируется (около 70 % принятой дозы) и в значительном количестве выделяется кишечником в виде метаболитов. При нарушениях функции печени скорость метаболизма рифампицина замедляется. Одной из особенностей препарата (и других ансамицинов) является способность индуцировать образование в печени разрушающих его ферментов, в результате чего по мере лечения скорость инактивации антибиотика растет. Одновременно ускоряется инактивация барбитуратов, противосудорожных средств, антикоагулянтов, гормональных контрацептивов и других лекарств, биотрансформация которых идет по тому же пути. До 30 % антибиотика выводится с мочой в неизмененном виде.

Показания к применению. Основным показанием к применению рифампицина является туберкулез легких и других органов в составе комбинированной терапии (препарат первого ряда). Кроме того, рифампицин применяют при различных формах лепры, и как резервный (обязательно в комбинациях) он может применяться при пневмонии, остеомиелите, пиелонефрите, вызванных полирезистентными стафилококками (в том числе MRSA), легионеллезе, бруцеллезе и других заболеваниях, при менингококковом носительстве.

Побочные эффекты рифампицина немногочисленны. Иногда он оказывает неблагоприятное влияние на печень (преимущественно на фоне имеющейся патологии). При назначении внутрь нередко отмечают диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боль в животе, понос), особенно при продолжительном лечении. Возможно развитие лейкопении и тромбоцитопении, аллергических реакций. При лечении рифампицином слюна больных, мокрота, пот, моча, кал окрашиваются в оранжево-красный цвет.

Рифабутин и *рифапентин* также применяются в комплексной терапии туберкулеза. При этом эти препараты сохраняют активность при устойчивости микобактерий к рифампицину. Вопрос о применении ансамицинов при туберкулезе рассматривается ниже.

Рифамицин — природный ансамициновый антибиотик — применяется для лечения отита (ушные капли *отофа*).

Рифаксимин (альфа нормикс) — плохо всасывается из ЖКТ (менее 1 % от принятой дозы), применяется как противомикробное и антидиарейное средство при острых кишечных инфекциях, диарее путешественников; для профилактики инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах на толстом кишечнике.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

Рациональное комбинирование антибиотиков друг с другом и с прочими химиотерапевтическими средствами осуществляется в расчете на быстрое и надежное достижение лечебного эффекта в результате взаимного потенцирования их действия, расширение спектра.

Комбинированная химиотерапия показана в следующих случаях:

1) при острых, тяжелых, угрожающих жизни заболеваниях, инфекционная природа которых наиболее вероятна, а бактериологический диагноз затруднен (результаты его будут в лучшем случае через 48 ч) и ожидание приведет лишь к потере времени для наиболее результативной терапии. Состав комбинаций определяется локализацией и течением инфекции с учетом наиболее вероятных (статистически) возбудителей, надежности (минимум устойчивых штаммов) и динамикой процесса на фоне проводимого лечения;

2) при инфекциях, вызванных смешанной микрофлорой (перитонит, раневые, гинекологические инфекции и др.), все представители которой не подавляются одним антибиотиком, — с целью достижения более полного лечебного эффекта и предупреждения суперинфекции устойчивыми к одному препарату бактериями;

3) при необходимости получения синергичного эффекта против одного возбудителя с умеренной чувствительностью к каждому из препаратов по отдельности и частым выявлением резистентных штаммов (стафилококки, синегнойная палочка, энтерококки и др.); смысл комбинирования нескольких антибиотиков состоит в воздействии на возбудителя «разными путями»;

4) для профилактики развития резистентности бактерий по ходу терапии и суперинфекции резистентными штаммами; это относится к антибиотикам, к которым вторичная устойчивость развивается быстро (по стрептомициновому типу), «наигранными» механизмами такой устойчивости (например, усиленный синтез инактивирующих ферментов), передающейся плазмидами;

5) при ограниченном выборе и недоступности наиболее эффективных препаратов последних поколений;

6) при инфекциях, вызванных возбудителями, отличающимися низкой чувствительностью к большинству (или всем) антибиотикам; при трудностях достижения эффективных концентраций в очаге инфекции; при особо опасных инфекциях с высокой контагиозностью.

Разумеется, приведенный перечень не охватывает все варианты причин для проведения комбинированной химиотерапии. В тех случаях, когда возбудитель установлен (микробиологически или по характеру болезни) и известно, что его чувствительность к антибиотикам практически не изменилась за последние десятилетия, предпочтение всегда отдают монотерапии оптимальным препаратом. Особой осторожности (вплоть до отказа) требует комбинирование антибиотиков, которые обладают однонаправленным побочным действием — нефротоксическим, ототоксическим, гепатотоксическим и т. п.

При проведении комбинированной терапии нередко возникает вопрос о совместимости растворов антибиотиков в одном шприце, системе для вливаний с другими препаратами разных классов. В этом отношении антибиотики оказываются достаточно капризными средствами. Так, например, бета-лактамы несовместимы с левомицетином, макролидами, аминогликозидами, тетрациклинами, полимиксинами, ванкомицином и рядом других; примерно такая же картина наблюдается и во взаимоотношениях других антибиотиков. Кроме того, все они несовместимы с гепарином, дексаметазоном, барбитуратами, солями кальция, сосудосуживающими средствами, фенотиазинами и пр. Запомнить все это невозможно, а каждый раз искать сведения в справочниках некогда. Потому соблазн облегчить долю больного, уменьшив число инъекций за счет совместного введения препаратов в одном растворе, может принести не облегчение, а вред.

Поэтому нужно взять за правило: *каждый антибиотик (и другие химиотерапевтические средства) должен вводиться парентерально самостоятельно в своем шприце, в своем инфузионном растворе*. Это относится и к использованию растворов препаратов ингаляционно, в полости и т. п. Экономия на самочувствии больного может обойтись слишком дорого!

Синтетические антибактериальные средства

Синтетические вещества, не существующие в природе, подавляют рост чувствительных грамположительных и грамотрицательных бактерий, хламидий, некоторых простейших.

Противомикробной активностью обладают представители разных классов химических соединений. Выделяют следующие группы препаратов:

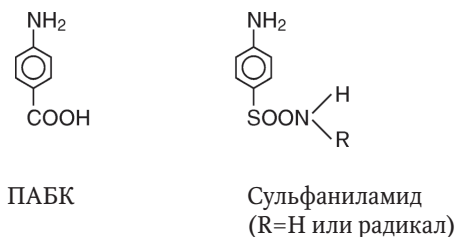
1. Сульфаниламидные препараты и ко-тримоксазол
2. Производные хинолона
3. Производные нитрофурана
4. Производные нитроимидазола
5. Производные оксихинолина
6. Оксазолидиноны
7. Противотуберкулезные средства

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КО-ТРИМОКСАЗОЛ

Сульфаниламиды явились первыми высокоэффективными противобактериальными средствами. В 1935 г. немецкий врач и исследователь Герхард Домагк (1895—1964) впервые опубликовал данные об успешном применении в клинике сульфаниламида — красного стрептоцида, синтезированного в качестве красителя. Наличие двух свободных атомов водорода при азоте сульфамидной группы позволяло получать многочисленные аналоги: за 60 лет с момента начала использования и раскрытия механизма действия стрептоцида в разных странах было получено примерно 150 препаратов этого ряда. В ходе очень широкого, чаще бесконтрольного и неоправданного, применения сульфаниламидов в быту (привычные лекарства «домашней аптечки») и клиниках они почти утратили присущую им изначально высокую эффективность, в полной мере проявились многочисленные побочные реакции, нередко драматические. Поэтому сейчас сфера назначения сульфаниламидов значительно сузилась. Несомненным прогрессом в данной области химиотерапии явилось открытие сильного взаимного потенцирования противомикробного действия сульфаниламидов и противомаларийного препарата — триметоприма. С помощью такой комбинации (ко-тримоксазол) удается

частично восстановить утраченную активность сульфаниламида и достичь более высокого терапевтического эффекта.

Механизм действия. Сульфаниамиды имеют структурное сходство с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК), в отношении которой выступают как конкурентные антагонисты. Конкуренция обратима и сильно сдвинута в пользу ПАБК: для проявления антибактериального эффекта количество сульфаниламида в среде должно значительно (в 2000—5000 раз) превосходить концентрацию ПАБК. Только в этом случае микробные клетки будут захватывать сульфаниламид вместо ПАБК, т. е. сульфаниламид будет действовать как антиметаболит. Антибактериальное действие сульфаниамидов снижается или исчезает в присутствии крови, гноя, продуктов распада тканей, где имеются заметные количества ПАБК или фолиевой кислоты.



Чувствительные к сульфаниламидам бактерии и простейшие способны сами синтезировать фолиевую кислоту и переводить ее в активную форму, необходимую для синтеза пиримидиновых и пуриновых оснований ДНК и РНК. Это обеспечивает размножение и рост микроорганизмов. Клетки человека не могут синтезировать из ПАБК фолиевую кислоту и нуждаются в готовом витамине, который поступает с пищей. Поэтому сульфаниамиды для них не являются антиметаболитами.

Природно устойчивые к сульфаниламидам микроорганизмы либо сами могут вырабатывать ПАБК, либо их фермент, синтезирующий фолиевую кислоту, обладает низким сродством к сульфаниламидам, и они не вытесняются из реакции ПАБК, либо, подобно животным клеткам, нуждаются в готовой фолиевой кислоте. Чувствительные к препаратам микроорганизмы могут выработать резистентность вследствие мутаций, тогда они приобретают особенности обмена, свойственные природно устойчивым микробам, либо их оболочки становятся труднопроходимыми для сульфаниамидов. Резистентность всегда носит групповой характер, и нечувствительность к одному препарату означает устойчивость ко всем представителям группы. Сейчас практически в каждой популяции микроорганизмов есть устойчивые штаммы, которые после подавления чувствительных начинают быстро размножаться и вытесняют чувствительные в популяции («селекционное давление»). Факторы резистентности передаются от микроба к микробу с помощью плазмид, причем устойчивые формы имеют тенденцию к широкому распространению среди населения.

Спектр антимикробного действия. Теоретически (исторически) этот спектр у сульфаниамидов весьма широк и включает грамположительные и грамотрицательные бактерии (все гноеродные кокки, пневмококки, менингококки, гемофильная палочка, возбудители сибирской язвы, чумы, бруцеллеза, холерный вибрион, возбудители тифо-паратифозной группы и многие другие), хламидии,

некоторые простейшие (плазмодии малярии, пневмоцисты, токсоплазмы). К менее чувствительным относятся стафилококки, клебсиеллы, энтерококки, кишечная палочка, протей, возбудители туляремии.

В результате широкого распространения резистентных микроорганизмов реальный спектр противомикробного действия сульфаниламидов значительно сузился. Они практически не действуют на инфекции, вызванные стафилококками, большинством штаммов стрептококков, гонококков, менингококков, гемофильной палочкой, синегнойной палочкой, серрациями, протеем, энтерококками, клебсиеллами, кишечной палочкой. Сохранили чувствительность многие штаммы пневмококков (не все!), возбудители дизентерии, паратифа, хламидии, пневмоцисты, нокардии, отчасти — возбудители тропической малярии.

Монотерапия инфекций только сульфаниламидами далеко не всегда результативна и может вести лишь к затягиванию процесса с переводом его в хроническую форму, когда препараты вообще перестают действовать. Результаты лечения несколько лучше у лиц, ранее не принимавших по данному поводу (а лучше — вообще) сульфаниламиды, у жителей сельских районов, среди которых реже циркулируют устойчивые штаммы, а также при комбинировании сульфаниламидов с триметопримом и (или) антибиотиками.

Классификация сульфаниламидов и способы применения. В зависимости от свойств и фармакокинетики сульфаниламиды подразделяют на четыре группы.

I. Сульфаниламиды, которые хорошо всасываются из ЖКТ, в связи с чем назначаются для системного лечения инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами. Длительность периода полусуществования их в организме ($T_{1/2}$) сильно различается, что требует дополнительного деления их на 3 подгруппы:

1) препараты короткого действия, у которых $T_{1/2}$ составляет менее 10 ч, — *сульфадимидин (сульфадимезин)* и ряд других. Они назначаются в 4–6 приемов с равными интервалами, суточные дозы обычно в границах 4–6 г, курсовые — 20–30 г;

2) препараты средней продолжительности действия с $T_{1/2}$ в пределах 10–24 ч — *сульфаметоксазол* и др. Они назначаются в 2 приема из расчета 1–3 г/сут; курсовые дозы составляют обычно 10–15 г. Препараты короткой и средней продолжительности действия используются преимущественно для лечения острых инфекций;

3) сульфаниламиды длительного действия с $T_{1/2}$ более 24 ч — *сульфадиметоксин* и др., а также препараты сверхдлительного действия с $T_{1/2}$ порядка 60–120 ч — *сульфален* и др. Препараты длительного действия назначают 1 раз в сутки с равными интервалами в 24 ч; прописывают их чаще для лечения затяжных и хронических инфекций, причем при «податливости» лечению возможен переход с препаратов первой на препараты третьей группы. Сульфаниламиды сверхдлительного действия назначаются по приведенным в инструкциях схемам, как правило, 1 раз в неделю. В большинстве стран препараты сверхдлительного действия исключены из применения в связи с опасностью трудноустраняемых во времени осложнений, особенно острых аллергических реакций.

Лечение сульфаниламидами I группы обычно начинают с удвоенной (ударной) первой дозы, чтобы быстро создать терапевтическую концентрацию вещества в крови. Назначение детям требует осторожности, а дозировки приводятся в инструкциях и справочниках.

II. Сульфаниламиды, плохо всасывающиеся в ЖКТ и создающие высокую концентрацию в тонком и толстом кишечнике, назначаются только внутрь. К этой

группе относят *фталилсульфатиазол* (*фталазол*) и *сульфагуанидин* (*сульгин*). Применяют эти препараты для лечения острых энтеритов, дизентерии, колитов и энтероколитов, вызванных чувствительной аэробной флорой. Прописывают по схемам (конкретизированы в инструкциях), обычно в суточных дозах 4–6 г с равными интервалами, курс лечения в среднем 5–7 дней. Несмотря на плохое всасывание (5–10 %), препараты этой группы могут вызывать типичные аллергические реакции.

III. *Сульфаниламиды для местного и наружного применения*. Успешнее всего они используются местно в глазной практике. Для этого pH раствора препарата должен совпадать с реакцией слезной жидкости (практически нейтральной) и отсутствовать раздражающее действие на слизистую конъюнктивы, роговицу. Число таких сульфаниламидов крайне мало, и сейчас из них применяется только *сульфацетамид* (*сульфацил натрия*) в 20 % или 30 % глазных каплях. Препарат хорошо проникает в ткани и назначается при инфекционно-воспалительных заболеваниях конъюнктивы (конъюнктивитах), краев век (блефаритах), гнойных язвах роговицы; активен при трахоме, вызываемой сохранившимися чувствительность к сульфаниламидам хламидиями.

Для наружного применения выпускаются сульфаниламидные препараты, содержащие серебро, — *сульфадиазин* (*сульфадиазин серебра*, *сульфаргин*, *дермазин*) и *сульфатиазол* (*сульфатиазол серебра*, *аргосульфан*) в мазях, кремах. В порошке, линименте выпускается самый первый препарат группы — *сульфаниламид* (*стрептоцид*). Препараты рекомендуются для лечения гнойных ран, длительно незаживающих язв, ожогов, гнойничковых болезней кожи, пролежней и т. п. Предварительно раны и пораженная поверхность, в том числе неглубокие ожоги, должны быть промыты от гноя и обработаны антисептиком.

Серебряные соли сульфадиазина и сульфатиазола при нанесении на пораженную поверхность диссоциируют с высвобождением ионов серебра, что усиливает и пролонгирует местное противомикробное действие. В отличие от других сульфаниламидов эти препараты имеют широкий спектр и бактерицидный характер действия, к ним чувствительны практически все микроорганизмы, способные инфицировать раны, ожоги. Противопоказание — аллергические реакции на сульфаниламидные препараты в анамнезе. Мази на салфетках или тампонах накладывают 1 раз в день или через день в количествах 20–50 г, длительность лечения определяется динамикой процесса и составляет от 1 до 3–4 нед. Практиковавшееся ранее припудривание ран и ожогов порошком *сульфаниламида* (*стрептоцида*) не только малоэффективно, но и нежелательно, так как под образующейся коркой накапливается гной и процесс развивается вглубь.

IV. *Саласульфаниламиды* — соединения сульфаниламидных производных с аминосалициловой кислотой. Наиболее широко применяется *сульфасалазин* в таблетках. Препарат плохо всасывается в ЖКТ (не более 10 %), в толстом кишечнике под влиянием бактериальных ферментов медленно расщепляется на свободный сульфаниламид — сульфапиридин (60–80 %), который именно здесь начинает проявлять свое действие, и аминосалициловую кислоту (25 %), которая оказывает противовоспалительный и антисептический эффект. Применяется для лечения полимикробных (неспецифических) колитов, в том числе неспецифического язвенного колита, болезни Крона, а также ревматоидного артрита (механизм недостаточно изучен). Определенную роль играет способность накапливаться в соединительной ткани (кишечника, суставов) и медленно высвобождать аминосалициловую кислоту, установлено иммунокорригирующее действие препарата.

Фармакокинетика. Все сульфаниламиды, используемые для системного лечения инфекций, хорошо всасываются в желудке (частично), большая часть — в тонком кишечнике. В крови от 20 до 90 % препаратов связываются белками плазмы, пиковые концентрации обычно создаются через 2—6 ч. В печени сульфаниламиды подвергаются ацетилированию, меньшая часть метаболизируется другими способами. Ацетилированные формы связываются с белками сильнее, плохо проникают в ткани и не оказывают противомикробного действия, но хорошо выводятся почками и не подвергаются реабсорбции. Свободная фракция распределяется довольно равномерно в тканях. В высоких концентрациях сульфаниламиды обнаруживаются в почках, легких, печени, коже; в костях они не выявляются. Сульфаниламиды относятся к немногим химиотерапевтическим агентам, которые хорошо проникают через ГЭБ. В достаточно высоких концентрациях (50—80 % содержания в крови) они присутствуют в жидких средах: в плевральной, перитонеальной, синовиальных жидкостях, в слюне, желчи, молоке, а также тканях плода (возможен тератогенный эффект). Все эти сведения должны приниматься во внимание при назначении сульфаниламидных препаратов.

Концентрации свободных препаратов в почках обычно в 10—20 раз превышают их содержание в крови, что делает оправданным назначение при первичных инфекциях мочевыводящих путей. Ацетилированные формы плохо растворимы вообще, особенно — при обычной кислой реакции мочи. В почечных канальцах они могут преципитировать в виде кристаллов и закупоривать просвет. Это осложнение можно предупредить и значительно ускорить выведение препаратов, искусственно повысив рН мочи приемом соды, щелочных минеральных вод. Сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия намного слабее инактивируются в организме, а их свободные формы в значительных количествах реабсорбируются в дистальных отделах почечных канальцев и вновь поступают в кровь. Этим, собственно, и объясняют их длительное действие.

Показания к применению. Показания к рациональному назначению сульфаниамидов немногочисленны:

- нокардиоз; инфекции, вызванные простейшими, — токсоплазмоз и тропическая малярия (сульфадиметоксин, сульфален в комбинации с пириметамином);
- инфекции глаз (конъюнктивит, блефарит, язва роговицы), вызванные чувствительными микроорганизмами (сульфацетамид);
- инфицированные поверхностные ожоги, раны, трофические язвы, пролежни — только в мазях, кремах (сульфадиазина и сульфатиазола серебряные соли);
- колиты, энтериты и другие инфекционно-воспалительные заболевания кишечника (фталилсульфатиазол = фталазол и сульфaguанидин = сульгин). Многие штаммы возбудителей дизентерии выработали устойчивость, и предпочтение отдается антибиотикам и другим химиотерапевтическим средствам.

Осложнения. Они многообразны и могут быть опасными для жизни, но при отсутствии гиперчувствительности и передозировки все же нечасты. Передозировка препарата чаще проявляется у детей и людей пожилого возраста, особенно после 10—14 дней лечения и при пользовании препаратами длительного действия (кроме удобства приема последние не имеют очевидных преимуществ). Могут наблюдаться симптомы интоксикации ЦНС — головокружение, головная боль, угнетенное состояние, тошнота, рвота (амбулаторный прием противопоказан водителям транспорта). Характерны повреждения почек — боли в поясничной области, олигурия, белок и эритроциты в моче, микрокристаллы препаратов и их метаболитов. Почечные осложнения чаще вызывает сульфадимидин; наименее

опасен сульфадиметоксин (обезвреживается путем образования растворимых глюкуронидов). Назначение сульфаниламидов требует осторожности при заболеваниях печени и почек. Наблюдаются также осложнения со стороны крови: гемолитическая или (к счастью — редко) апластическая анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Вторую группу осложнений связывают с гиперчувствительностью (аллергической предрасположенностью) больных. Осложнения полиморфны и встречаются в среднем у 5 % пациентов — достаточно высокий процент! Все сульфаниламиды вне зависимости от фармакологических свойств (в том числе ацетазоламид, тиазиды, фуросемид, пероральные противодиабетические средства и др.) дают перекрестную сенсибилизацию. Перед назначением требуется специальное уточнение анамнеза. Препараты рассматриваемого ряда могут вызывать аллергические реакции при любом пути введения и в разных лекарственных формах, но быстрее и ярче — после приема хорошо всасывающихся препаратов. Наиболее часты кожные проявления аллергии — от сравнительно безобидных (различные сыпи, ограниченный дерматит) до тяжелых и опасных для жизни (генерализованный дерматит, экссудативная эритема, некротические поражения кожи и др.). К другим проявлениям относят сывороточную болезнь, лихорадку, поражения сосудов и (редко) анафилактический шок. Перечисленные выше изменения крови также в значительной мере связывают с аллергией.

Ко-тримоксазол — комбинированный препарат, содержащий сульфаниламид средней длительности действия *сульфаметоксазол* и производное диаминопиримидина *триметоприм*.

Создание комбинированных препаратов сульфаниламидов с производными диаминопиримидина основано на возможности и целесообразности *блокирования в двух точках синтеза тетрагидрофолиевой кислоты* (ТГФК) — кофермента, необходимого бактериальным клеткам для образования пуриновых и пиримидиновых оснований ДНК и РНК (рис. 3).

Фермент дигидрофолатредуктаза, восстанавливающий дигидрофолиевую кислоту в активную ТГФК, имеется и в клетках человека, но он примерно в 50 000 раз слабее поддается воздействию триметоприма, чем бактериальный фермент. Этим и определяется возможность применения триметоприма и его аналогов в качестве химиотерапевтических средств. В результате комбинирования не только происходит взаимное потенцирование противомикробного действия, но и расширяется спектр последнего; в высоких дозах (в пределах терапевтических) комбинированные препараты проявляют не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие в отношении ряда микробов. Устойчивость микроорганизмов к комбинированным препаратам развивается медленно, причем такие препараты часто проявляют лечебный эффект против возбудителей, которые устойчивы к одному из компонентов. В отношении ряда микроорганизмов активность одного триметоприма значительно превосходит активность сульфаниламидов.

Комбинированный препарат *ко-тримоксазол* выпускается в разных странах под многочисленными торговыми названиями: *бисептол 480*, *бактрим*, *двасептол* и др.

Для сочетания с триметопримом выбран сульфаниламид сульфаметоксазол, который имеет сходную с ним фармакокинетику. Триметоприм хорошо всасывается в кишечнике и распределяется во всех тканях и жидкостях, включая цереброспинальную. По сравнению с сульфаниламидами имеет большую тропность к липидам, больший объем распределения в организме. Оптимальное соотношение его в комбинации с сульфаметоксазолом (препарат *ко-тримоксазол*) состав-

ляет 1 : 5. При этом пиковые концентрации препаратов в крови достигаются через 1—4 ч (зависит от дозы) и составляют 1 : 20, что также является оптимальным. $T_{1/2}$ компонентов составляет около 12 ч. Высокое содержание триметоприма обнаруживается не только в моче (до 50—60 % принятой дозы выделяется почками в неизменном виде за сутки), но и в мокроте, желчи, в простатической и влагалищной жидкостях, где препарат проявляет более высокую химиотерапевтическую эффективность по сравнению с другими противомикробными средствами.

При назначении ко-тримоксазола ориентируются на формы выпуска: таблетки с суммарным содержанием действующих веществ 0,48 для взрослых, 0,12 для детей и суспензия 0,24 в 5 мл (флаконы по 100 мл) для детей младше 12 лет. При инфекциях средней тяжести ко-тримоксазол назначают 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в средних дозах: взрослым и детям старше 12 лет — по 2 таблетки на прием (0,96 г), детям от 6 до 12 лет — по 1 таблетке на прием (0,48 г), от 6 мес. до 5 лет — по 0,12 г на прием в форме суспензии (2,5 мл). Эти дозы подлежат индивидуализации. Для внутривенного введения выпускается ампулированный раствор ко-тримоксазола с содержанием 80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола в 5 мл. Перед внутривенным введением разводят 5 % раствором декстрозы и капельно вливают в вену в течение 60—90 мин.

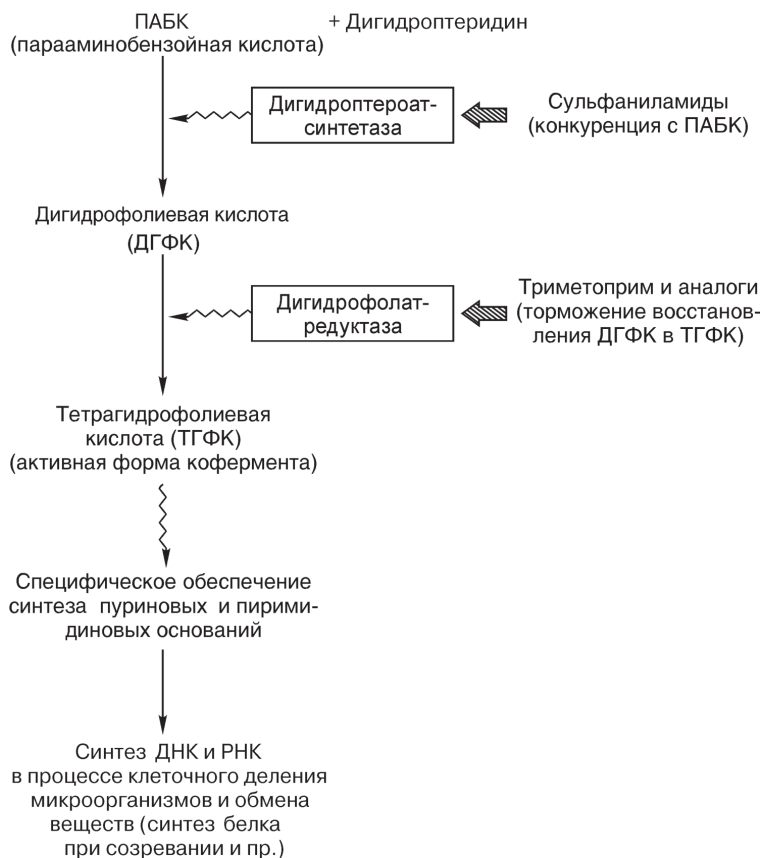


Рис. 3. Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма

Показания к применению. Ко-тримоксазол применяется при инфекционных заболеваниях и осложнениях, как острых, так и хронических, при условии подтвержденной чувствительности возбудителя к препарату:

- инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, простатит), при хронических инфекциях возможно противорецидивное лечение;
- острый синусит, острый средний отит, обострение хронического бронхита;
- нокардиоз, бруцеллез;
- комплексная терапия инфекций, вызванных простейшими, — токсоплазмоз, тропическая малярия, пневмоцистная пневмония.

Может применяться при кишечных инфекциях (сальмонеллез, диарея путешественников и др.), в том числе приобретших устойчивость к ампициллину и хлорамфениколу, однако препарат не создает достаточно высокой концентрации в кишечнике и многие штаммы шигелл и сальмонелл устойчивы к нему.

Побочные и токсические эффекты. Сульфаниламидный компонент ко-тримоксазола может вызывать разные, в том числе тяжелые, аллергические реакции. Повышенная чувствительность к этим веществам служит абсолютным противопоказанием к применению ко-тримоксазола. Иногда вызывает тошноту, рвоту, диарею, дисбактериоз, нарушение функции почек. Противопоказанием является почечная недостаточность, поскольку оба компонента выделяются почками, причем на 50 % и более в неизмененном виде. Препарат нельзя назначать и при нарушениях гемопоэза, при длительном применении ко-тримоксазол сам может вызывать подобные нарушения. Они устраняются назначением фолиевой кислоты.

Ко-тримоксазол не является средством «домашней аптечки» и должен приниматься только по назначению врача или фельдшера.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

Противомикробные средства группы хинолонов появились в результате исследования близких оксихинолинам химических соединений. Хинолоны применяются в клинической практике с начала 60-х гг. XX в. В настоящее время хинолоны разделяют на 4 поколения (табл. 9).

Первыми препаратами были *налидиксовая* и *оксолиниевая кислоты* (нефторированные хинолоны I поколения), активные преимущественно против грамотрицательных бактерий. При дальнейшей разработке этого ряда соединений, введении в молекулу хинолона одного, двух или трех атомов фтора получены более активные, с широким спектром противомикробного действия, фторированные аналоги налидиксовой кислоты — *норфлоксацин*, *пefлоксацин*, *офлоксацин* и другие, получившие название фторхинолонов (хинолоны II—IV поколений).

Таблица 9

Классификация хинолонов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Налидиксовая кислота (невиграмон) Пипемидовая кислота (палин)	Ципрофлоксацин (ципробай) Офлоксацин (таривид) Норфлоксацин (нолицин) Пефлоксацин (абактал) Ломефлоксацин (лофокс)	Левифлоксацин (таваник) Спарфлоксацин (спарфло)	Моксифлоксацин (авелокс) Гемифлоксацин (фактив) Гатифлоксацин (гатиспан)

Все хинолоны обладают одинаковым механизмом действия: они ингибируют бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV (у грамположительных бактерий) — ферменты, обеспечивающие закручивание в суперспираль и раскручивание «упакованной» спирали ДНК, что необходимо для реализации генетической информации в синтезах РНК, для воспроизведения (редупликации) ДНК в процессе клеточного деления. Хинолоны проявляют бактерицидное действие. При довольно широком спектре действия недостатком их является возможность развития резистентности бактерий в результате мутаций — снижается способность ДНК-гиразы реагировать с хинолонами или блокируется проницаемость для них микробной оболочки. Резистентность быстрее вырабатывается у синегнойной палочки, серраций, стафилококков. По ходу лечения возможна суперинфекция природноустойчивыми видами и штаммами, приобретенными резистентность в процессе терапии.

Налидиксовая кислота (невиграмон) и пипемидовая кислота (палин) — хинолоны I поколения, хорошо всасываются в ЖКТ и быстро выводятся почками в основном в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в мочевыводящих путях, что и определяет целесообразность их использования в качестве уроантисептиков. Выпускаются в капсулах, принимают их внутрь 4 раза в сутки (налидиксовая кислота) и 2 раза в сутки (пипемидовая кислота), в средних дозах взрослым 0,5—1,0 и 0,4 г соответственно. Курсы лечения в среднем 1—2 нед. Дозировки для детей приводятся в справочниках и инструкциях.

Оба препарата практически неактивны против грамположительной и анаэробной флоры, но высокoeffективны против аэробной грамотрицательной (кишечной, дизентерийной, тифо-паратифозных палочек, клебсиелл, протей и других наиболее частых возбудителей инфекций мочевыводящих путей).

Показания к применению. Препараты назначают при острых и хронических инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит и др.), а с профилактической целью — при операциях на почках и мочеполовых путях. Активны при инфицировании антибиотико- и сульфаниламидоустойчивыми возбудителями. Не следует сочетать с нитрофуранами и назначать больным с почечной недостаточностью (при острой необходимости — специальная коррекция доз). Переносятся достаточно хорошо, но могут вызывать диспепсические явления (чувство дискомфорта, потеря аппетита, тошнота и пр.), в редких случаях — типичные аллергические проявления (кожная сыпь, лихорадка, эозинофилия и пр.), фотосенсибилизацию. Противопоказаны в первые 3 мес. беременности, детям до 1 года, больным эпилепсией, при недостаточности функций печени.

Ципрофлоксацин (ципробай), офлоксацин (таривид), норфлоксацин (нолицин), пефлоксацин (абактал), ломефлоксацин (лофокс) — хинолоны II поколения (фторхинолоны) — быстро завоевали популярность в мире благодаря сильному противомикробному действию (их эффективные концентрации часто ниже, чем антибиотиков), широкому спектру действия, легкодостижимому бактерицидному эффекту, низкой токсичности. Механизм действия такой же, как у нефторированных хинолонов. Аналогичный фермент (ДНК-гираза) в клетках человека структурно отличен от фермента микробов и не взаимодействует с фторхинолонами. Это объясняет высокую избирательность действия препаратов на микробы.

Хинолоны II поколения сильнее подавляют многие грамотрицательные микроорганизмы, в том числе синегнойную палочку, бактерии кишечной группы (кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, кампилобактер, протей,

серрации и др.), гонококки, менингококки, гемофильную палочку и др. Как правило, активны при устойчивости бактерий к хинолонам I поколения. Для подавления стафилококков, других грамположительных бактерий, легионелл, микобактерий туберкулеза требуются более высокие концентрации препаратов в крови и тканях, но и они у ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина достижимы при приеме обычных терапевтических доз. Малочувствительны к хинолонам II поколения пневмококки, стрептококки, энтерококки, хламидии, микоплазмы; устойчивы — спирохеты, большинство анаэробов.

Хинолоны III–IV поколений также высокоактивны в отношении грамотрицательных бактерий, однако имеют и некоторые характерные особенности действия.

Левифлоксацин (таваник), спарфлоксацин (спарфло) — хинолоны III поколения — обладают повышенной активностью в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей — грамположительных кокков (пневмококков, включая пенициллин-резистентных, стрептококков, стафилококков, в том числе некоторых MRSA) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы). Эти препараты условно называются «респираторными» фторхинолонами, хотя показания к их применению значительно шире.

Моксифлоксацин (авелокс), гемифлоксацин (фактив), гатифлоксацин (гати-спан) — хинолоны IV поколения — «респираторно-анаэробные» фторхинолоны. По действию на пневмококков, хламидий, микоплазмы они превосходят предшествующие поколения хинолонов. Отличительной особенностью этих препаратов является высокая активность против грамотрицательных и грамположительных анаэробов (бактероиды, фузобактерии, клостридии, пептострептококки).

Все фторхинолоны выпускаются в таблетках, а ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левифлоксацин и моксифлоксацин также в растворе для парентерального введения, офлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин — в глазных каплях.

Фармакокинетика фторхинолонов отличается от судьбы в организме нефторированных хинолонов I поколения. После перорального приема все они хорошо всасываются в ЖКТ и создают действующие концентрации в тканях и жидкостях, проникают внутрь клеток, через плаценту и в женское молоко (через ГЭБ лучше всех проникает пефлоксацин). Всасывание препаратов нарушается двухвалентными ионами, в том числе в составе антацидов, в молоке. $T_{1/2}$ для разных препаратов группы колеблется в пределах 3–7 ч. В обычных средних дозах (400–600 мг) они достигают пиковых концентраций в сыворотке от 1–3 мкг/мл (ципрофлоксацин) до 10 мкг/мл (офлоксацин); сывороточные концентрации, необходимые для проявления бактерицидного эффекта в отношении грамотрицательной флоры, составляют 1–5 мкг/мл. Время сохранения терапевтической концентрации в крови для большинства препаратов составляет 12 ч, а для пролонгированных форм — 24 ч. Соответственно назначаются они 2 или 1 раз в сутки. Дозировки зависят от свойств конкретного препарата, тяжести и локализации инфекции, ее этиологии. Например, ципрофлоксацин принимают 2 раза в сутки в суммарной дозе от 200–500 мг до 1–1,5 г, а при особо тяжелом упорном течении инфекции лечение начинают с капельного вливания в вену разведенного раствора в дозах 0,4–1,2 г в два приема. Растворы фторхинолонов очень чувствительны к свету, и готовят их только перед вливанием, а систему закрывают от света. Дозы офлоксацина примерно вдвое меньше. Обычная продолжительность курсов лечения в зависимости от характера и податливости инфекции колеблется от 3–5

до 10–14 дней. До 20 % принятых внутрь фторхинолонов метаболизируется в печени, остальная часть дозы выводится почками путем канальцевой секреции (угнетается конкурентами) и клубочковой фильтрации. При почечной недостаточности возможна кумуляция. Фторхинолоны обладают умеренно выраженным постантибиотическим действием; у разных представителей группы оно варьирует от 5 до 11 ч.

Показания к применению фторхинолонов. Препараты этой группы рекомендуют в качестве средств 1-го ряда при многих инфекциях или как альтернативу другим средствам при их малой эффективности. При этом главным аргументом в пользу фторхинолонов считают полирезистентность возбудителей к разным антибиотикам широкого спектра действия. Наиболее оправданными считаются следующие показания:

- инфекции мочевыводящих путей, простатит, гонорея;
- инфекции желчевыводящих путей;
- кишечные инфекции — вспышки сальмонеллеза, брюшной тиф, шигеллез, холера, кампилобактериоз;
- внутрибольничные и внебольничные пневмонии, обострения хронического бронхита; синусит, отит;
- тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, костей, суставов;
- бактериальные инфекции глаз (конъюнктивит и др.);
- эмпирическая химиотерапия сепсиса, менингита, перитонита, остеомиелита в отделениях реанимации и интенсивной терапии; при наличии анаэробной микрофлоры назначают хинолоны IV поколения и дополнительно метронидазол или клиндамицин; при выявлении синегнойной палочки — дополнительно аминогликозиды II–III поколения;
- сибирская язва, чума, туляремия (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин);
- хламидиоз, микоплазменные инфекции (хинолоны III–IV поколения);
- туберкулез (офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин в составе комбинированной терапии);
- профилактика и лечение послеоперационных инфекций у больных с нейтропенией, онкологическими заболеваниями, иммунодефицитами.

Побочные эффекты и осложнения. Фторхинолоны обычно удовлетворительно переносятся, и осложнения редки. Чаще всего наблюдаются: тошнота, потеря аппетита, диарея, металлический вкус во рту, рвота; умеренные аллергические реакции в виде кожных сыпей, зуда, слезотечения, насморка; фотосенсибилизация; возможны осложнения со стороны ЦНС (головокружение, бессонница, головная боль, изменения настроения). Редко при продолжительном приеме — преходящая анемия, тромбоцитопения, нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (боли в суставах, разрыв сухожилий и др.), сердца (удлинение интервала Q–T).

Фторхинолоны не следует назначать детям до 18 лет (только по обоснованным жизненным показаниям), беременным, кормящим матерям.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

Первые соединения этого ряда были предложены еще в 1944 г. в качестве антисептиков. В этом плане сейчас используется лишь нитрофуран (фурацилин) в виде разных лекарственных форм на его основе. В высоких разведениях (порядка 1 : 100 000) нитрофураны оказывают бактериостатическое, а в меньших (1 : 5000–1 : 20 000) — бактерицидное действие.

К производным нитрофурана относятся: *нитрофурантоин* (фурадонин), *фуразидин* (фурагин), *нифурател* (макмирор), *фуразолидон*, *нифуроксазид* (экофурил) и *нитрофура́л* (фурацилин).

Нитрофураны активны в отношении многих грамотрицательных (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы) и грамположительных (стрептококки, стафилококки, кроме MRSA) бактерий, некоторых простейших (трихомонады, лямблии). Синегнойная палочка, большинство видов протей и анаэробов устойчивы к нитрофуранам. Механизм антимикробного действия нитрофуранов недостаточно изучен. Предполагают, что нитрогруппа этих соединений восстанавливается в микробной клетке под влиянием бактериальных флавопротеинов, при этом образуются высокоактивные вещества, которые взаимодействуют с ДНК и подавляют синтез РНК и белков у бактерий, нарушают также проницаемость цитоплазматической мембраны, что приводит к гибели микроорганизмов. В зависимости от концентрации нитрофураны оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Устойчивость микробов развивается медленно, распространяется на всю группу и не носит перекрестного характера с сульфаниламидами и антибиотиками.

При системном назначении нитрофуранов реализовать их антимикробные свойства в полной мере не удается из-за плохой фармакокинетики: назначенные внутрь препараты после всасывания (кроме нифуроксазида) быстро покидают организм с мочой ($T_{1/2}$ около 1 ч) и не создают в тканях необходимых концентраций, увеличение же доз приводит к интоксикации. Фуразолидон и нифурател метаболизируются в печени, частично экскретируются в активном виде с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника.

Нитрофурантоин и *фуразидин* относятся к числу широко назначаемых уроантисептиков. После приема внутрь (нитрофурантоин по 0,1 4 раза в сутки, фуразидин по 0,15—0,3 3 раза в сутки курсом 5—7 дней) препараты быстро всасываются и быстро выводятся почками в неизменном виде и лишь частично в виде метаболитов. При приеме средних доз в моче создается бактерицидная концентрация порядка 200 мкг/мл. В этой концентрации препараты активны против большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Окрашивают мочу в темно-желтый или коричневатый цвет. Назначают нитрофурантоин и фуразидин при инфекциях как верхних (пиелонефриты), так и нижних (циститы, уретриты) отделов мочевыводящих путей, в том числе при рецидивирующей бактериурии. С профилактической целью (цистоскопии, катетеризация) их принимают в течение суток, а для предупреждения рецидивов инфекции при ее хроническом течении возможен длительный прием в малых дозах (по 1 таблетке 1 раз в день). Принимают во время или после еды, запивая достаточным количеством воды (100—200 мл). Противомикробное действие нитрофурантоина и фуразидина возрастает при кислой реакции мочи (рН ниже 5,5), поэтому для надежности лечебного эффекта мочу необходимо подкислять назначением ацидотических препаратов (метионин, хлорид аммония и др.). Препараты противопоказаны больным с почечной недостаточностью.

Фуразолидон, *нифурател* и особенно *нифуроксазид* создают высокую концентрацию в просвете кишечника, что позволяет применять их при кишечных инфекциях (энтериты и энтероколиты, вызванные пищевой токсикоинфекцией, шигеллами, в том числе при бациллоносительстве). Фуразолидон и нифурател — при лямблиозе и трихомониазе (по активности уступают производным нитроимидазола). Назначают во время еды фуразолидон по 0,1 каждые 6 ч, нифурател

по 0,2–0,4 каждые 8–12 ч, нифуроксазид по 0,2 каждые 6 ч. Курс лечения 3–6 (не более 10) дней.

Нитрофурал (*фурацилин*) — хорошо известный в быту антисептик для местного (наружного) применения, одно из неперенных средств «домашней аптечки». Выпускается в таблетках для приготовления водного 0,02 % раствора (1 : 4200 — предел растворимости в горячей воде), а также в виде 0,066 % (1 : 1500) спиртового раствора, аэрозоля (*лифузоль*), готовой мази (*фастин*) и высыхающего раствора для смазываний (*фурапласт*). Нитрофура обладает широким спектром антимикробного действия. Слабо активен или неактивен в отношении синегнойной палочки, протей, энтерококков, анаэробов. При инфицировании грамположительными бактериями требуются более высокие концентрации препарата.

Показания к применению. Применяют широко в виде полосканий, промываний ран, ожогов, пролежней, незаживающих язв и т. п. В ушных (спиртовой раствор) и глазных каплях — по назначению врача.

Побочные эффекты. Принимаемые внутрь нитрофураны могут вызвать потерю аппетита, тошноту, рвоту, боль в эпигастральной области. Изредка отмечается гиперчувствительность в форме типичных аллергических проявлений: различные кожные сыпи, лихорадка, бронхоспазм, анафилактические реакции. У предрасположенных лиц (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) могут вызывать гемолиз, невриты, у детей — метгемоглобинемию. Аллергические реакции возможны и при местном применении.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОИМИДАЗОЛА

Первый препарат этой группы, до сих пор полностью сохранивший свое значение, — *метронидазол* — был разработан для лечения протозойных инфекций и введен в клиническую практику в 1960 г. Он оказался весьма активным в отношении возбудителей протозойных инфекций — трихомонад, амев, лямблий и ряда других. Однако действительная ценность метронидазола выявилась позднее, когда было установлено сильное бактерицидное действие на анаэробную микрофлору, как грамположительную, так и грамотрицательную, — на бактероиды, фузобактерии, анаэробные кокки, клостридии и другие, а также на грамотрицательную палочку — хеликобактер пилори (*H. pylori*). Спектр действия обусловлен существованием у перечисленных бактерий и простейших особого небелкового фермента — переносчика электронов (ферридоксинавый комплекс), способного восстанавливать нитрогруппу метронидазола. После такого восстановления (фактически превращения «пролекарства» в активно действующее вещество) метронидазол приобретает способность необратимо связываться с ДНК и другими макромолекулами бактериальной клетки (белки, фосфолипиды мембран и т. п.) и оказывать бактерицидное действие.

В клетках других аэробных микроорганизмов и факультативных (необязательных) анаэробов, как и в клетках животных и человека, такой восстанавливающей системы нет, а ее роль в транспорте электронов выполняют флавопротеины, с которыми метронидазол не взаимодействует. Этим объясняется высокая избирательность эффектов нитроимидазолов.

Метронидазол (*клинон*, *трихопол*, *флагил*), *тинидазол* (*фазижин*), *орнидазол* (*тиберал*) и ряд других препаратов, не получивших большого распространения, входят в группу нитроимидазолов. Все они обладают одинаковым механизмом и спектром действия, имеют сходные показания к применению и побочные эффек-

ты; несколько различаются лишь фармакокинетикой. Наиболее детально изучена фармакокинетика метронидазола. Препарат практически полностью всасывается после приема внутрь, пик концентрации в крови наступает через 1–3 ч. $T_{1/2}$ составляет 7–11 ч. Хорошо проникает через ГЭБ и определяется во всех жидкостях и тканях. До 10–20 % принятой дозы выделяется с мочой и 6–15 % — с калом, остальное подвергается инаktivации в печени. Назначают метронидазол внутрь каждые 8 ч (тинидазол — 1 раз в сутки) по 250–500 мг в таблетках; при тяжелых инфекциях показаны капельные внутривенные вливания раствора по 500 мг 3–4 раза в сутки. Вливания осуществляют за 30–60 мин после разведения препарата. Кроме того, метронидазол выпускается в вагинальных свечах и таблетках, в форме геля для наружного и местного применения.

Показания к применению. Метронидазол и другие препараты этой группы показаны для лечения и профилактики:

1) *анаэробных инфекций*:

— ЦНС (менингиты, абсцессы мозга), дыхательных путей (синусит, аспирационная пневмония, плеврит, абсцесс легкого), костей и суставов, сепсиса. При полимикробных инфекциях с участием анаэробов нитроимидазола обязательно сочетают с рациональной антибиотикотерапией;

— органов брюшной полости и малого таза (перитонит, осложнения после операций на толстом кишечнике, гинекологических операций). При всех этих инфекциях, которые обычно имеют полимикробную этиологию, большая часть принадлежит анаэробам (суммарное количество анаэробов в содержимом разных отделов толстого кишечника, например, превышает массу других микробов в 1000–10 000 раз). При плановых и неотложных операциях на этих органах метронидазол применяют в сочетании с антибиотиками с профилактической целью; предпочтение отдают внутривенному вливанию, которое начинают за 30–60 мин до наиболее опасного в смысле инвазии микробами этапа операции;

— кожных покровов (пролежни, трофические язвы, труднозаживающие раны и ожоги, угри и др.), полости рта и околозубных тканей — одним из самых частых и устойчивых к лечению этиологических факторов являются анаэробы (анаэробы заселяют поверхность здоровой кожи и слизистые оболочки полости рта в 10 раз обильнее, чем другие сапрофитные микроорганизмы);

— ЖКТ: псевдомембранозный колит (антибиотикоассоциированная диарея), возникающий как осложнение при лечении антибиотиками широкого спектра и синтетическими противомикробными средствами, вызванный полирезистентной анаэробной бактерией клостридией диффициле (*C. difficile*);

2) *протозойных инфекций*:

— амебиаза с поражением кишечной стенки, печени (абсцессы), внекишечной локализации — нитроимидазола подавляют активные формы паразита, но не действуют на цисты, в связи с чем они должны обязательно сочетаться с антипротозойными препаратами, убивающими цисты;

— трихомонадного вагинита и уретрита — метронидазол назначают внутрь, а женщинам — в форме вагинальных свечей, таблеток, геля (обычно раз в сутки на ночь);

— лямблиоза — метронидазол относят к числу наиболее эффективных препаратов, поэтому лечение обычно проводят коротким курсом в 5 дней и относительно небольшими дозами (250 мг взрослому 3 раза в день);

3) *язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки* с целью уничтожения (эрадикации) одного из факторов патогенеза — кислотоустойчивых бактерий *Helicobacter pylori* (в составе комплексной терапии).

Курс лечения метронидазолом и его аналогами не должен превышать 10–14 дней для взрослых и 5 дней для детей. Лишь при тяжелых инфекциях с доказанной анаэробной микрофлорой курсы могут быть продлены.

Побочные эффекты метронидазола и других препаратов группы немногочисленны и при правильном дозировании возникают редко. Возможны (до 5 % случаев) преходящие диспепсические эффекты: тошнота, редко рвота, потеря аппетита, металлический вкус во рту, неприятные ощущения в эпигастрии. Они обычно проходят через 1–3 дня и не требуют прекращения приема. Могут наблюдаться побочные реакции ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения координации (не рекомендуют управление транспортными средствами), угнетение настроения, парестезии, миалгии. Эти реакции быстро проходят после прекращения курса и не требуют специального лечения. Аллергические реакции на нитроимидазолы возникают весьма редко: сыпи, лихорадка, лейкопения.

Нитроимидазолы могут вызывать фотосенсибилизацию — повышение чувствительности к ультрафиолетовому облучению (УФО). Кроме того, они обладают (кроме орнидазола) дисульфирамоподобным действием (см. *Этанол*). В связи с последним необходим полный отказ от алкоголя во время проведения курса и в последующие 5–7 дней.

Противопоказания к применению нитроимидазолов. Препараты нельзя назначать беременным в I триместре; в последующие триместры — только по жизненным показаниям. На время приема и в последующие 3–5 дней прекращают кормление грудью. Препараты противопоказаны при аллергических реакциях на них; это противопоказание считают относительным при тяжелых, угрожающих жизни анаэробных инфекциях, не поддающихся иной терапии. Вопросы взаимодействия нитроимидазолов с другими лекарствами отражены в инструкциях и должны учитываться.

ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСИХИНОЛИНА

В недалеком прошлом эта группа противомикробных средств включала довольно много представителей. Сейчас большинство препаратов выведено из широкого применения из-за высокой токсичности и появления более активных и значительно менее опасных лекарств.

Нитроксолин (5-НОК) — производное 8-оксихинолина — реально используется на практике. Преобладающими возбудителями в спектре препарата являются грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, клебсиеллы, протей, дизентерийная палочка, энтеробактер и др.). Препарат активен в отношении трихомонад, некоторых патогенных грибов (дрожжевых, плесневых и др.).

Именно на грамотрицательную флору нитроксолин действует значительно сильнее; для лечения инфекций, вызванных грамположительными микробами (стафилококком и др.), необходимо создание более высоких концентраций, часто выходящих за границы терапевтических доз.

Нитроксолин селективно ингибирует синтез бактериальной ДНК за счет образования комплексов с ионами металлов, необходимых для активации фермента ДНК-полимеразы. Оказывает бактерицидное действие. При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. В ткани практически не проникает. Выводится почками в неизмененном виде. Создает высокую концентрацию только в моче.

Показания к применению включают неосложненные инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит) и профилактику инфекций при различных вмешательствах на почках и мочевыводящих путях (операции, катетеризация, цистоскопия). Назначают по 0,1–0,2 каждые 6 ч до еды.

Побочные эффекты. Может вызывать тошноту, рвоту, нарушение функции печени, головную боль, полиневриты, тахикардию, аллергические реакции и др.

В настоящее время в связи с распространением устойчивых штаммов возбудителей и появлением более эффективных противомикробных препаратов нитроксилинов утрачивает практическое значение.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Линезолид (зивокс) — основной представитель нового класса синтетических противомикробных средств, производное оксазолидинона. Механизм действия связан с нарушением синтеза белка у бактерий на ранних этапах (необратимо взаимодействует с малой и большой субъединицами рибосом). Оказывает преимущественно бактериостатическое действие на грамположительные аэробные и анаэробные кокки и палочки, как чувствительные, так и резистентные к другим противомикробным средствам: стафилококки (в том числе MRSA, MRSE), пневмококки, стрептококки, энтерококки, листерии, пептострептококки, клостридии и др. Активен в отношении некоторых грамотрицательных анаэробов (фузобактерии) и микобактерий туберкулеза. Резистентность к линезолиду развивается крайне редко. При приеме внутрь хорошо всасывается, биодоступность составляет около 100 %. Метаболизируется в печени, выводится с мочой в неактивном виде. $T_{1/2}$ около 5 ч.

Показания к применению. Применяется в качестве резервного препарата при инфекциях, вызванных полирезистентными грамположительными бактериями, главным образом стафилококками (пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, брюшной полости, мочевыводящих путей, эндокардит, сепсис и др.), а также при энтерококковых инфекциях. Назначается внутрь или внутривенно медленно (при тяжелом течении инфекции) по 0,6–2 раза в сутки. Переносится хорошо, иногда отмечают тошноту, рвоту, боль в животе, головную боль, небольшие изменения со стороны крови (анемия, тромбоцитопения), повышение активности ферментов печени.

Противотуберкулезные средства

Химиотерапевтические вещества, подавляющие жизнедеятельность и рост кислотоустойчивых микобактерий — возбудителей туберкулеза.

До 1940-х гг. человечество не знало действительно эффективных противотуберкулезных средств, и диагноз «туберкулез» обычно означал для больного приговор. В 1944 г. из культуральной жидкости лучистого гриба был выделен стрептомицин, спустя два года открыта противотуберкулезная активность параминосалициловой кислоты (ПАСК), а в 1952 г. — производных гидразида изоникотиновой кислоты. В 1970-е гг. стали использоваться рифампицин и этамбутол. Были разработаны эффективные схемы лечения туберкулеза, что позволило сделать прогноз о скором искоренении этого заболевания в отдельных регионах и даже на земном шаре. Однако этот прогноз не оправдался, и в последнее время наблюдается рост числа заболевших во многих развитых и особенно развивающихся странах. По данным ВОЗ, сейчас в мире насчитывается более 20 млн больных активной формой туберкулеза; в год они инфицируют от 50 до 100 млн человек (главным образом детей). Ежегодно умирают 3 млн больных, из них более 80 % — в развивающихся странах. Эти цифры очень приблизительны и, возможно, устарели, так как в мире (в том числе в РФ) отмечают рост заболеваемости, причем

часто вызываемой бациллами с прочно выработанной полирезистентностью ко всем наиболее эффективным препаратам.

Арсенал противотуберкулезных средств включает синтетические вещества и антибиотики. Они различаются по силе действия на микобактерии и переносимости. Последнее особенно важно, поскольку лечение туберкулеза является длительным.

Классификация современных противотуберкулезных средств и тактика их применения построены на основе рекомендаций Международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких и Центрального НИИ туберкулеза РАМН. Согласно этим рекомендациям, выделяют несколько групп препаратов.

А. Наиболее эффективные — это синтетические препараты — гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) *изониазид* и его производные (*фтивазид*, *метазид*, *феназид*) и антибиотики группы ансамицинов — рифампицин, рифабутин, рифапентин.

Б. Препараты умеренной эффективности — синтетические препараты *пиразинамид*, *этамбутол*, *этионамид*, *протионамид*; фторхинолоны (*офлоксацин*, *ломефлоксацин*, *левофлоксацин*, *моксифлоксацин*); антибиотики — *стрептомицин*, *канамицин*, *амикацин*, *капреомицин*, *циclosерин*.

В. Менее эффективные — синтетический препарат *аминосалициловая кислота* (*парааминосалициловая кислота*, *ПАСК*).

В зависимости от силы и надежности действия на разные популяции микобактерий и переносимости больными (особенно важно, поскольку лечение является длительным) все реально применяемые сегодня противотуберкулезные средства принято делить на две группы (табл. 10).

Препараты I ряда (основные) — препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного чувствительными к ним микобактериями. Препараты II ряда, или резервные, предназначены для лечения туберкулеза с резистентностью микобактерий к препаратам I ряда или их непереносимостью. Резервные препараты уступают по эффективности основным и хуже переносятся при длительном применении (побочные эффекты развиваются чаще).

Таблица 10

Клиническая классификация противотуберкулезных средств

Препараты I ряда (основные)	Препараты II ряда (резервные)	
Изониазид Рифампицин Рифабутин Пиразинамид Этамбутол Стрептомицин	Этионамид Протионамид Циклосерин Теризидон Капреомицин Канамицин Амикацин Аминсалициловая кислота	Офлоксацин Ломефлоксацин Левофлоксацин Моксифлоксацин

Противотуберкулезные средства неодинаково действуют на разные популяции микобактерий. Выделяют три популяции микобактерий.

Микобактерии первой популяции локализуются вне клеток, отличаются интенсивным обменом веществ в условиях хорошего обеспечения кислородом, высоким темпом роста в кислой среде. Именно они преобладают в острой фазе процес-

са и, в той или иной мере, подавляются всеми препаратами, но наиболее надежное бактерицидное действие на них оказывают препараты групп изониазида и рифампицина. Именно они составляют основу лечения активных форм туберкулеза независимо от локализации процесса (легкие, кости, почки, кишечник, оболочки мозга). Несмотря на относительно большую подверженность микобактерий этой популяции химиотерапевтическому воздействию, именно среди них чаще всего обнаруживаются резистентные и полирезистентные штаммы. Поэтому лечение сразу начинают приемом комбинации из 3–5 препаратов первого ряда, а при высокой степени полирезистентности микобактерий присоединяют (или частично замещают компоненты) препараты резервные. На популяцию внеклеточных полирезистентных микобактерий оказывают наибольший бактерицидный эффект фторхинолоны и некоторые макролиды последних поколений. Еще одним достоинством комбинации изониазида и рифампицина (или рифабутина) является их способность существенно замедлять развитие устойчивости микобактерий к разным противотуберкулезным препаратам.

Микобактерии второй популяции локализуются внутри клеток макроорганизма (преимущественно макрофагов), характеризуются низким уровнем обмена веществ и медленно размножаются в кислой среде. Они более типичны для хронических форм туберкулеза. На эти микобактерии действуют пиразинамид, изониазид, рифампицин, фторхинолоны. Стрептомицин и другие аминогликозиды (канамицин, амикацин), капреомицин, циклосерин внутрь клеток не проникают и на внутриклеточную популяцию микобактерий существенного действия не оказывают.

Микобактерии третьей популяции также растут медленно; они типичны для казеозных очагов (каверны с распадом ткани). На них действуют только пиразинамид и рифампицин. Микобактерии последних двух популяций могут приостанавливать свой обмен веществ, деление и переходить в латентную («спящую») стадию. При ухудшении условий жизни больного, снижении иммунитета, возникновении сопутствующих инфекций и других заболеваний микобактерии из латентной стадии (в ней они могут пребывать многие месяцы и даже годы, оставаясь «миной замедленного действия») вновь активизируются и дают начало рецидиву, казалось бы, излеченного туберкулеза. Относительно надежное действие на «дремлющие», персистирующие микобактерии (стерилизующий эффект) оказывают только рифампицин, рифабутин и пиразинамид.

ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО РЯДА (ОСНОВНЫЕ)

Изониазид — гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК). Препарат является наиболее эффективным противотуберкулезным средством, его производные — *фтивазид*, *метаизид*, *феназид* — применяются реже. Он подавляет рост микобактерий первых двух популяций; его концентрация в микобактериях в 50 раз выше, чем в окружающей их среде. Обязательным условием бактерицидного действия препарата является аэробизм. Изониазид является пролекарством. Превращается в активный метаболит ферментами микобактерий и ингибирует синтез миколовых кислот, обеспечивающих кислотоустойчивость стенки этих бактерий, нарушает синтез нуклеиновых кислот. Оказывает бактерицидное действие на размножающиеся микобактерии и бактериостатическое — на находящиеся в стадии покоя.

Изониазид хорошо проникает в плевральную, асцитическую жидкости и в ликвор. Он хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность 80–90 %. Скорость

инактивации препарата (главным образом ацелирования) различна у разных больных. Различают «быстрых» инактиваторов, у которых $T_{1/2}$ изониазида около 1 ч, и «медленных» инактиваторов с $T_{1/2}$ более 3 ч. У больных второй категории повышен риск возникновения побочных реакций. В связи с высокой активностью изониазида повышение доз вещества больным первой группы, как правило, не требуется. Препарат назначается внутрь по схеме: ежедневно или 3 раза в неделю. В последнем случае его дозу увеличивают. Иногда вводят 10 % раствор внутримышечно 0,2–0,3 мг/кг в сутки или внутривенно 10 мг/кг.

При лечении изониазидом могут возникать периферические полиневриты, неврит зрительного нерва, головные боли, головокружения, судороги, нарушения чувствительности, тошнота, рвота, боли в области сердца, повышение АД, нарушения функций печени (чаще у «медленных» инактиваторов), аллергические реакции. Периферические невриты связаны со способностью препарата связывать пиридоксаль и вызывать дефицит витамина B_6 . Для профилактики этого осложнения одновременно с изониазидом назначают пиридоксин в дозе 10 мг, при появлении осложнений доза увеличивается до 50–100 мг/сут, но не выше, так как при дальнейшем ее увеличении снижается противобактериальная активность вещества. Риск развития тяжелых нарушений функции печени зависит от возраста больного, они чаще возникают у пожилых людей, обычно через 6–8 нед. после начала лечения. К назначению изониазида имеется много противопоказаний: индивидуальная непереносимость, эпилепсия, заболевания печени, ишемическая болезнь сердца, гипертония II–III степени, бронхиальная астма, хроническая почечная недостаточность и др.

Несмотря на все эти сложности, изониазид относится к числу самых применяемых (в комбинациях) препаратов при лечении туберкулеза. Без сочетания с другими средствами его назначают для первичной и вторичной химиопрофилактики у инфицированных и контактивных по туберкулезу лиц (5–10 мг/кг/сут).

Лечение изониазидом и другими производными ГИНК требует постоянного врачебного контроля.

Рифампицин подавляет многие бактерии, в том числе возбудителей туберкулеза (механизм и характеристику действия — см. *Ансамидины*). Оказывает бактерицидное действие на все три популяции микобактерий. Бактерицидный эффект проявляется очень быстро — в пределах 30–80 мин (для изониазида этот показатель составляет 2–6 ч). Естественная устойчивость микобактерий к антибиотику встречается редко. Рифампицин достаточно хорошо переносится. Выраженные побочные реакции встречаются менее чем у 4 % больных. Чаще наблюдаются сыпи, лекарственная лихорадка, тошнота и рвота. Наиболее серьезная проблема — нарушение функций печени и желтуха. Гепатиты очень редко возникают при нормальной функции печени, чаще они встречаются у пациентов с предшествующими расстройствами ее функции, алкоголиков и пожилых больных. Для снижения риска осложнений со стороны печени при назначении препаратов I ряда 2 раза в неделю (прерывистый метод) доза рифампицина не увеличивается.

Рифабутин и *рифапентин* также относятся к препаратам I ряда. Они более активны, чем рифампицин, в отношении внутриклеточных и атипичных микобактерий. Микобактерии, устойчивые к рифампицину, частично сохраняют чувствительность к рифабутину (до 20 %) и реже — к рифапентину. Рифабутин в меньшей степени, чем рифампицин, индуцирует микросомальные ферменты печени, лучше переносится. Рифабутин и рифапентин действуют более продолжительно. $T_{1/2}$ рифабутина 35–45 ч, рифапентина — 13 ч (рифампицина — 1–4 ч), могут применяться через день.

Пиразинамид — синтетический препарат, который оказывает бактерицидное действие только на одну популяцию — медленно размножающихся в кислой среде очагов воспаления, особенно внутри клеток (макрофагов), «персистирующих» микобактерий.

Пиразинамид хорошо проникает в инкапсулированные очаги и накапливается в кислой среде казеозных масс, в связи с чем его назначают при казеозно-пневмоническом процессе. Механизм действия препарата не установлен.

При назначении пиразинамида могут возникать тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции, артралгии, обострения подагры в связи с задержкой уратов и нарушения функций печени.

Этамбутол — синтетический препарат, оказывает бактериостатическое действие, подавляет вне- и внутриклеточные быстро размножающиеся популяции микобактерий, причем концентрация препарата в макрофагах и моноцитах в 7 раз превышает содержание его в крови. Этамбутол нарушает синтез компонентов клеточной стенки и синтез РНК у микобактерий. Резистентность к нему развивается медленно. Есть указание об усилении этамбутолом бактерицидного эффекта изониазида и способности предупреждать возникновение к нему резистентности микобактерий.

Этамбутол хорошо переносится, побочные реакции возникают у 2 % больных и даже реже. Наблюдаются расстройства зрения (сужение полей зрения, нарушение цветоощущения), сыпи. Нарушения цветоощущения носят дозозависимый характер и в большинстве случаев после прекращения приема этамбутола проходят.

Стрептомицин — антибиотик группы аминогликозидов I поколения, оказывает бактерицидное действие только на быстро размножающиеся популяции микобактерий, локализующиеся вне клеток. Механизм и характеристики действия — см. *Аминогликозиды*. Подобно другим ведущим противотуберкулезным средствам, назначается как ежедневно по 1,0 внутримышечно, так и 2—3 раза в неделю по 1,5, больным старше 60 лет для уменьшения риска развития побочных эффектов суточную дозу уменьшают до 0,75. При применении антибиотика наиболее типично возникновение нарушений слуха и вестибулярного аппарата. Противопоказан при беременности (частая глухота у ребенка). Встречаются также сыпи, лихорадка. Возможен нефротоксический эффект. Длительность применения стрептомицина при туберкулезе не более 2 мес.

ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО РЯДА (РЕЗЕРВНЫЕ)

К препаратам II ряда относят *этионамид*, *протионамид*, *аминосалициловую кислоту*; антибиотики — *цикloserин*, *теризидон*, *капреомицин*, *канамицин* и *амикацин*. Они используются только в качестве резервных средств при наличии устойчивых микобактерий к препаратам I ряда или непереносимости последних.

Этионамид и протионамид — производные изоникотиновой кислоты, близкие по структуре и действию. Обладают бактериостатическим действием на микобактерии, подавляют как внеклеточные, так и внутриклеточные быстро и медленно размножающиеся популяции. Механизм действия, вероятно, имеет сходство с изониазидом. Усиливают фагоцитоз в очаге воспаления, что способствует рассасыванию последнего. Тормозят развитие резистентности микобактерий к другим противотуберкулезным средствам и усиливают их действие.

В процессе лечения бактериостатическая активность препаратов снижается. Назначение этионамида может сопровождаться тошнотой, рвотой, поносом, нарушениями функции печени, кожными сыпями, в редких случаях — психиче-

скими нарушениями. Почти у 50 % больных при приеме препарата в дозе свыше 500 мг возникают серьезные расстройства ЖКТ, которые требуют отмены его. Поэтому этионамид рекомендуют назначать в начальной суточной дозе 0,25, через 5 дней дозу увеличивают до 0,5, еще через 5 дней — до 0,75–1,0. Протионамид лучше переносится. Для снижения риска побочных реакций рекомендуется начинать лечение с дозы 0,25 через день. Максимальная доза в сутки — 1,0. Возможны тошнота, рвота, диарея, нарушения функций печени.

Циклосерин — антибиотик широкого спектра действия, но наиболее активен в отношении туберкулезной палочки. Оказывает в зависимости от концентрации бактериостатическое или бактерицидное действие на быстро и медленно размножающиеся бактерии как вне, так и внутри клеток. Нарушает синтез микробной стенки микобактерий и повышает проницаемость цитоплазматической мембраны. Устойчивость к циклосерину встречается редко. Побочные реакции часты и связаны с неблагоприятным влиянием антибиотика на центральную и периферическую нервную систему. Могут возникать головные боли, головокружения, беспокойство, парестезии и такие серьезные явления, как нарушения психики, судороги и периферические невриты. Препарат подавляет активность витамина В₆ (пиридоксина). Циклосерин назначается как препарат II ряда ежедневно внутрь по 12,5 мг/кг 2–3 раза в сутки. Следует отметить, что через 2 нед. после отмены антибиотика, как правило, побочные реакции исчезают.

Теризидон содержит в своей структуре две молекулы циклосерина, имеет такую же эффективность, но лучше переносится. Применяется внутрь в капсулах, суточная доза — 0,6–0,9. Может использоваться вместо циклосерина.

Капреомицин (капастан) — антибиотик пептидной структуры, оказывает выраженное бактериостатическое действие на микобактерии, находящиеся вне клеток, и бактерицидное — на локализованные внутри клеток. Подавляет синтез белка в микробной клетке. Является важным препаратом II ряда для лечения туберкулеза, вызванного множественно резистентными микобактериями. Применяется в комбинациях с другими резервными средствами. Вводят внутримышечно или внутривенно 15–20 мг/кг 1 раз в сутки, 2–3 мес. Инъекции болезненны. Препарат токсичен — может оказывать нефротоксическое, ототоксическое, гепатотоксическое действие, вызывает головокружение, нервно-мышечную блокаду, аллергические реакции и т. д.

Канамидин, амикацин — резервные средства, антибиотики группы аминогликозидов. Включаются в схему лечения туберкулеза с учетом чувствительности к ним микобактерий. Обычно канамидин и амикацин сохраняют эффективность при резистентности к стрептомицину. К амикацину остаются чувствительными некоторые штаммы микобактерий, устойчивые к канамидину и капреомицину. Амикацин следует применять в комбинации с 2–3 препаратами, к которым подтверждена чувствительность штамма. Вводят внутримышечно или внутривенно в дозе 15–20 мг/кг в сутки. Побочные эффекты развиваются часто (см. *Аминогликозиды*).

Аминосалициловая кислота действует бактериостатически на внеклеточные быстро размножающиеся микобактерии. В основе механизма действия лежит конкурентный антагонизм с ПАБК, являющейся фактором роста для микобактерий (см. *Сульфаниламиды*). Назначается внутрь, плохо переносится пациентами. Обладает низкой собственной противотуберкулезной активностью, однако в комбинации с другими препаратами повышает их активность и замедляет развитие к ним устойчивости микобактерий. В свое время ПАСК относилась к препаратам

I ряда. В настоящее время является средством II ряда, применяется в комбинированной терапии редко, ее вытеснили более эффективные препараты — рифампицин, этамбутол и другие.

Фторхинолоны — *офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин* (см. *Хинолоны*), обладают сильным, превосходящим все другие средства II ряда, бактерицидным действием на микобактерии. Фторхинолоны оказываются активными при туберкулезе, вызванном полирезистентными штаммами микобактерий. К сожалению, к ним самим быстро по ходу терапии развивается устойчивость. Моксифлоксацин обладает наибольшей активностью и сохраняет эффективность при устойчивости к офлоксацину и другим фторхинолонам. Препараты назначают короткими циклами — порядка двух недель (ежедневно по схемам). Смысл такого кратковременного лечения хронической инфекции состоит в том, что благодаря сильному бактерицидному эффекту они смогут быстро уничтожить микобактерии, полирезистентные к традиционным противотуберкулезным препаратам, и восстановить эффективность последних. Спустя какое-то время (бактериологический контроль) цикл лечения фторхинолонами можно повторить.

Повсеместное наступление полирезистентных штаммов микобактерий и снижение показателей успешности лечения туберкулеза традиционными основными и резервными препаратами привело к активному поиску новых средств для борьбы с этой инфекцией. В качестве противотуберкулезных средств III ряда рассматриваются такие препараты, как *линезолид* (наиболее перспективный), *амоксиклав* (*амоксциллин + клавулановая кислота*), *кларитромицин*, *тиенам* (*имипенем + циластатин*), меропенем. Они могут быть включены в индивидуальный режим химиотерапии больного туберкулезом в исключительных случаях по жизненным показаниям при широкой лекарственной устойчивости возбудителя.

ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ

Диагностика, индивидуальная программа лечения (выбор препаратов, схема, длительность приема, при необходимости — замена того или иного средства или схемы в целом) осуществляются специалистом — врачом-фтизиатром. Терапия может проводиться в стационаре (острые, тяжелые и открытые формы болезни, опасные заражением окружающих) или вестись амбулаторно. В последнем случае химиотерапевтические назначения и контроль за результатами лечения (бактериологический, рентгеновский, томографический) осуществляют специалисты тубдиспансера, включая фельдшеров и патронажных сестер. Они должны быть хорошо знакомы со свойствами противотуберкулезных препаратов, побочными реакциями и возможными осложнениями, текущими методическими указаниями региональных органов здравоохранения.

Проблемой является *распространение устойчивых мутантов микобактерий*, в том числе полирезистентных к базовым противотуберкулезным средствам (изониазиду, рифампицину, этамбутолу). По данным специалистов, устойчивые мутанты обнаруживаются в разных регионах с частотой от 4—9 до 50 % у выделенных из мокроты больных микобактерий.

Значительно труднее поддаются терапии рецидивы болезни у пациентов, ранее лечившихся противотуберкулезными препаратами. Именно у них чаще выделяются резистентные штаммы, и они хуже переносят лекарства. Больные, у которых туберкулез выявлен впервые, как правило, лечатся успешнее и меньшим числом препаратов.

В целом же *основополагающими принципами* являются: длительное лечение (схемы в 3—4, 6—8, 12—14 мес.) и обязательное комбинирование препаратов (3—4—6 препаратов одновременно). Лечение больных туберкулезом является важной социальной, психологической и экономической проблемой, и с ней в общих чертах должен быть ознакомлен каждый медик, независимо от его положения и профиля работы.

Основной курс лечения включает два этапа.

Первый этап — интенсивная терапия — имеет цель быстро ликвидировать острые проявления болезни, бацилловыделение, добиться закрытия полостей распада ткани легкого. Базовой является комбинация препаратов I ряда — *изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола*. В этом периоде большинство возбудителей находится вне клеток, а по мере затихания туберкулезного воспаления интенсивно размножающихся микобактерий сменяют медленно размножающиеся, которые локализируются, главным образом, внутри клеток. Стандартная комбинация препаратов (4—6) позволяет подавить все формы, если отсутствует полирезистентность. Первый этап лечения продолжается обычно 3—4 мес.

Второй этап — продолжение терапии — менее интенсивное лечение, преследует цель закрепить достигнутые результаты, предупредить возникновение рецидивов и добиться стойкого клинического излечения. Обычно в этом периоде больной принимает 3—4 препарата, к которым микобактерия имеет полную чувствительность; курс — 6—8 мес.

В регионах, где преобладают резистентные к изониазиду микобактерии, а также при тяжелом течении болезни интенсивную терапию начинают с назначения комбинации изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, фторхинолона, капреомицина и/или протионамида. Расчет делается не только на взаимное потенцирование химиотерапевтического эффекта, но и на восстановление чувствительности микобактерий к основным препаратам. После этого проводят коррекцию лечения — отменяют препараты с установленной устойчивостью и назначают 3—4 препарата, к которым у микобактерий сохраняется чувствительность. В каждом случае больному назначается индивидуальный режим химиотерапии, основанный на результатах исследования лекарственной чувствительности микобактерий.

Еще одна проблема, с которой в общих чертах должны быть знакомы медицинские работники, — существование разных схем лечения туберкулеза: с ежедневным или прерывистым приемом препаратов. Какого-то универсального решения здесь нет, и в зависимости от рекомендаций региональных органов здравоохранения или МЗ РФ и характера патологии может использоваться тот или иной вариант.

Исследования показали, что для успеха химиотерапии важно не столько непрерывное поддержание в крови постоянного содержания препаратов, сколько ритмическое создание пиковых концентраций, а также то, что микобактерии, подавленные на пике, начинают снова размножаться лишь спустя какое-то время. Важно достичь на пике высокого содержания препаратов, что невозможно из-за побочных реакций при ежедневном приеме.

На всех этапах лечения туберкулеза, особенно у амбулаторных больных, могут использоваться готовые комбинированные противотуберкулезные препараты, выпускаемые фармацевтическими заводами, например *изокомб* (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, пиридоксин), *фтизопирам* (изониазид, пиразинамид), *протуб-2* (изониазид, рифампицин, пиридоксин), *ломекомб* (изониазид, ломефлоксацин, пиразинамид, этамбутол, пиридоксин), *протубутин* (пиразинамид, рифабутин, протионамид, пиридоксин) и другие.

Противогрибковые средства

В настоящее время известно свыше 400 видов грибов, которые могут вызывать у человека грибковые заболевания — микозы. В нашей стране встречаются лишь некоторые актуальные возбудители микозов. Источниками заражения могут быть как внешняя среда (почва, растения и пр.), так и больные люди, домашние животные. Заражение происходит через поврежденную кожу, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути. К тому же на коже человека, в верхних дыхательных путях, в наружных гениталиях, в ЖКТ постоянно сапрофируют потенциальные возбудители ряда микозов, особенно — дрожжевые грибы рода *Candida*. Решающим условием превращения сапрофитной флоры в патогенную является падение сопротивляемости организма при иммунодефицитах (тяжелые заболевания, применение гормонов и цитостатиков, некоторых антибиотиков).

В зависимости от локализации микозы принято делить на две группы.

1. *Поверхностные микозы* — поражения кожи, ногтей, волос, внешних слизистых (полости рта, глотки, глаз, наружных половых органов и др.). Поверхностные микозы более распространены и становятся причиной 4–10 % первичных обращений к дерматологу. Они вызываются дерматомицетами (возбудителями эпидермофитии, трихофитии, микроспории и др.), дрожжевыми грибами (возбудителями кандидозов), плесневыми грибами (возбудителями аспергиллеза и др.). При доступности очагов поражения прямому воздействию его нужно рассматривать как предпочтительное и обязательное. Но только это воздействие может оказаться недостаточным, в таких случаях его дополняют пероральным приемом соответствующих препаратов.

2. *Системные (или глубокие) микозы* проявляются поражением внутренних органов — легких, печени, костно-суставного аппарата, лимфатических узлов, ЖКТ, мозга и его оболочек, — генерализованным процессом по типу сепсиса. Системные микозы встречаются гораздо реже и трудно поддаются терапии. Более половины из них (по некоторым данным, до 75 %) — результат активизации сапрофитных дрожжевых грибов. Гораздо реже системные микозы вызываются более специфичными для них грибами — возбудителями кокцидиоидоза, криптококкоза, споротрихоза, гистоплазмоза, бластоплазмоза и др.

Число противогрибковых средств, эффективных при системных микозах, ограничено, и используются они в расчете на резорбтивное действие перорально или вводятся в вену, но при наличии доступа к очагу инфекции могут назначаться и местно.

Для лечения грибковых заболеваний используют многие синтетические вещества и некоторые антибиотики (табл. 11). Они специально разработаны для лечения микозов, весьма эффективны и дороги. Их назначению должен предшествовать микологический диагноз; он обязателен при системных микозах и весьма желателен при поверхностных. Лишь некоторые поверхностные микозы (эпидермофитии, трихофитии, кандидозы), распространенные очень широко, являются объектом почти повседневной практики медика общего профиля, и их диагностика не встречает особых затруднений, но и в этих случаях консультация миколога (или дерматолога) должна быть правилом.

Таблица 11

Классификация основных противогрибковых препаратов

Группа	Препараты
Азолы (имидазолы и триазолы)	Клотримазол Кетоконазол (низорал, себозол) Бифоназол (микоспор) Миконазол Итраконазол (орунгал) Флуконазол (дифлюкан) Вориконазол
Аллиламины	Тербинафин (ламизил) Нафтифин (экзодерил)
Антибиотики	Нистатин Натамицин (пимафуцин) Амфотерицин В Гризеофульвин
Эхинокандины	Каспофунгин (кансидас) Микафунгин (микамин)
Препараты других групп	Аморолфин (лоцерил) Циклопирокс (батрафен) Хлорнитрофенол (нитрофунгин) Ундециленовая кислота + ундециленат цинка (микосептин)

Главным в механизме действия большинства противогрибковых препаратов является их способность тормозить синтез или взаимодействовать с эргостеролом, который по причудам эволюции является обязательным компонентом клеточных мембран грибов. У человека и животных эту роль выполняют эфиры холестерина, вследствие чего противогрибковые средства обладают весьма высокой избирательностью действия именно на грибы.

Выбор препарата для лечения микоза зависит от природы возбудителя, локализации процесса и фармакокинетики вещества.

При поверхностных микозах с вовлечением придатков кожи (ногтевые ложа, ногтевые пластинки, волосы) имеет важное значение способность препаратов проникать в эти ткани, накапливаться в них и длительно удерживаться, в том числе при пероральном приеме и после того, как прием уже прекращен.

АЗОЛЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА И ТРИАЗОЛА)

Первый препарат этой группы — *кетоконазол* — был введен в практику в 1980-х гг. XX в. Сейчас группа азолов является наиболее представительной. Азолы обладают широким спектром противогрибкового действия, активны в отношении большинства дерматомицетов, грибов рода *Candida*. Триазолы имеют более широкий спектр (особенно вориконазол), к ним чувствительны возбудители системных микозов. Препараты высокоэффективны как при местном, так и при ретробитивном применении, хорошо переносятся. Поэтому азолы вытеснили большинство других противогрибковых препаратов.

Вещества этой группы вызывают нарушение структуры и функции плазматической мембраны грибов вследствие торможения синтеза эргостерола на одной из последних стадий (ингибируют фермент альфа-деметилазу). В результате клеточные мембраны грибов теряют способность удерживать ионы и метаболиты в клетках, проявляют преимущественно фунгицидное действие. МПК для большинства чувствительных штаммов грибов ниже 5–10 мкг/мл хорошо достижима при пероральном и парентеральном введении лекарственных средств и намного превышает при их местном применении. Резистентность грибов развивается медленно или не возникает, что связано, видимо, с блокадой входа препарата к месту синтеза эргостерола и механизмом комплектации мембраны в грибковых клетках. Однако резистентность носит перекрестный характер для препаратов этой группы.

Число азолов, применяемых в практике, велико. Кроме названных в таблице производных имидазола *клотримазола*, *кетоконазола*, *бифоназола*, *миконазола*, производных триазола *флуконазола*, *итраконазола*, *вориконазола*, используют и другие препараты — *изоконазол*, *оксиконазол*, *эконазол*, *бутоконазол*, *позаконазол* и др.

Для системного действия с целью резорбтивного лечения грибковых инфекций разной локализации азолы выпускают в таблетках, капсулах (*кетоконазол*, *итраконазол*, *флуконазол*, *вориконазол*), растворе для внутривенного введения (флуконазол, вориконазол). Для местного применения выпускаются мази, кремы, водные и спиртовые растворы, шампуни, аэрозоли, вагинальные свечи или таблетки (*клотримазол*, *миконазол*, *бифоназол*, *кетоконазол* и др.).

Лечение препаратами азольной группы проводят по схемам под контролем динамики болезни и микологических анализов. При местном применении побочные реакции практически отсутствуют, лишь изредка возникает раздражение и аллергическая сыпь. При системном лечении побочные эффекты разнообразны, отчасти зависят от используемого препарата (приведены в инструкциях), чаще наблюдаются тошнота, боль в животе, понос, головокружение; при внутривенном введении при тяжелых системных микозах (пневмония, менингит, сепсис и др.) могут возникать флебиты, рвота, аритмии, острые аллергические реакции. Азолы ингибируют цитохром Р-450 как в клетках гриба (отчасти с этим связано нарушение синтеза эргостерола), так и в гепатоцитах больного; к тому же они взаимодействуют с другими лекарствами, биотрансформация которых осуществляется с участием цитохрома Р-450. Поэтому при системном применении азолов необходимо контролировать функцию печени. Имидазолы (кетоконазол, редко другие) могут оказывать антиандрогенное действие за счет нарушения выработки тестостерона. Триазолы реже вызывают побочные эффекты. Препараты группы азолов противопоказаны беременным женщинам и кормящим матерям.

Местное лечение азолами довольно продолжительное — обычно 10–14 дней при кожных поражениях (дерматиты и экземы грибковой и грибово-бактериальной природы) и микозах половых органов, 4–6 нед. при упорном течении микоза, поражении ногтей и волосистой части головы. При системном назначении (внутри) и особенно при внутривенном введении по жизненным показаниям (системные микозы) необходимо строго придерживаться требований инструкций и соблюдать особую осторожность при назначении детям.

Важно, что имидазольные производные оказывают также антибактериальное действие на различные виды стафилококка, стрептококка и бактероиды, что способствует излечению микозов, осложненных чувствительной микробной флорой.

АЛЛИЛАМИНЫ

Аллиламины — *тербинафин* (ламизил) и *нафтифин* (экзодерил) — производные N-метилнафталина. Отличаясь по строению от азолов, подавляют, подобно им, синтез эргостерола и формирование клеточных мембран грибов. Аллиламины действуют на ранней стадии синтеза эргостерола, ингибируют фермент сквален-эпоксидазу, в результате чего в грибковой клетке накапливается промежуточный продукт — сквален, что вызывает гибель клетки. Обладают фунгицидным действием и довольно широким спектром. Подавляют рост и вызывают гибель возбудителей дерматомикозов (эпидермофитии, трихофитии, микроспории, фавуса), а также дрожжевых грибов рода *Candida* и некоторых других. На возбудителей системных микозов существенного действия не оказывают.

Тербинафин (ламизил) при приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ, пиковые концентрации в крови наступают через 1–2 ч, $T_{1/2}$ составляет порядка 17 ч. В крови до 99 % препарата связано белками, чем, в основном, объясняется медленная элиминация. В печени подвергается биотрансформации с образованием фармакологически неактивных метаболитов, которые экскретируются почками. Больным с нарушениями функций печени и почек дозы препарата уменьшают. Взрослым назначают в суточной дозе 0,25 г 1 раз в день или в 2 приема, детям — согласно инструкции. При местном применении хорошо (и медленнее — при резорбтивном) проникает в дермальный слой кожи и откладывается в липофильном роговом слое, в ногтевых пластинках (!), в волосяных фолликулах, в саловых железах. В этих тканях, являющихся основным очагом поражения дерматомицетами, достигаются фунгицидные концентрации ламизила. Для местного применения выпускается в виде крема, геля, раствора. Нанесенный на кожу, тербинафин мало (порядка 5 % дозы) резорбируется и практически не оказывает системного действия. При упорном течении или запущенности микоза местное применение (крем наносят дважды в сутки) следует сочетать с пероральным приемом.

Применяется тербинафин для лечения дерматомикозов любой локализации, онихомикоза (поражения ногтей), кандидоза кожи, отрубевидного лишая. Курсы терапии зависят от локализации и тяжести микоза (дольше при поражении ногтей и волосистой части головы) и составляют от 1–2 до 4–6 нед., местная терапия онихомикоза — до нескольких месяцев. Возрастных ограничений для местной терапии нет. Не рекомендуется назначать беременным и кормящим матерям (нет достаточного опыта). Побочные реакции при пероральном лечении редки — диспепсические явления, понос. У чувствительных лиц возможны кожные высыпания, крапивница. При местном применении — покраснения кожи, чувство зуда и жжения.

Нафтифин (экзодерил) применяется для лечения грибковых заболеваний кожи и ногтей, вызванных чувствительными к препарату дерматомицетами, кандидоза кожи, микоза наружного слухового прохода, отрубевидного лишая. Используется только местно в виде 1 % крема или раствора 1 раз в сутки в течение 2–4 нед., при онихомикозе — до 6 мес.

АНТИБИОТИКИ

Антибиотики полиеновой структуры. Препараты этой группы были предложены в 1950 г. Из них амфотерицин В обладает очень широким и надежным противогрибковым действием, но он довольно токсичен. Другие антибиотики группы активны в отношении дрожжевых грибов, эффективность их при микозах

иной этиологии сомнительна. Антибактериальными свойствами эти антибиотики не обладают. Продуцентами являются различные виды актиномицетов. Полиеновые антибиотики — вещества сложного строения, они содержат полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо. Обладают мембраноактивными свойствами — вступают в прочную связь со стеринами (эргостерол) компонентами клеточных мембран грибов, в результате чего в мембранах возникают устойчивые гидрофильные каналы («дыры»), через которые грибковые клетки теряют ионы и низкомолекулярные метаболиты, нарушаются обмен веществ и осмотические свойства цитоплазмы. Полиеновые антибиотики проявляют в основном фунгицидное действие. Избирательность противогрибкового эффекта относительна: препараты (особенно амфотерицин В) способны, хотя и слабее, взаимодействовать с холестерином клеточных мембран макроорганизма, в результате чего возрастает мембранная проницаемость. Полиеновые антибиотики неоднородны и требуют раздельной характеристики.

Амфотерицин В. Одно из самых активных и самых токсичных противогрибковых средств с широким спектром действия. Он подавляет рост большинства возбудителей системных микозов. Устойчивость развивается медленно. МПК для чувствительных грибов составляет от 0,09 до 4 мкг/мл, а концентрация в крови после внутривенного введения — 2–3 мкг/мл, через сутки — 0,3–1 мкг/мл. Следовые количества антибиотика обнаруживаются в течение 15 дней и дольше. Антибиотик практически не всасывается в ЖКТ, слабо проникает в перитонеальную, плевральную жидкости, в ликвор и ткани мозга, в среды глаза, через плацентарный барьер, до 95 % препарата связано в крови с белками. В основном подвергается биотрансформации в печени, при ее заболеваниях кумулируется. Лишь 3 % выводится почками в неизмененном виде. Патология печени и почек служит противопоказанием к назначению.

Амфотерицин В применяют по жизненным показаниям при системных микозах. Вводится капельно внутривенно сильно разведенным 5 % раствором глюкозы в течение 3–6 ч. Вливания производятся через день или 2 раза в неделю в зависимости от тяжести инфекции. Побочные эффекты многочисленны: головная боль, лихорадка, анорексия, тошнота, рвота, гипотония, гипокалиемия (возможны аритмии сердца). Осложнения связаны с нефротоксическим действием, нарушениями функции печени.

Нистатин. Активен практически только в отношении грибов рода *Candida*. Оптимальное воздействие проявляет в кислой среде. Плохо всасывается в ЖКТ и почти целиком выводится с калом в неизмененном виде. Перорально назначается в высоких дозах при лечении поражений ЖКТ дрожжевыми грибами и с профилактической целью при приеме антибиотиков широкого спектра действия (бурное размножение сапрофитных грибов в результате подавления конкурирующей с ними бактериальной флоры). При кандидозных поражениях, доступных для прямого воздействия (кожа, слизистые нижних отделов ЖКТ и мочевыводящих путей, кольпиты, вульвовагиниты и др.), применяют в форме крема, мази, вагинальных и ректальных свечей. Достоинством препарата является хорошая переносимость и отсутствие побочных реакций, если нет аллергии.

Натамицин (пимафуцин) — полиеновый антибиотик, обладающий более широким, чем нистатин, спектром действия. К нему высокочувствительны большинство штаммов патогенных дрожжевых грибов рода *Candida* (устойчивых штаммов не выявлено), менее чувствительны дерматофиты, он активен в отношении трихомонад. Натамицин применяется местно при кандидозе кожи, слизистых оболоч-

чек (2 % крем); в свечах вагинальных при поражении наружных половых органов и влагалища у женщин (кандидозный вульвовагинит, или молочница); при кандидозе кишечника — внутрь в таблетках по 0,14 раза в сутки в течение 1 нед. (из ЖКТ практически не всасывается). При дерматомикозах может быть использован в сочетании с гризеофульвином. Переносимость препарата хорошая, возможно ощущение жжения при местном применении, тошнота и рвота при приеме внутрь.

Гризеофульвин. Является антибиотиком, но **не относится к полиенам**. Продуцируется одним из видов плесневых грибов рода *Penicillium*. Относится к противогрибковым препаратам узкого спектра действия. Высокоэффективен в отношении возбудителей дерматомикозов (трихофии, эпидермофитии, микроспории). Не действует на дрожжевые грибы и возбудителей системных микозов. Механизм действия основан на торможении синтеза ДНК и белков в мицелии нитчатых грибов в результате связывания с гуанидиновыми основаниями нуклеиновых кислот. Резистентность к гризеофульвину практически не возникает. За несколько десятилетий применения до разработки азолов этот антибиотик совершил поворот в фармакотерапии дерматомикозов. Однако сейчас отношение к нему стало настороженным: показано, что гризеофульвин является потенциальным канцерогеном.

Показания к применению. Гризеофульвин применяется для лечения тяжелых форм дерматомикозов при неэффективности местной терапии. Назначают внутрь в таблетках. Он хорошо всасывается в ЖКТ и достигает пиковых концентраций в крови через 4–5 ч после приема при $T_{1/2}$ порядка 20 ч. В принципе препарат можно применять 1 раз в сутки, но более ровную концентрацию в крови дает четырехкратный прием, т. е. когда суточная доза делится на 4 приема (18–22 мг/кг/сут взрослым и 10–16 мг/кг/сут детям разного возраста). Антибиотик хорошо проникает к месту своего действия — в глубокие слои кожи, в матрицу ногтей, в прикорневую зону волос. Однако в верхних слоях эпидермиса он обнаруживается лишь спустя 1–2 мес. от начала лечения, а в ногтевые пластинки не проникает (требуется удаление ногтей кератолитическими средствами или хирургически). Не активен при местном применении.

Лечение антибиотиком проводят в течение нескольких месяцев — от 1 до 6–8 в зависимости от тяжести, локализации процесса и его податливости терапии. Местно при этом возможно применение других противогрибковых препаратов.

Побочные эффекты. Гризеофульвин обычно хорошо переносится. Иногда отмечают головную боль, головокружение (амбулаторно противопоказан водителям транспорта, высотникам), бессонницу, астению, дезориентацию. Аллергические реакции (сыпи) редки. Иногда развивается лейкопения — необходимы периодические анализы крови. Противопоказан при порфирии, беременным и кормящим матерям.

ЭХИНОКАНДИНЫ

Каспофунгин (кансидас) и микафунгин (микамин) — аналоги циклического пептида (известны также как пневмокандины) — активны в отношении большинства штаммов грибов рода *Candida*, аспергилл, некоторых других возбудителей системных микозов, в том числе устойчивых к азолам и амфотерицину В. Противогрибковое действие препаратов связано с нарушением синтеза глюкана — важнейшего компонента клеточной стенки грибов (у бактерий отсутствует).

Каспофунгин применяется для лечения тяжелых форм диссеминированного (инвазивного) кандидоза, кандидемии, кандидоза пищевода и ротоглотки, системного аспергиллеза при неэффективности или непереносимости других препаратов. Микафунгин — при кандидозе пищевода и для профилактики кандидо-

за после пересадки гемопоэтических стволовых клеток. Оба препарата вводятся внутривенно по схемам в зависимости от тяжести заболевания. Переносятся относительно хорошо, иногда возникают тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, лихорадка, повышение активности ферментов печени; микафунгин может вызывать лейкопению, анемию, тромбоцитопению.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ КЛАССОВ

Это достаточно «пестрая» в химическом отношении группа, куда входят препараты разного строения и с разными свойствами, которые объединяет общее конечное химиотерапевтическое действие. Механизм последнего различен и часто остается неизученным. Применяются наружно и местно при грибковых поражениях кожи, ногтей, иногда — слизистых оболочек.

Аморолфин (лоцерил) — производное морфолина, имеет широкий спектр противогрибкового действия. К нему чувствительны дерматомицеты, кандиды и ряд других грибов. Аморолфин нарушает структуру клеточной мембраны грибов, оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие. Применяется местно для лечения и профилактики онихомикозов в виде лака для ногтей. Лак наносят на пораженные ногти 1–2 раза в неделю, курс лечения 6–12 мес. Может вызывать жжение в области ногтей.

Циклопирокс (батрафен) — синтетический противогрибковый препарат, активен в отношении дерматомицетов, грибов рода *Candida* и других. Применяется для лечения дерматомикозов, онихомикозов, кандидоза кожи, грибкового вагинита. Выпускается в виде крема, лака для ногтей, вагинальных свечей. На пораженный участок кожи наносят крем 2 раза в сутки, на пораженные ногти — лак 1 раз в сутки через день, при вагините — вагинальный крем или свечи 1 раз в сутки. Курс лечения 2–4 нед. (онихомикоза — не менее 3 мес.).

Хлорнитрофенол (нитрофунгин) — применяется при дерматомикозах, кандидозе кожи, микозе наружного слухового прохода. Препаратом (спиртовой раствор) обрабатывают пораженные места 2–3 раза в день до исчезновения клинических проявлений заболевания. Относится к малоэффективным препаратам и назначается при отсутствии более надежных средств.

Ундециленовая кислота + ундециленат цинка (микосептин) — применяется в виде мази для лечения и профилактики дерматомикозов (в основном эпидермофитии). Умеренная фунгистатическая активность ундециленовой кислоты и ее солей была известна еще в 1930-е гг., сейчас препараты используются редко в связи с появлением более активных противогрибковых средств.

В заключение этой главы целесообразно привести таблицу выбора противогрибковых средств при микозах разной этиологии и локализации (табл. 12).

Таблица 12

Выбор препаратов для лечения различных микозов

Микоз	Резорбтивная терапия	Местное лечение
Дерматомикозы		
Дерматомикозы (эпидермофития, трихофития, микроспория)	Не требуется. При тяжелом течении — гризеофульвин, тербинафин, кетоконазол, итраконазол, флуконазол	Клотримазол, миконазол, бифоназол, кетоконазол, тербинафин, нафтифин, хлорнитрофенол, микосептин

Окончание табл. 12

Микоз	Резорбтивная терапия	Местное лечение
То же с поражением ногтей (онихомикозы)	Тербинафин, флуконазол, итраконазол, гризеофульвин	Тербинафин, нафтифин, аморолфин, циклопирокс
Системные (глубокие) микозы		
Бластомикоз, криптококкоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, аспергиллез и др.	Флуконазол, итраконазол, вориконазол, гризеофульвин, амфотерицин В, каспофунгин (при аспергиллезе)	—
То же, в особо тяжелых формах (менингит, сепсис)	Амфотерицин В, вориконазол	—
Кандидозы		
Кандидоз кожи	В тяжелых случаях — флуконазол, кетоконазол	Клотримазол, бифоназол, кетоконазол, миконазол, нистатин, натамицин, нафтифин, циклопирокс
Кандидоз полости рта, глотки	Флуконазол, итраконазол	Нистатин, натамицин, клотримазол
Кандидозный вагинит	Не требуется. При тяжелом течении — флуконазол, итраконазол, кетоконазол	Клотримазол, кетоконазол, миконазол, нистатин, натамицин, циклопирокс (вагинальные свечи, таблетки, крем)
Кандидоз кишечника	—	Нистатин, натамицин (таблетки, ректальные свечи)
Диссеминированный кандидоз (в том числе пневмония, сепсис, менингит)	Амфотерицин В, флуконазол, вориконазол, каспофунгин	—

Противовирусные средства

Вещества различных химических классов, препятствующие проникновению вирусов в клетки, синтезу вирусных нуклеиновых кислот и белков и репликации вирусов.

Вторая половина XX — начало XXI столетия характеризуется увеличением частоты заболеваний, вызываемых вирусами, а также выявлением вирусной природы болезней неясной ранее этиологии. В настоящее время насчитывается более 500 патогенных для человека вирусов. Как известно, вирусы вне клеток жертвы лишены обмена веществ, и прямое воздействие на них с помощью химиотерапевтических средств невозможно.

Лишь в последнее время удалось установить, что заражение вирусами приводит к активации в клетках хозяина ряда вирусоспецифических биохимических реакций, которые наблюдаются только при репликации вирусных геномов (новообразование ДНК или РНК вирусов) и не являются жизненно необходимыми для клеток. Именно эти реакции могут служить мишенями для воздействия противовирусными средствами, как и механизм проникновения вируса в клетки.

Изучено множество веществ, обладающих противовирусным действием на культурах клеток и целых животных, однако в медицине сегодня применяется около 50 препаратов, частично удовлетворяющих необходимым требованиям (широкий спектр или избирательное действие, низкая токсичность, способность хорошо проникать в мозговую ткань, отсутствие негативного влияния на иммунитет и т. д.). При лечении вирусных инфекций важно, чтобы препарат полностью подавлял размножение вирусов, так как частичное угнетение процесса сопровождается удлинением репродуктивного цикла вируса и увеличением продолжительности болезни.

Основные механизмы в действии противовирусных средств:

- а) нарушение проникновения вирусов (вирусных ДНК или РНК) в клетки;
- б) ингибирование синтеза вирусных нуклеиновых кислот в клетках (использование этого механизма становится возможным, если препараты в терапевтических дозах существенно не угнетают синтез нуклеиновых кислот и белков самой клетки);
- в) ингибирование синтеза вирусных структурных белков и ферментов, необходимых для сборки вирионов и выхода их из клетки;
- г) уничтожение вирусов на слизистых оболочках (вирулицидное действие);
- д) повышение устойчивости клеток к вирусам естественными для организма веществами, обладающими противовирусной активностью, — интерферонами или препаратами, вызывающими их индукцию (образование).

В табл. 13 приводятся основные группы синтетических противовирусных препаратов, интерфероны и индукторы интерферонов, получившие положительную оценку в клинике при вирусных заболеваниях.

Таблица 13

Классификация противовирусных средств

Группа	Препараты
<i>Химиотерапевтические препараты</i>	
Нарушающие проникновение вирусов в клетку	Римантадин (ремантадин), Энфувиртид (фузеон)
Нарушающие синтез вирусных нуклеиновых кислот: аномальные нуклеозиды	Рибавирин (виразол), Ацикловир (зовиракс), Пенцикловир (фенистил), Ганцикловир (цимевен), Зидовудин (азидотимидин), Ставудин, Ламивудин, Фосфазид, Диданозин, Абакавир и др.
ненуклеозидные соединения	Невирапин (вирамун), Эфавиренз (стокрин, регаст)
Ингибиторы синтеза вирусных структурных белков и ферментов	Саквинавир, Индинавир, Занамибир (реленза), Осельтамивир (тамифлю), Энтекавир, Телбивудин, Тенофовир, Телапревир, Боцепревир
Вирулицидные средства	Оксолин, Бонафтон
<i>Интерфероны (ИФ)</i>	
Интерфероны природные	ИФ-альфа лейкоцитарный человеческий (альфаферон, инферон)

Окончание табл. 13

Группа	Препараты
Интерфероны рекомбинантные	ИФ-альфа-2 (2a/2b) (реаферон-ЕС, гриппферон, виферон), ИФ-альфа-2a (роферон-А), ИФ-альфа-2b (интрон А, альтевир, реальдирон), ИФ-бета-1a (ребиф), ИФ-бета-1b (бетаферон), ИФ-гамма (ингарон)
Индукторы интерферонов	
Синтетические соединения	Циклоферон, Кагоцел, Ингавирин, Тилорон (амиксин, лавомакс), Умифеновир (арбидол), Неовир, Полудан
Природные соединения	Рибонуклеинат натрия (ридостин)

Появление новых противовирусных средств с высокой избирательностью действия на определенные вирусы позволяет классифицировать препараты по их целевому клиническому назначению (табл. 14).

Таблица 14

Клиническая классификация противовирусных средств

Группа	Препараты
Противогриппозные средства	Римантадин, Занамивир, Осельтамивир, Ингавирин, Арбидол, Оксолин
Противогерпетические средства	Ацикловир, Валацикловир, Пенцикловир, Фамцикловир, Оксолин
Противоцитомегаловирусные средства	Ганцикловир, Валганцикловир
Противоретровирусные средства (против ВИЧ-инфекции)	Зидовудин, Диданозин, Ламивудин, Ставудин, Абакавир, Фосфазид; Невирапин, Эфавиренц; Саквинавир, Индинавир; Энфувиртид (фузеон)
Противовирусные средства широкого спектра действия	Рибавирин, Ламивудин, Интерфероны, Индукторы интерферонов

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Римантадин (ремантадин) — синтетический препарат своеобразной ациклической структуры (производное адамантана). Действует на процесс инфицирования клеток вирусами гриппа типа А (особенно А₂). Механизм действия препарата состоит в блокаде М₂-каналов вирусной оболочки и нарушении способности вируса проникать в клетки и высвобождать вирусную РНК в активной форме.

Для профилактики гриппа римантадин назначается по 0,05 г 1 раз в сутки в течение 10–20 дней. Своевременный прием препарата на 50 % и более уменьшает частоту заболеваний гриппом во время эпидемий, способствует более легкому течению инфекции. Прием спустя 2–3 дня от начала болезни малоэффективен, спустя 5 дней — бесполезен. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность около 100 %. Метаболизируется в печени, выводится из организма почками (до 15 % в неизменном виде). Т_{1/2} 1–1,5 сут. Обычно хорошо переносится; незна-

чительные побочные эффекты (боль в животе, сухость во рту, головная боль, бессонница, заторможенность и др.) встречаются у 3–7 % больных. Однако препарат небезопасен, показано, что римантадин может давать тератогенный и эмбриотоксический эффекты. Противопоказан при острых заболеваниях печени, почек, во время беременности. В процессе применения развивается резистентность вирусов к препарату, что ограничивает его широкое применение при эпидемии гриппа.

Занамивир (реленза), осельтамивир (тамифлю) активны в отношении вирусов гриппа типа А и В. Препараты ингибируют фермент нейраминидазу вирусов, который определяет способность вирионов выходить из зараженной зоны и проникать в здоровые клетки-мишени. Снижают устойчивость вирусов гриппа к слизистому секрету дыхательных путей и, таким образом, останавливают дальнейшее распространение вирусной инфекции в организме.

Занамивир применяется ингаляционно в виде порошка: для лечения гриппа по 2 ингаляции 2 раза в сутки, для профилактики — 2 ингаляции 1 раз в сутки от 10 дней до 1 мес. Иногда может вызывать бронхоспазм, аллергические реакции.

Осельтамивир — пролекарство, превращается в активный метаболит в кишечнике и печени. Создает высокую концентрацию в очагах гриппозной инфекции. Для лечения гриппа назначается внутрь (капсулы или суспензия) во время еды по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность 75 %. Выводится с мочой. $T_{1/2}$ составляет 6–10 ч. Может вызывать тошноту и рвоту, бронхит, бессонницу, головокружение, аллергические реакции.

В качестве специфических средств для лечения и профилактики гриппа применяются также интерфероны (ИФ-альфа лейкоцитарный человеческий) и некоторые индукторы интерферонов (арбидол, ингавирин).

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир — представители группы антиметаболитов вирусных нуклеозидов (аномальные нуклеозиды), производные гуанина. Исходно неактивные (пролекарства) валацикловир и фамцикловир превращаются в организме (в печени) в ацикловир и пенцикловир соответственно. В клетках, пораженных вирусом герпеса, ацикловир и пенцикловир подвергаются фосфорилированию вирусной тимидинкиназой и преобразуются в активную форму, в виде которой конкурируют с физиологическими нуклеозидами и ингибируют ДНК-полимеразу вирусов, вследствие чего синтез вирусной ДНК и репликация вирусов прекращаются. ДНК-полимеразы вирусов герпеса в 100 и более раз чувствительнее к блокирующему влиянию препаратов, чем ДНК-полимеразы клеток макроорганизма. Пенцикловир создает более высокую, чем ацикловир, концентрацию в клетках, и его противовирусное действие сохраняется дольше.

Ацикловир (зовиракс, виролекс) и его аналоги оказывают избирательное влияние на вирусы простого герпеса и опоясывающего герпеса. При поражении кожи и слизистых оболочек (герпес губ, половых органов) ацикловир применяют местно в виде 5 % крема; в глазной практике при герпетическом кератите — в виде 3 % глазной мази за нижнее веко 5 раз в день. При обширных поражениях вирусом простого герпеса кожи и слизистых оболочек ацикловир назначают внутрь в таблетках по 0,2–0,4 5 раз в день, при опоясывающем герпесе — по 0,8 5 раз в день. При приеме внутрь ацикловир всасывается из ЖКТ не полностью (примерно 20 %). Выводится из организма почками, в основном в неизмененном виде.

Внутривенно вводят ацикловир (5–10 мг/кг каждые 8 ч) при герпетических инфекциях у больных с нарушениями иммунной системы, поражениями ЦНС, при тяжелых формах поражения герпесом половых органов, для профилактики инфекции вирусом простого герпеса при пересадке органов.

Побочные эффекты при применении ацикловира возникают редко. При приеме внутрь возможны диспепсические расстройства (тошнота, рвота, понос), головная боль, аллергические реакции. Иногда наблюдаются нарушения функции печени и почек. При внутривенном введении возможны обратимые неврологические осложнения (спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение и др.). При местном применении возможны ощущение жжения, шелушение, сухость кожи.

Пенцикловир применяется только местно в виде крема. Наносят на пораженные герпесом участки кожи каждые 2 ч в дневное время в течение 4 дней. Валацикловир и фамцикловир хорошо всасываются из ЖКТ и назначаются внутрь в таблетках.

ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Высокой эффективностью при цитомегаловирусной инфекции обладает ганцикловир. Другой препарат — *валганцикловир* — является пролекарством и в печени преобразуется в активный ганцикловир.

Ганцикловир (цимевен) по структуре и механизму действия близок к ацикловиру; высокоактивен в отношении цитомегаловируса (ЦМВ), а также умеренно — против вирусов герпеса. Цитомегаловирус вызывает поражения сетчатки (угрожающие зрению), желудочно-кишечного тракта, легких, провоцирует тяжелые (угрожающие жизни) осложнения у больных с иммунодефицитными состояниями, в том числе при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). Ганцикловир применяется при цитомегаловирусной инфекции в виде внутривенных инфузий из расчета 5 мг/кг медленно (в течение часа) каждые 12 ч. Возможны побочные эффекты: нейтропения, агранулоцитоз, анемия, нарушения функций сердечно-сосудистой и нервной системы, желудочно-кишечного тракта. Валганцикловир в отличие от ганцикловира хорошо всасывается из ЖКТ и назначается внутрь в таблетках 1–2 раза в сутки для лечения и профилактики (после трансплантации внутренних органов) цитомегаловирусной инфекции.

ПРОТИВОРЕТРОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Противоретровирусные средства применяются для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), это заболевание называют также СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита). Вирус поражает клетки иммунной системы человека — лимфоциты и макрофаги, что приводит к подавлению иммунных реакций и непоправимым последствиям (вследствие повышенной восприимчивости больных к инфекциям) — развитию злокачественных новообразований. Противоретровирусные препараты больному ВИЧ-инфекцией необходимо принимать пожизненно. Поскольку ВИЧ в процессе терапии быстро вырабатывает резистентность, схема лечения предполагает обязательное комбинированное применение 3–4 противоретровирусных препаратов и своевременную замену утративших эффективность средств.

ВИЧ относится к классу РНК-вирусов и имеет свои особенности жизненного цикла. Сложный процесс репликации РНК ретровирусов происходит с участием вирусной *обратной транскриптазы*, на этапе созревания вирусов вирусные полипротеины расщепляются *протеазой ВИЧ*. Оба фермента могут быть мишенями для противоретровирусных средств.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Первым препаратом группы является *зидовудин (азидотимидин)* — аналог природного нуклеозида тимидина. Механизм противовирусного действия зидовудина связан со способностью его активного метаболита (зидовудина трифосфата) ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ и таким образом подавлять репликацию вирусов. В настоящее время группа нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включает более 10 препаратов и их комбинаций, в том числе эффективных при устойчивости к зидовудину: *ставудин, диданозин, ламивудин, абакавир, фосфазид, абакавир + ламивудин (кивекса)* и др. Ламивудин активен также в отношении вируса гепатита В.

К ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ относятся *невирапин* и *эфавиренз*. Препараты эффективны только в отношении ВИЧ-1, применяются обычно в комбинации с нуклеозидными ингибиторами.

При назначении ВИЧ-инфицированным лицам ингибиторы обратной транскриптазы замедляют прогрессирование заболевания, продлевают больным жизнь, уменьшают частоту и тяжесть инфекционных осложнений, однако полного излечения не дают. Применяются также для экстренной профилактики ВИЧ-инфекции при профессиональном риске заражения биологическим материалом при уколах, порезах, попадании на слизистые оболочки, профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

Зидовудин назначают внутрь в капсулах по 0,15—0,25 г 3—6 раз в день или по 0,25 г 3 раза в день, *ламивудин* в таблетках — по 0,15 г 2 раза в день. Другие препараты группы также назначают внутрь по схемам. Из побочных эффектов при применении ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ возможны анемия, лейкопения и агранулоцитоз, головная боль, бессонница, тошнота, рвота, понос, нарушение функции печени, лихорадка и др.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Саквинавир, индинавир, нелфинавир, атазанавир и др. Противоретровирусная активность препаратов обусловлена блокадой в ВИЧ-инфицированных клетках фермента протеазы ВИЧ, который участвует в образовании белков вирусной оболочки (капсида) на этапе созревания вирусов. Эффективны препараты при устойчивости ВИЧ к ингибиторам обратной транскриптазы. Применяются для комбинированной терапии ВИЧ-инфекции вместе с препаратами группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, а также для профилактики возможного заражения после контакта с зараженным этим вирусом материалом. Все препараты назначаются внутрь в таблетках. Возможны тяжелые побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, головная боль, боли в животе, мышцах, суставах, остеопороз, нарушение функции печени, поражение кожи и др.

Энфувиртид (фузеон) — пептидный препарат, представитель новой группы противоретровирусных средств — ингибиторов фузии (слияния). Действует на ВИЧ-1 вне клетки, специфически связываясь с гликопротеином на поверхности вируса, препятствует его проникновению внутрь клетки (лимфоцита). Применяется для лечения ВИЧ-инфекции только в комбинации с другими противоретровирусными препаратами. Вводят подкожно по 0,09 г каждые 12 ч. Побочные эффекты многочисленны: головная боль, периферические невриты, нарушение вкуса, тошнота, запор, панкреатит, кашель, боль в горле, отит, лихорадка, пневмония, боли в мышцах, суставах, аллергические реакции и др.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

Рибавирин (рибамидил, виразол) — аномальный нуклеозид, аналог гуанозина. В инфицированных вирусом клетках рибавирин фосфорилируется, конкурентно тормозит образование гуаниновых нуклеотидов и ингибирует вирусную РНК-полимеразу. Рибавирин селективно подавляет синтез вирусной РНК и белка, блокирует образование новых вирионов, не подавляя синтез РНК в незараженных клетках.

Спектр противовирусной активности включает ДНК-вирусы (респираторно-синцитиальный вирус, вирус простого герпеса, аденовирусы, некоторые вирусы группы оспы) и РНК-вирусы (гриппа А и В, парагриппа, эпидемического паротита; вирус, вызывающий геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, вирус гепатита С и др.).

Показания к применению рибавирина в настоящее время ограничены. Препарат применяется для лечения респираторно-синцитиальной инфекции (тяжелая пневмония, бронхолит у детей раннего возраста), хронического вирусного гепатита С (в комбинации с интерфероном-альфа-2b), геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Назначается только в условиях стационара внутрь в капсулах или таблетках и внутривенно. Побочные эффекты многочисленны: головная боль, бессонница, астения, раздражительность, анемия, лейкопения, кашель, бронхоспазм, одышка, отек легких, понижение АД, брадикардия, остановка сердца, боль в животе, метеоризм и другие, возможно тератогенное действие.

Ламивудин (эпивир) — аналог нуклеозида цитидина. В клетках, пораженных вирусом, превращается в ламивудина трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу (синтез ДНК) вируса гепатита В и обратную транскриптазу (синтез РНК) ВИЧ. Показания к применению: хронический вирусный гепатит В, профилактика и лечение (в составе комбинированной терапии с другими противоретровирусными средствами) ВИЧ-инфекции, профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку. Назначается внутрь в таблетках (биодоступность около 90 %) 1—2 раза в сутки. Побочные эффекты: боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, утомляемость, аллергические реакции.

Интерфероны (ИФ) — вещества полипептидной или гликопептидной структуры — представляют собой естественные факторы неспецифической резистентности, повышающие устойчивость клеток к вирусам, вырабатываются клетками в ответ на внедрение вирусов. Их получают из культуры лейкоцитов крови (интерфероны-альфа, выделено более 20 подтипов), фибробластов (интерфероны-бета, имеют 2 подтипа), лимфоцитов (интерфероны-гамма — иммунные). Интерфероны имеют широкий спектр противовирусного действия, обладают также иммуномодулирующими свойствами и противоопухолевой активностью. Методами генной инженерии удалось ввести и закрепить генетический код человеческих интерферонов в быстро-деляющиеся бактериальные клетки, которые могут быть продуцентами вещества в промышленных масштабах. В настоящее время в клинической практике в качестве противовирусных средств применяются интерферон-альфа лейкоцитарный человеческий, а также рекомбинантные интерфероны разных подтипов, полученные методами генной инженерии, — интерферон-альфа-2a (роферон-А), интерферон-альфа-2b (интрон А) и др. Присоединение к ИФ полиэтиленгликоля (ПЭГ) позволило получить пегилированные интерфероны (пег-ИФ), которые обладают более длительным действием и более высокой клинической эффективностью.

Механизм противовирусного действия интерферонов точно не установлен. Возможно, что повышение резистентности клеток к вирусам (главным образом

еще не зараженных вирусами) при применении интерферонов обусловлено стимуляцией образования в клетках специфических ферментов эндонуклеаз, которые, воздействуя на матричную РНК вирусов, нарушают синтез вирусных белков и ферментов и таким образом предотвращают репликацию вирусов.

Интерфероны не всасываются из ЖКТ, плохо проникают через биологические барьеры. Применяются местно и парентерально. Дозы и схемы лечения устанавливаются индивидуально.

Интерферон-альфа лейкоцитарный человеческий (альфаферон) — смесь различных подтипов альфа-интерферонов — предназначен главным образом для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций, а также для лечения гепатита В и С. Профилактически интерферон применяется в виде раствора (содержимое 1 ампулы растворяют в 2 мл воды), который закапывают в носовые ходы по 5 капель (или распыляют по 0,25 мл) в каждый носовой ход 2 раза в день с интервалом 6 ч. С лечебной целью применяют каждые 1—2 ч не менее 5 раз в сутки. Наиболее эффективным при первых признаках гриппа является ингаляционное применение интерферона — на 1 ингаляцию используют 3 ампулы препарата, содержимое которых растворяют в 10 мл воды, ингаляции проводят 2 раза в сутки с интервалом 1—2 ч. Раствор интерферона применяют также при вирусных заболеваниях глаз. При гепатите В и С препарат применяют ректально в свечах, вводят внутримышечно или подкожно.

Интерферон альфа-2а (роферон-А), интерферон альфа-2b (интрон А) — рекомбинантные интерфероны, предназначенные для лечения вирусных и опухолевых заболеваний. Роферон-А и интрон А применяют подкожно или внутримышечно при гепатитах В, С и D. Интрон А используют также при ВИЧ-инфекции, в глазной практике назначают местно (глазные капли) и в виде субконъюнктивальных инъекций, при некоторых опухолях, в качестве иммуностимулирующего средства.

Интерфероны вызывают довольно много побочных эффектов. При парентеральном введении нередко в начале лечения возникает гриппоподобный синдром — повышение температуры тела, озноб, утомляемость, боли в мышцах и суставах, головная боль, потеря аппетита, тошнота и рвота. При длительном применении возникают лейкопения, тромбоцитопения, анемия, нарушение функции печени и др. При местном применении возможны гиперемия и отек конъюнктивы, присоединение бактериальной инфекции.

Индукторы интерферонов (интерфероногены) — новая перспективная группа препаратов, обладающих способностью усиливать образование в интерферонпродуцирующих клетках собственных интерферонов и вследствие этого повышать устойчивость организма к вирусной инфекции. Таким свойством обладают (помимо самих вирусов, бактерий, грибов) различные синтетические препараты (*циклоферон, кагоцел, тилорон, неовир, арбидол* и др.). Под воздействием интерфероногенов в организме начинает вырабатываться значительно большее количество интерферонов (смесь альфа- и бета-типов в разных пропорциях), которые обладают выраженной противовирусной, а также противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью.

Индукторы интерферонов применяются для профилактики и лечения (в составе комплексной терапии) гриппа и других ОРВИ, заболеваний, вызванных вирусами герпеса, вирусного гепатита В и С; для повышения противоопухолевого иммунитета и лечения некоторых онкологических заболеваний (*циклоферон, неовир, тилорон*); для лечения вирусных поражений глаз (*полудан* — в виде глазных капель и инъекций под конъюнктиву). Неовир назначается также при комплексной

терапии инфекций, вызванных хламидиями, микоплазмами (уретриты, простититы и т. п.), кандидозов. Индукторы интерферонов хорошо переносятся больными, не обладают антигенными свойствами, редко вызывают побочные эффекты, лечение ими не столь дорогостоящее по сравнению с интерферонотерапией.

ВИРУЛИЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Оксолин (тетраоксолин) оказывает губительное (вирулицидное) действие на вирусы при местном применении. Эффективен при вирусных заболеваниях кожи (простой и опоясывающий герпес, вирусные бородавки и т. п.), для профилактики гриппа и лечения вирусного ринита.

При вирусных заболеваниях кожи местно применяют 1, 2 или 3 % оксолиновую мазь 2–3 раза в день. Для профилактики гриппа используют 0,25 % мазь, которой смазывают слизистую оболочку носа 2 раза в день (утром и вечером) в течение всего периода контакта с больными. При вирусном рините слизистую оболочку носа смазывают 0,25 или 0,5 % мазью 2–3 раза в день. Местное применение оксолина может сопровождаться раздражением тканей, ощущением жжения слизистых оболочек.

Бонафтон (бромнафтохинон) обладает вирулицидной активностью в отношении вирусов герпеса. Применяется местно для лечения герпетических заболеваний глаз (кератита, конъюнктивита), вирусных поражений кожи (простой и опоясывающий герпес), герпетического стоматита, генитального герпеса. Применяют в виде 0,05 % глазной мази 3–4 раза в день. При заболеваниях кожи 0,5 % мазь наносят на очаги поражения 2–3 раза в день, при генитальном герпесе делают аппликации 4–6 раз в день. Лечение проводят двумя-тремя 5–10-дневными циклами с 1–3-дневными перерывами. Может вызывать раздражение тканей.

Противопаразитарные средства

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

Химиотерапевтические препараты с избирательным действием на определенные виды простейших — возбудителей малярии, амебиаза, лямблиоза, токсоплазмоза, лейшманиоза, трихомониаза, балантидиаза.

В организме человека могут паразитировать, размножаться в органах и тканях и вызывать различные заболевания свыше 1000 видов простейших. В нашей стране встречаются представители классов споровиков (плазмодии малярии, токсоплазмы), саркодовых (амебы), жгутиковых (лейшмании, трихомонады, лямблии) и ресничных (балансирии). Для лечения заболеваний, вызванных простейшими, — протозойных инфекций — применяются синтетические вещества различного химического строения и некоторые антибиотики. Противопротоzoйная активность этих средств не коррелирует с антимикробной. Классифицируются препараты по своему назначению.

ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

В недалеком прошлом малярия являлась одной из самых распространенных болезней на земном шаре: после Второй мировой войны, по неполным данным, насчитывалось не менее 700 млн больных малярией, причем ежегодно из них умирало около 1 млн человек. В 1950–1960-е гг. под эгидой ВОЗ была проведена широкая кампания борьбы с малярией в тропических и субтропических регионах, в результате чего заболеваемость резко сократилась. Однако в последующие

годы из-за формирования лекарственно устойчивых штаммов плазмодиев и популяций комаров, резистентных к инсектицидам, частота малярии вновь возросла. В настоящее время в эпидемически опасных в отношении малярии регионах мира проживает более 2 млрд человек, из которых ежегодно заболевает порядка 200 млн, а умирает от малярии около 2 млн.

Источником инфекции является больной малярией или здоровый гаметоносите́ль (гаметы или гамонты — половые формы малярийного плазмодия). Заражение человека происходит при укусе его инфицированным комаром (редко при переливании крови больного малярией), когда в кровь попадает возбудитель болезни — плазмодий малярии. Известны **четыре вида плазмодиев**: *Plasmodium vivax* — возбудитель трехдневной малярии, *Plasmodium malarie* — возбудитель четырехдневной малярии, *Plasmodium falciparum* — возбудитель тропической малярии и *Plasmodium ovale* — вызывающий малярию трехдневного типа (овале). Последний почти не встречается на территории России, но распространен в тропиках. Малярийный плазмодий продельвает в организме человека бесполоый цикл развития (*шизогонию*), а в теле комара — половой (*спорогонию*) (рис. 4).

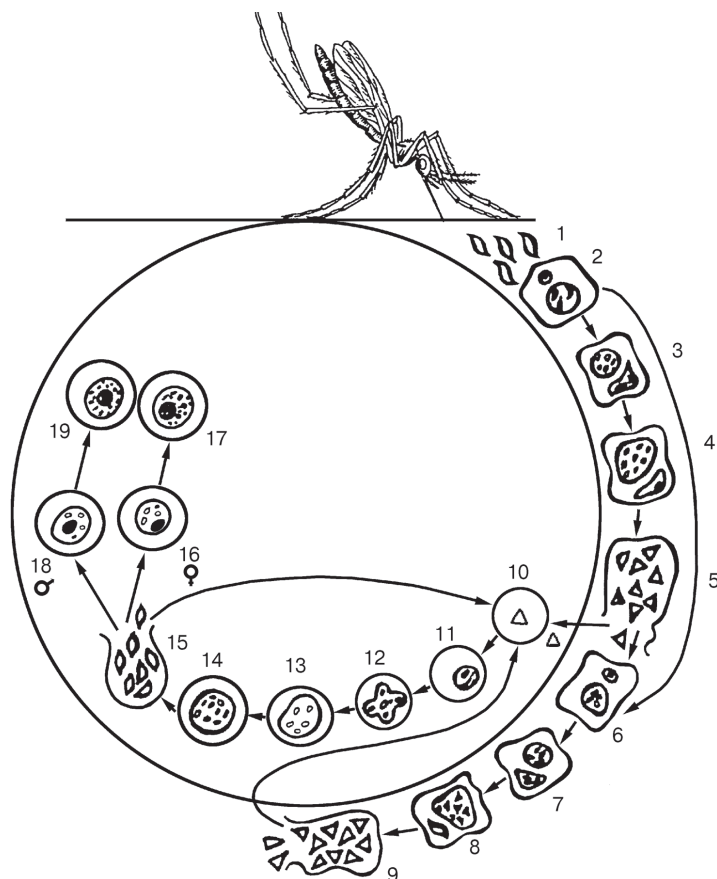


Рис. 4. Цикл развития малярийного плазмодия:

1 — спорозоиты; 2—5 и 6—9 — стадии экзоэритроцитарной (тканевой) шизогонии; 10—15 — стадии эритроцитарной шизогонии; 16—19 — гамонты. Стадия спорогонии проходит в комаре

При укусе зараженным комаром в кровь человека попадают паразиты (*спорозоиты*), прошедшие в теле комара половой цикл. С током крови и лимфы они быстро достигают паренхиматозных клеток печени — гепатоцитов, где проходят стадию *тканевой шизогонии* (экзоэритроцитарной). В результате из одного спорозоита образуются десятки тысяч *мерозоитов*. Этот период протекает бессимптомно. После окончания экзоэритроцитарной шизогонии тканевые мерозоиты проникают в эритроциты. Завершение процесса деления плазмодия сопровождается распадом эритроцитов и развитием приступа малярийной лихорадки. Эритроцитарные мерозоиты снова проникают в эритроциты, после чего процесс бесполового размножения повторяется в определенном ритме. Наряду с бесполовыми в крови человека (в эритроцитах) образуются половые формы малярийного плазмодия — *гаметоциты* (*гамонты, гаметы*): мужские (*микрогаметы*) и женские (*макрогаметы*).

Наличие их в крови не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями, но опасно в эпидемиологическом отношении: такие больные становятся источником заражения комаров — переносчиков малярии.

При тропической и четырехдневной малярии после окончания экзоэритроцитарной шизогонии паразиты полностью выходят из печени в кровь и в дальнейшем развитие их происходит только в эритроцитах. При трехдневной малярии имеет место заражение гетерогенной в генетическом отношении совокупностью спорозоитов. Часть из них (*тахиспорозоиты*, или *первигные формы*) начинает тканевую шизогонию немедленно после проникновения в гепатоциты и по окончании ее покидает печень. Другие спорозоиты (*гипнозоиты*) обладают способностью пребывать в печени в недейтельном «дремлющем» состоянии в течение нескольких месяцев (8—9) и даже до двух лет. После периода латенции наступает экзоэритроцитарная шизогония, завершающаяся выходом паразитов в кровь с развитием первичной малярии или ее рецидивом. Течение болезни определяется составом полученных при укусе комара спорозоитов. Продолжительность спорогонии, экзоцитарной и эритроцитарной шизогонии, возможность появления резистентных форм плазмодия для каждого вида паразитов различны. Последнее особенно характерно для возбудителя тропической малярии.

В настоящее время полученные и применяются для лечения и профилактики малярии многочисленные препараты разной химической структуры с разным спектром действия на паразитов. Среди них выделяют:

- а) хинолины — *хлорохин, гидроксихлорохин, хинин, мефлохин, примакхин*;
- б) бигуаниды — *прогуанил (бигумаль)*;
- в) диаминопиримидины¹ — *пириметамин (хлоридин)*;
- г) препараты других групп — *сульфаниламиды (сульфален, сульфадоксин), сульфоны (дапсон), антибиотики (тетрациклин, доксициклин, клиндамицин)*.

Выпускается комбинированный препарат *фансидар* (содержит *сульфадоксин* и *пириметамин*).

В зависимости от спектра антималярийного действия препараты подразделяются на следующие группы:

— *гематошизотропные средства*. Они избирательно действуют на бесполое формы плазмодия в стадии шизогонии в эритроцитах. Под их влиянием на 3—5-й дни лечения шизонты исчезают из периферической крови. Применение этих средств в остром периоде малярии предупреждает и купирует приступы. Основны-

¹ К этой группе относится триметоприм, входящий в состав ко-тримоксазола (см. *Сульфаниламидные препараты и Ко-тримоксазол*).

ми препаратами группы являются: *хлорохин*, *гидроксихлорохин*, *хинин*, *мефлохин*. Другие препараты — *пириметамин*, *прогуанил*, *сульфадоксин*, *доксциклин*, *клиндамицин* — с этой целью используются значительно реже и обычно в комбинациях;

— *гистошизотропные средства* воздействуют на тканевые формы плазмодия. Препараты, которые преимущественно подавляют тахиспорозоиты (*прогуанил* и *пириметамин*), применяются для предупреждения заболевания, а действующие на гипнозоиты (*примахин*) — для профилактики рецидивов малярийной лихорадки;

— *гаметотропные средства* подавляют развитие половых форм в организме (в эритроцитах) больного (*примахин*) или процесс спорогонии в комаре (*прогуанил*, *пириметамин*), при этом комар, укусивший больного, перестает быть переносчиком инфекции. Эти препараты обеспечивают общественную профилактику малярии и представляют эпидемиологический интерес.

ГЕМАТОШИЗОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Хлорохин (делагил) — производное 4-аминохинолина, предложен для лечения малярии в 1943 г. До недавнего времени рассматривался как одно из лучших гематошизотропных средств. Сейчас применяется редко в связи с распространением резистентных штаммов плазмодиев во многих очагах малярии. При сохраненной чувствительности плазмодия в острых случаях прием хлорохина купирует малярийную лихорадку в течение 24–48 ч, а спустя 2–3 сут паразиты исчезают из периферической крови. Хлорохин действует как шизонтоцидное средство на эритроцитарные формы плазмодиев всех видов за счет нарушения утилизации гемоглобина в лизосомах паразита и торможения синтеза ДНК. Оказывает также гамонтоцидное действие на половые формы плазмодиев (кроме возбудителя тропической малярии), образующиеся в эритроцитах больного. Препарат может использоваться как для профилактики (по 0,25 г 1 раз в неделю), так и для лечения малярии (по схеме). К хлорохину чувствительны также амёбы (применяется при внекишечном амёбиазе). Наряду с паразитоцидным действием хлорохин обладает противовоспалительными свойствами и широко используется для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, склеродермии и других коллагенозов. Прием терапевтических доз хлорохина может сопровождаться головной болью, тошнотой, потерей аппетита и дерматитом. В последнем случае препарат отменяется. При передозировке отмечаются дистрофические изменения в печени и миокарде, нарушения зрения, шум в ушах, гипотензия, аритмия.

Гидроксихлорохин (плаквенил) по действию сходен с хлорохином, отличается более длительным действием и лучшей переносимостью.

Хинин является алкалоидом коры хинного дерева, производным 4-метанолхинолина. Был первым препаратом, предложенным для лечения малярии. В настоящее время применяется только при тяжелых полирезистентных формах тропической малярии. Хинин высокотоксичен. Вызывает головную боль, головокружение, нарушение зрения, шум в ушах, тошноту, тромбоцитопению и лейкопению, гемолитическую анемию, боль в сердце, аритмию, гипотонию, гипогликемию; усиливает сокращения матки, провоцирует маточное кровотечение.

Мефлохин — синтетический препарат, имеет химическое сходство с хинином, обладает высокой гематошизотропной активностью в отношении малярийных плазмодиев, особенно возбудителя тропической малярии. Применяется для лечения нетяжелых форм тропической малярии, вызванной устойчивыми к хлорохину и другим противомаларийным средствам штаммами плазмодия, а также для

профилактики малярии. Профилактически назначают внутрь по 0,25 (1 таблетка) 1 раз в неделю за неделю до въезда в очаг, весь период пребывания в очаге и в течение 4 нед. после выезда из очага. При профилактическом приеме переносится хорошо.

Побочные эффекты возможны при использовании лечебных доз (15 мг/кг/сут): тошнота, рвота, нарушение зрения, слуха, атаксия, брадикардия, тромбоцитопения, редко — дезориентация, психические нарушения и др.

ГИСТОШИЗОТРОПНЫЕ И ГАМЕТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Примахин относится к производным 8-аминохинолина. Обладает шизонтоцидным действием в отношении латентных тканевых форм (гипнозоитов) возбудителя трехдневной малярии, с которыми связаны рецидивы заболевания, и гаметоцидным действием на половые формы возбудителей трехдневной и тропической малярии, образующиеся в эритроцитах больного. В клетках плазмодиев блокирует синтез ДНК. Гематошизотропный эффект препарата проявляется в очень малой степени. Примахин довольно токсичен, может вызывать боль в животе, тошноту, рвоту, цианоз (метгемоглобинемия), лейкопению (при использовании больших доз), гемолитическую анемию, боль в сердце. Примахин можно сочетать с другими препаратами.

Прогуанил (бигуаль) и пириметамин (хлоридин) обладают шизонтостатическим действием в отношении первичных тканевых форм плазмодиев (тахиспорозоитов). Оба препарата ингибируют фермент дигидрофолатредуктазу и тормозят образование тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для обеспечения синтеза нуклеиновых кислот у тахиспорозоитов (см. *Триметоприм, Ко-тримоксазол*). Кроме того, оказывают влияние на гамонты, которые теряют способность к развитию (спорогонии) в организме комара.

В регионах с подтвержденной чувствительностью плазмодия к прогуанилу или пириметамину препараты используются главным образом для индивидуальной профилактики малярии. Прогуанил медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро покидает организм ($T_{1/2}$ составляет 6–8 ч). Препарат обладает малой токсичностью и хорошо переносится больными. Иногда наблюдается кратковременное увеличение числа лейкоцитов в крови, а в моче появляются в небольшом количестве эритроциты. Пириметамин отличается от прогуанила более стойким и надежным эффектом. Он хорошо всасывается и очень медленно выделяется из организма ($T_{1/2}$ составляет 35–175 ч), оказывая споронтостатическое действие на все виды малярийного плазмодия: после однократного приема гамонты становятся не заразными для комара через несколько часов, и этот эффект может продолжаться до 3 нед. Пириметамин хорошо переносится. Лишь у отдельных больных отмечается головная боль, головокружение, дискомфорт в области сердца. К пириметамину чувствительны токсоплазмы (применяется для лечения токсоплазмоза в комбинации с сульфаниламидными препаратами).

Общим недостатком прогуанила и пириметамин является возможность довольно легкого развития к ним резистентности плазмодия. Поэтому для лечения и индивидуальной профилактики малярии препараты этой группы назначаются только в сочетании с шизонтоцидными средствами.

Принципы выбора и применения противомаларийных средств. Для лечения малярии в остром периоде (малярийная лихорадка, малярийная кома) применяют гематошизотропные средства. В отношении воздействия на эритроцитарных шизонтов в зависимости от клинического эффекта и других особенностей выделяют две группы препаратов.

I группа включает хлорохин, гидроксихлорохин, хинин, мефлохин. Эти препараты являются слабыми основаниями, хорошо проникают в эритроциты и эритроцитарные шизонты, концентрируются в них, вызывая характерные изменения последних и быстрое клиническое улучшение. Резистентность плазмодиев к перечисленным средствам развивается сравнительно медленно.

II группу составляют пириметамин, прогуанил, примахин, а также сульфаниламиды, сульфоны, тетрациклины, клиндамицин. Они значительно уступают в эффективности препаратам первой группы, действие их развивается медленно, быстро возникает устойчивость паразитов. Для воздействия на эритроцитарные шизонты эти вещества назначаются только в рациональных сочетаниях друг с другом или с препаратами I группы.

Обычно препаратом выбора в остром периоде заболевания является хлорохин, обеспечивающий при хорошей переносимости быстрый и надежный эффект при всех формах малярии. Однако начиная еще с 1950—1960-х гг. стали появляться сведения о возникновении резистентных форм *P. falciparum* к этому препарату, а в настоящее время лечение больных тропической малярией является одной из самых сложных проблем современной маляриологии, так как наряду с монорезистентными формами все более широкое распространение получили полирезистентные формы паразитов. При хлорохин-резистентной малярии используются хинин, мефлохин в сочетании с клиндамицином или доксициклином или комбинированный препарат фансидар (содержит пириметамин и сульфадоксин).

Возникновение устойчивости у других паразитов (возбудителей трехдневной, четырехдневной и овале-малярии) можно наблюдать в экспериментальных условиях и редко — в клинике. Лечение указанных форм малярии в острой фазе пока не является серьезной проблемой.

Для профилактики отдаленных рецидивов заболевания (радикального излечения) больным, переболевшим трех- или четырехдневной малярией, проводят курс лечения гистозитотропным средством, действующим на «дремлющие» шизонты (гипнозоиты), — примахином, назначают препарат по схеме.

Химиопрофилактика малярии включает:

1) индивидуальную профилактику, т. е. предупреждение заболевания здоровых людей при укусе комаром — переносчиком малярии. Используют хлорохин (по 0,25 г 1 раз в неделю); для профилактики хлорохин-резистентной малярии применяют мефлохин или доксициклин (можно в комбинации с пириметамином или прогуанилом).

Прием лекарств начинается за 4—8 дней до прибытия в малярийные районы, продолжается по выбранной схеме в течение всего пребывания в очаге и затем в течение 3—4—6 нед. после убытия из малярийного очага;

2) общественную или массовую профилактику, которая имеет целью исключить возможность попадания гамет в организм комара-переносчика от больного человека. Применяют пириметамин + сульфадоксин (фансидар), который назначается по 1 таблетке 1 раз в неделю в сезон передачи плазмодиев. Особенно эффективна такая профилактика для предупреждения трехдневной малярии. В период перед вылетом комаров — переносчиков малярии — профилактика проводится с помощью примахина. Препарат назначается по 7,5 мг 2 раза в день в течение 2 нед.

СРЕДСТВА ХИМИОТЕРАПИИ ЛЯМБЛИОЗА, ТОКСОПЛАЗМОЗА, АМЕБИАЗА, ТРИХОМОНИАЗА, БАЛАНТИДИАЗА, ЛЕЙШМАНИОЗА

На территории России в качестве возбудителей многих протозойных инфекций фигурируют лямблии, балантидии, токсоплазмы, трихомонады (встречаются повсеместно), реже амебы и лейшмании. Некоторые из этих возбудителей (лямблии, балантидии, трихомонады) часто паразитируют в организме здорового человека при ослаблении защитных сил, повреждении слизистых, наличии других предпосылок и становятся источником инфекционного воспаления в местах обитания. В целом же протозойные инфекции в клиниках нашей страны имеют значительно меньший удельный вес, чем бактериальные. Терапия таких инфекций требует точного паразитологического диагноза. Локализация паразитов в организме человека, вызываемые ими заболевания и средства лечения приведены в табл. 15. Ряд препаратов (хлорохин, пириметамин, фуразолидон, макролиды, тетрациклины) описаны раньше. В этой главе дается характеристика тех средств, которые (за некоторым исключением) используются преимущественно для лечения заболеваний, вызываемых простейшими, и сведения о которых не приводились. Среди противопротозойных средств наиболее эффективны препараты, подавляющие многих простейших: производные нитроимидазола — *метронидазол*, *тинидазол*, *орнидазол*.

Таблица 15

Протозойные инфекции и средства их терапии

Заболевание	Источник и путь заражения	Локализация паразита и основные проявления патологии	Средства лечения
Лямблиоз	Животные и люди-носители; заражение через рот (цистами) с водой, пищей	Тонкий кишечник, желчные пути (вегетативные формы), толстый кишечник (цисты) — катаральный энтероколит, холангит, холецистит	Метронидазол, тинидазол, орнидазол, фуразолидон, нифурател
Балантидиаз	То же	Толстый кишечник (вегетативные формы, цисты) — различные формы острого и хронического колита, до язвенного	Метронидазол, тинидазол, орнидазол, тетрациклин
Токсоплазмоз	Больные животные (кошки, собаки, коровы, свиньи, овцы, грызуны), заражение через рот с водой, пищей (мясо, молоко, яйца и др.), через слизистые, поврежденную кожу (укусы членистоногих)	Внутриклеточный паразит локализуется в эпителии слизистых, в органах — конъюнктивит, иридоциклит, ретинит, ринит, бронхопневмония, гастроэнтерит, лимфаденит, миокардит, реже — менингит, энцефалит, гепатит. Проникает через плаценту, вызывает аборт и тяжелые дефекты развития плода	Пириметамин в сочетании с сульфадимидином, пириметамин + сульфадоксин (фансидар), ко-тримоксазол, спирамицин, клиндамицин, тетрациклин, левамизол

Окончание табл. 15

Заболевание	Источник и путь заражения	Локализация паразита и основные проявления патологии	Средства лечения
Трихомониаз	Больные люди и носители, заражение половым путем, через белье, при купании в стоячих водоемах	Половые органы, мочевыводящий тракт, толстый кишечник — подострый и хронический кольпит, уретрит, цистит, катаральный колит	Метронидазол, тинидазол, орнидазол, фуразолидон
Амебиаз	Больные животные и люди — носители цист, заражение через рот	Стенка и просвет толстого кишечника (вегетативные формы, цисты) — амебная дизентерия, хронический язвенно-геморрагический колит; после внедрения в сосуды — гематогенные абсцессы печени, легких, мозга	Метронидазол, тинидазол, орнидазол, хлорохин, тетрациклин
Лейшманиоз	Больные — люди, собаки, грызуны, заражение с укусом москита	Кожная форма — изъязвляющиеся папулы на лице, нижних конечностях. Висцеральная форма — поражение костного мозга, печени, селезенки	Меглюмина антимомиат, амфотерицин В, метронидазол

Метронидазол (трихопол, метрогил, клион, флагил) — нитропроизводные имидазола. Препарат предложен в 1957 г. в качестве противотрихомонадного средства. Вскоре была выяснена активность его против анаэробных простейших (лямблий, балантидий, амеб) и не образующих спор анаэробных бактерий. Не оказывает существенного действия на цистные формы паразитов. Препарат оказывает мощное паразитоцидное действие и вызывает гибель возбудителей в пределах суток в реально достижимых концентрациях. Принимают внутрь в таблетках (0,25 или 0,5) после еды 3 раза в день. Выпускается также в растворе для инъекций и в виде влагалищных свечей. Свойства препарата были описаны ранее. Наряду с ним для лечения протозойных инфекций могут назначаться другие нитроимидазолы — тинидазол, орнидазол.

Меглюмина антимомиат (глюкантим) — производное пентавалентной сурьмы — наиболее эффективное и специфичное средство для лечения лейшманиоза.

Лейшманиоз — сравнительно редкое паразитарное заболевание на большей части территории России. В основном он «завозной» из стран Средней Азии и обусловлен миграцией населения. В организме меглюмина антимомиат восстанавливается до трехвалентной сурьмы и в таком виде оказывает паразитоцидное действие на лейшманий, связывая сульфгидрильные группы ферментов. Обладает весьма высокой токсичностью и используется для лечения кожного и висцерального лейшманиоза в клинических условиях.

Противоглистные средства

Средства, избирательно действующие на определенные виды глистов, вызывающие гибель паразитов и используемые для лечения гельминтозов различной локализации.

В организме человека могут паразитировать свыше 250 различных видов глистов (гельминтов). За счет выделения токсических метаболитов и механическим путем гельминты наносят большой вред организму, особенно детскому. Длительно текущие гельминтозы могут сопровождаться развитием анемии, нарушением нервной деятельности, желудочно-кишечными расстройствами и некоторыми более тяжелыми изменениями. При внекишечной локализации гельминтов поражаются внутренние органы, кровеносные и лимфатические сосуды. Число людей, зараженных теми или иными гельминтами, на земном шаре очень высоко — свыше 2 млрд человек. В нашей стране число актуальных гельминтозов намного меньше, чем в тропических странах. Но некоторые «экзотические» гельминтозы могут завозиться оттуда. В этой главе они рассматриваться не будут.

Выделяют два типа гельминтов: *круглые черви (нематоды) и плоские черви (цестоды — ленточные черви и трематоды — сосальщики)*. Гельминты могут паразитировать в полостях тела (кишечник, желчный пузырь, мочевой пузырь и органы дыхания) и в тканях различных органов (мышцы, кожа, подкожная клетчатка, лимфатические узлы и сосуды, вены, сердце, головной мозг, печень, легкие). Часть гельминтов паразитирует в организме человека на стадии личинки, однако большинство находятся во взрослой стадии. Многие из них обитают в кишечнике. В организм человека паразиты проникают в форме яиц и личинок через рот с пищей, водой или заносятся грязными руками.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в создании средств для борьбы с паразитами, обитающими в кишечнике. Труднее решается задача подавления гельминтов, локализующихся в полости желчного пузыря, мочевого пузыря; и очень трудно — в тканях различных органов. В зависимости от действия на тех или иных гельминтов все *противоглистные средства подразделяются на три группы*. Выделяют препараты, применяемые при инвазии нематодами (противонематодные средства), цестодами (противоцестодные средства), трематодами (противотрематодные средства). Препараты первых двух групп при лечении кишечных гельминтозов широко применяют в амбулаторной практике.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕМАТОДОЗАХ

В организме человека нематоды могут паразитировать как в кишечнике, так и в тканях различных органов и крови, причем их локализация зависит от того, находятся ли они в личиночной стадии или это взрослые особи. Характеристика основных нематод, поражающих человека, дана в табл. 16.

В настоящее время имеется значительное число препаратов для лечения кишечных нематодозов. Это *мебендазол, албендазол, пирантел, пиперазин, левамизол*. Одни из них обладают широким спектром действия (мебендазол, албендазол) и подавляют многих нематод, другие действуют только на отдельных паразитов (пиперазин, пирантел).

Современные противонематодные средства, назначаемые внутрь, не требуют применения слабительных и специальной диеты. Большинство из них плохо всасывается из кишечника. Многие препараты сами обладают послабляющим действием и назначаются на непродолжительное время — 1 раз в сутки, 1–3 дня, редко дольше.

Таблица 16

Основные нематодозы

Название гельминта	Основная локализация	Название заболевания
<i>Ascaris lumbricoides</i> — аскарида	Тонкий кишечник	Аскаридоз
<i>Enterobius vermicularis</i> — острица	Нижний отдел тонкого и верхний отдел толстого кишечника	Энтеробиоз
<i>Trichocephalus trichiurus</i> — власоглав	Нижний отдел тонкого кишечника, толстый кишечник	Трихоцефалез
<i>Trichinella spiralis</i> — трихинелла	Тонкий кишечник, личинки — скелетная мускулатура	Трихинеллез

Мебендазол (вермокс) — производное бензимидазола, обладает широким спектром антигельминтного действия, активен в отношении многих нематод (аскариды, острицы, власоглав и др.), личиночных форм некоторых цестод (эхинококк). Подавляет как взрослые особи, так и личинки, обладает овоцидным действием (убивает яйца гельминтов). Основа механизма действия мебендазола — препятствие поглощению паразитами глюкозы, в результате чего страдает энергетический обмен у гельминтов. На поглощение глюкозы клетками млекопитающих не оказывает влияния. Нарушение двигательной активности паразитов и их гибель наступает не сразу — выделение с калом погибших гельминтов наблюдается в течение нескольких дней. Мебендазол обычно хорошо переносится и в связи с плохой всасываемостью из кишечника (не более 10 %) не вызывает каких-либо системных осложнений. Иногда при массивной инвазии гельминтами могут возникать боли в животе и понос. Противопоказано назначение препарата во время беременности и при развитии аллергических реакций на него. В связи с широким спектром антигельминтного действия мебендазол показан при смешанном заражении различными гельминтами. Как препарат выбора назначается при инвазии власоглавом.

Албендазол (немозол) по химической структуре и противоглистному действию близок к мебендазолу, отличается более высокой эффективностью в отношении личиночных форм цестод (эхинококка, свиного цепня), используется для лечения нематодозов (аскаридоза, энтеробиоза, анкилостомоза, трихоцефалеза, стронгилоидоза, трихинеллеза), эхинококкоза, нейроцистицеркоза (при заражении свиным цепнем), смешанных гельминтозов.

Пирантел (гельминтокс) — производное пиримидина, первоначально был использован в качестве антигельминтного средства в ветеринарной практике. Высокая эффективность и низкая токсичность позволили рекомендовать его для борьбы с некоторыми нематодами человека (аскаридами, острицами и др.). Пирантел действует на мышечные клетки нематод по типу деполяризующих мышечных релаксантов — вызывает стойкую деполяризацию и спастический паралич. Препарат плохо всасывается из ЖКТ, большая часть его выделяется с калом, меньшая (не более 15 %) — с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов. Тяжелых побочных эффектов, требующих отмены препарата, не вызывает, однако иногда могут возникать головные боли, головокружение, боли в животе, рвота, понос.

Пиперазин отличается довольно высокой эффективностью при аскаридозе. Механизм действия состоит в парализующем влиянии на нервно-мышечный ап-

парат гельминтов. Активен в отношении как половозрелых, так и неполовозрелых червей. Помимо противоглистного действия пиперазин усиливает перистальтику кишечника. В связи с последним эффектом, а также благодаря малой токсичности используется без соблюдения специальной диеты и назначения слабительных. Лишь при задержке стула приходится прибегать к применению солевых слабительных. Может вызывать диспепсические явления (тошноту, рвоту, понос). При передозировке пиперазина (приеме свыше 3–5 г/сут взрослым) отмечаются головная боль, головокружение, атаксия, сонливость и др. Органические заболевания ЦНС и недостаточность функции почек служат противопоказаниями для назначения пиперазина.

Левамизол (декарис) является одним из наиболее эффективных средств для лечения аскаридоза. Умеренно активен при некаторозе и стронгилоидозе. Подавляет обмен углеводов (ингибирует фермент сукцинатдегидрогеназу) у паразитов и вызывает паралич как зрелых гельминтов, так и личинок. Препарат всасывается из кишечника. Максимальный уровень в крови наблюдается через 2 ч, $T_{1/2}$ около 4 ч. При однократном и кратковременном приеме переносимость препарата хорошая. Иногда могут возникать боли в животе, тошнота, рвота, головная боль. Наряду с антигельминтным действием левамизол обладает свойствами иммуномодулятора и способен нормализовать функции фагоцитов и Т-лимфоцитов при иммунодефицитных состояниях. В этих случаях препарат назначается длительно и сравнительно часто вызывает побочные реакции — бессонницу, изменение вкуса и обоняния, кожные сыпи, агранулоцитоз.

Схемы применения у взрослых основных противонематодозных средств приведены в табл. 17. Дозировки противоглистных средств для детей разного возраста приводятся в инструкциях и справочниках.

Таблица 17

**Показания, примерные дозы
и схемы применения противонематодозных средств**

Препарат	Показания	Дозы (внутрь), г	Число приемов в сутки	Продолжительность лечения, сут
Мебендазол	Энтеробиоз	0,1	1	1
	Аскаридоз	0,1	2	3
	Трихоцефалез	0,1	2	3
	Трихинеллез	0,2–0,4,	3	3
		затем 0,4–0,5	3	10
Албендазол	Эхинококкоз	0,2	4	28
	Цистицеркоз	0,4	2	28–30
	Аскаридоз	0,4	1	1
	Трихоцефалез	0,4	1	3
	Трихинеллез	0,4	2	8–14
Пирантел	Аскаридоз	10 мг/кг массы тела	1	1
	Энтеробиоз	То же	1	1
Пиперазин	Аскаридоз	1,5–2,0	2	2
Левамизол	Аскаридоз и др.	0,15	1	1*

* При необходимости проводят 2–3 курса с интервалами 7–14 дней.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЦЕСТОДОЗАХ И ТРЕМАТОДОЗАХ

Основные цестоды, паразитирующие в организме человека, приведены в табл. 18. Эти паразиты распространены повсеместно. В организме человека, за исключением эхинококка, паразитируют взрослые особи, которые обитают в тонком кишечнике. Эхинококк (*Echinococcus granulosus*) является личиночной стадией собачьего цепня и поражает печень, легкие и другие органы. Свиной цепень в обычных условиях обитает в тонком кишечнике, но иногда, например при разрушении троглотид в кишечнике, яйца разрываются в просвете кишечника, из них выходят зародыши, проникают через стенку тонкой кишки и попадают в портальную вену. Током крови они разносятся по всему организму и оседают в тканях (поперечно-полосатых мышцах, сердце, подкожной клетчатке, головном мозге, глазах и др.), превращаясь в цистицерки (цистицеркоз).

Таблица 18

Основные цестодозы

Название гельминта	Основная локализация	Название заболевания
<i>Diphyllobotrium latum</i> — широкий лентец	Тонкий кишечник	Дифиллоботриоз
<i>Taenia solium</i> — свиной цепень	То же	Тениоз
<i>Taeniarhynchus saginatus</i> — бычий цепень	« — «	Тениаринхоз
<i>Hymenolepis nana</i> — карликовый цепень	« — «	Гименолепидоз
<i>Echinococcus granulosus</i> — эхинококк	Печень, легкие и другие органы	Эхинококкоз

Для лечения кишечных цестодозов применяется производное изохинолина *празиквантел* (*бильтрицид*) (табл. 19). К препарату чувствительны не только цестоды, но и трематоды. Активен против личинок свиного цепня и цистицерков. Нематоды к нему устойчивы.

Таблица 19

**Показания, примерные дозы
и схемы применения противоцестодозных средств**

Препарат	Показания	Разовая доза (внутри), мг/кг	Число приемов в сутки	Продолжительность, сут	Примечание
Празиквантел	Тениаринхоз	10	1	1	—
	Тениоз	То же	1	1	—
	Дифиллоботриоз	« — «	1	1	—
	Гименолепидоз	15—25	1	1	Повторно через 10 дней
	Цистицеркоз	10—50	3	30	Повторно через 2—6 мес.

Под влиянием празиквантела у паразитов возникает спастический паралич мускулатуры, связанный с усилением входа кальция внутрь клеток гельминтов. Параличу предшествует кратковременное повышение активности мышечных структур гельминтов. Празиквантел быстро всасывается при приеме внутрь. Мак-

симальная концентрация его в крови определяется через 1–2 ч, $T_{1/2}$ равняется 1,5 ч. Выделяется с мочой в виде метаболитов. Празиквантел применяется при цестодозах, трематодозах и смешанных инвазиях (цестоды и трематоды). Побочные эффекты: чувство дискомфорта и боли в животе, тошнота, головные боли, головокружение, лихорадка, кожные сыпи, эозинофилия.

Трематоды (сосальщики) паразитируют в организме человека в виде взрослых особей и в зависимости от вида локализуются в тонком кишечнике, в венах кишечника и мочевого пузыря, в гепатобилиарной системе и в легких. Наиболее актуальны в нашей стране трематодозы, вызванные печеночной двуусткой (фасциолез), легочной двуусткой (парагонимоз), кошачьей двуусткой (описторхоз); реже — шистосомами (шистозоматоз).

Выбор эффективных и безопасных средств для борьбы с этими паразитами весьма ограничен. Наиболее активным является *празиквантел*, который обычно вполне удовлетворительно переносится и имеет широкий спектр действия (табл. 20).

Таблица 20

**Показания, примерные дозы
и схемы применения противотрематодозных средств**

Препарат	Показания	Разовая доза	Число приемов в сутки	Продолжительность курса, сут
Празиквантел	Шистозоматозы: кишечный, мочеполовой и др.	20–25 мг/кг	3	10–28
	Фасциолез Парагонимоз Описторхоз	25 мг/кг	3	1–2

Вопросы и тестовые задания для самоконтроля

Антисептические и дезинфицирующие средства

1. Антисептические средства применяются:

Варианты ответов:

- а) для обеззараживания воды;
- б) для обработки и лечения инфицированных ран;
- в) для стерилизации хирургических инструментов;
- г) для обработки рук хирурга;
- д) для полоскания горла при ангине.

2. Для дезинфекции предметов ухода за больными применяют:

Варианты ответов:

- а) борную кислоту;
- б) хлорамин Б;
- в) калия перманганат;
- г) йодиол;
- д) этанол.

3. Какие возбудители малочувствительны к хлорсодержащим средствам?

Варианты ответов:

- а) вирусы;
- б) амёбы;
- в) туберкулезная палочка;
- г) холерный вибрион;
- д) возбудитель брюшного тифа.

4. К катионным детергентам относятся:

Варианты ответов:

- а) протаргол;
- б) йодиол;
- в) мирамистин;
- г) бриллиантовый зеленый;
- д) бензалкония хлорид.

5. Повидон-йод:

Варианты ответов:

- а) относится к красителям;
- б) относится к йодоформам;
- в) хорошо растворяется в воде;
- г) не растворяется в воде;
- д) оказывает бактериостатическое действие;
- е) оказывает бактерицидное действие;
- ж) применяется для дезинфекции помещений;
- з) применяется для лечения инфицированных ран.

6. Разведенный раствор водорода пероксида применяется:

Варианты ответов:

- а) для первичной обработки загрязненных ран;
- б) для обработки рук хирурга;
- в) для полоскания горла при ангине;
- г) для стерилизации инструментов;
- д) для остановки капиллярных кровотечений.

Химиотерапевтические средства**1. Какие группы антибиотиков оказывают бактерицидное действие?**

Варианты ответов:

- а) бета-лактамы;
- б) макролиды;
- в) аминогликозиды;
- г) тетрациклины;
- д) гликопептиды.

2. Широкий спектр противомикробного действия обладают:

Варианты ответов:

- а) бензилпенициллин;
- б) ампициллин;
- в) меропенем;
- г) доксициклин;
- д) ванкомицин;
- е) грамицидин С;
- ж) оксациллин;
- з) цефуроксим.

3. Амоксициллин:

Варианты ответов:

- а) имеет широкий спектр действия;
- б) устойчив к бета-лактамазам;
- в) эффективен в отношении синегнойной палочки;
- г) обладает низкой токсичностью;
- д) может вызывать дисбактериоз.

4. Цефтриаксон:

Варианты ответов:

- а) нарушает синтез бактериальных белков на уровне малой субъединицы рибосом;
- б) нарушает синтез микробной стенки;
- в) обладает узким спектром действия;
- г) действует преимущественно на грамотрицательную флору;
- д) применяется только парентерально.

5. Азитромицин:

Варианты ответов:

- а) относится к пенициллинам;
- б) относится к макролидам;
- в) действует преимущественно на грамположительную флору;
- г) действует преимущественно на грамотрицательную флору;
- д) активен в отношении хламидий, микоплазм, легионелл.

6. Амикацин:

Варианты ответов:

- а) относится к аминогликозидам;
- б) относится к тетрациклинам;
- в) действует преимущественно на грамположительную флору;
- г) активен в отношении туберкулезной палочки;
- д) активен в отношении хламидий, микоплазм;
- е) оказывает нефротоксическое действие, снижает слух, угнетает нервно-мышечную передачу.

7. В состав ко-тримоксазола входят:

Варианты ответов:

- а) сульфадиметоксин;
- б) сульфаметоксазол;
- в) метронидазол;
- г) моксифлоксацин;
- д) триметоприм.

8. К фторхинолонам относятся:

Варианты ответов:

- а) офлоксацин;
- б) ко-тримоксазол;
- в) налидиксовая кислота;
- г) ципрофлоксацин;
- д) нитрофурантоин;
- е) метронидазол;
- ж) левофлоксацин.

9. Ципрофлоксацин:

Варианты ответов:

- а) эффективен в отношении большинства грамотрицательных бактерий;
- б) эффективен в отношении спирохет;
- в) оказывает бактерицидное действие;
- г) оказывает бактериостатическое действие;
- д) плохо всасывается в ЖКТ;
- е) хорошо проникает в ткани.

10. Какие препараты создают высокую концентрацию в моче и применяются при инфекциях мочевыводящих путей?

Варианты ответов:

- а) нифуроксазид;
- б) нитрофурантоин;
- в) фуразолидон;
- г) фуразидин;
- д) нифурател;
- е) нитроксолин.

11. К противотуберкулезным препаратам первого ряда относятся:

Варианты ответов:

- а) амикацин;
- б) рифампицин;
- в) изониазид;
- г) этионамид;
- д) моксифлоксацин;
- е) циклосерин;
- ж) этамбутол;
- з) пиразинамид.

12. К противотуберкулезным препаратам второго ряда относятся:

Варианты ответов:

- а) этионамид;
- б) изониазид;
- в) амикацин;
- г) рифампицин;
- д) моксифлоксацин;
- е) циклосерин;
- ж) этамбутол;
- з) пиразинамид.

**Противогрибковые средства. Противовирусные средства.
Противопаразитарные средства**

1. При грибковых поражениях кожи местно применяются:

Варианты ответов:

- а) клотримазол;
- б) флуконазол;
- в) нистатин;
- г) тербинафин;
- д) микосептин;
- е) нафтифин;
- ж) гризеофульвин.

2. Для лечения кандидоза местно применяются:

Варианты ответов:

- а) нафтифин;

- б) нистатин;
- в) гризеофульвин;
- г) натамицин;
- д) клотримазол;
- е) флуконазол.

3. Для лечения глубоких микозов применяются:

Варианты ответов:

- а) нистатин;
- б) флуконазол;
- в) клотримазол;
- г) вориконазол;
- д) тербинафин;
- е) амфотерицин В;
- ж) итраконазол.

4. К противовирусным средствам, применяемым для лечения герпеса, относятся:

Варианты ответов:

- а) ацикловир;
- б) пенцикловир;
- в) римантадин;
- г) зидовудин;
- д) тилорон.

5. В отношении вирусов гриппа активны:

Варианты ответов:

- а) зидовудин;
- б) римантадин;
- в) осельтамивир;
- г) ацикловир;
- д) ингавирин.

6. При ВИЧ-инфекции применяются:

Варианты ответов:

- а) занамивир;
- б) зидовудин;
- в) ацикловир;
- г) ламивудин;
- д) осельтамивир;
- е) невирапин;
- ж) саквинавир.

7. Противовирусные средства широкого спектра действия:

Варианты ответов:

- а) рибавирин;

- б) ацикловир;
- в) интерфероны (альфаферон);
- г) римантадин;
- д) циклоферон;
- е) тилорон.

8. Для лечения амебиаза, лямблиоза, трихомониаза применяются:

Варианты ответов:

- а) метронидазол;
- б) мебендазол;
- в) тинидазол;
- г) мефлохин;
- д) орнидазол;
- е) празиквантел.

9. Для индивидуальной профилактики малярии применяются:

Варианты ответов:

- а) тинидазол;
- б) мефлохин;
- в) хлорохин;
- г) доксициклин;
- д) ампициллин;
- е) метронидазол.

10. Для лечения кишечных гельминтозов применяются

а – нематодоза (аскаридоза);

б – цестодоза (тениоза):

Варианты ответов:

- а) празиквантел;
- б) мебендазол;
- в) левамизол;
- г) метронидазол;
- д) пиперазин;
- е) пирантел.

Раздел 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Средства, действующие на афферентную нервную систему

Средства, действующие на афферентную часть периферической нервной системы, включающую окончания чувствительных нервов и афферентные проводники, подразделяются на следующие основные группы:

- 1) местноанестезирующие;
- 2) вяжущие, обволакивающие, пленкообразующие, смягчительные и адсорбирующие;
- 3) раздражающие.

Местноанестезирующие средства

Избирательно блокируют возбудимость чувствительных окончаний и проведение импульсов по нервам и нервным стволам в месте непосредственного применения. Вызывают утрату болевой чувствительности; в больших концентрациях подавляют все виды чувствительности.

Для местного обезболивания тканей во время оперативных вмешательств издавна применялось охлаждение льдом или легко испаряющимися жидкостями, перетягивание конечности жгутом. Однако лишь после открытия фармакологами местноанестезирующих средств метод местного обезболивания получил широкое распространение в хирургии. В 1879 г. наш соотечественник В. К. Анреп впервые изучил местноанестезирующие свойства кокаина — алкалоида южноамериканского растения *Erythroxylon coca*. Испытав на себе его действие, В. К. Анреп предложил использовать местное обезболивание кокаином в хирургии. В 1884 г. кокаин был впервые применен при офтальмологических операциях. Огромный вклад в развитие местного обезболивания внесли отечественные ученые (Р. Р. Вреден, А. В. Вишневский, С. С. Юдин и др.).

Кокаин оказался средством, мало подходящим для местного обезболивания; он высокотоксичен и обладает способностью вызывать лекарственную зависимость. Совместными усилиями химиков и фармакологов были получены и исследованы многие тысячи заменителей кокаина, из них несколько препаратов получили признание клиницистов и широко используются в различных странах. В химическом отношении местные анестетики представляют собой сложные эфиры ароматических кислот (бензойной, парааминобензойной и др.) или соответствующие амиды (табл. 21). Характер связи определяет судьбу этих веществ в организме и другие свойства.

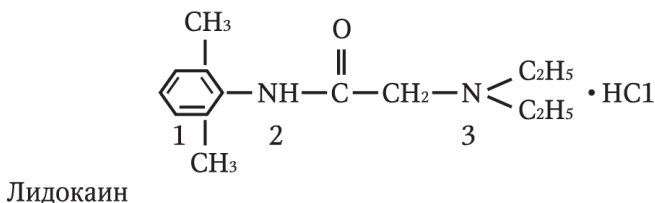
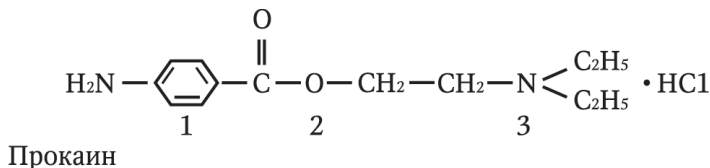
Таблица 21

Классификация местных анестетиков

Эфиры ароматических кислот	Амиды ароматических аминов
[Кокаин]	Лидокаин
Прокаин (новокаин)	Тримекаин
Тетракаин (дикаин)	Артикаин (ультракаин)
Бензокаин (анестезин)	Бупивакаин (маркаин)
Оксибупрокаин (инокаин)	Ропивакаин (наропин)

Для местных анестетиков характерно наличие в их химической структуре ароматического ядра (1), соединенного эфирной или амидной связью (2) с аминоалкильной группой (3) (см. схему). Ароматическое ядро обуславливает липофильность молекулы местного анестетика, способность проникать через клеточные мембраны.

Промежуточная цепочка, содержащая эфирную или амидную связь, определяет стойкость соединения и, следовательно, длительность действия (соединения с эфирной связью довольно быстро гидролизуются эстеразами плазмы).



Химическая структура местных анестетиков (объяснение в тексте)

Аминоалкильная группа (3) определяет возможность молекулы образовывать соли с кислотами, следовательно, способность этих соединений растворяться в воде (их основания в воде нерастворимы). Выпускаются местные анестетики в виде солянокислых солей, за исключением бензокаина, который не содержит аминоалкильной группы и не растворяется в воде. Для того чтобы препарат проявил свое местноанестезирующее действие, должен произойти гидролиз соли и освобождение основания. Этот процесс протекает лишь в щелочной среде (рН тканей в обычных условиях составляет 7,35–7,4), поэтому в воспаленных тканях местные анестетики не активны, так как в кислой среде (рН в очаге воспаления — 5–6) гидролиза солей не происходит и основания, необходимые для специфического эффекта, не освобождаются.

Основания местных анестетиков очень плохо растворимы в воде и в среде, окружающей нервные волокна, выпадают в виде микрочастиц. Последние обладают выраженной липотропностью и усиленно поглощаются мембранами нервных волокон. Однако для проявления анестезирующего эффекта основание (уже в мембране) должно перейти в катионную ионизированную форму, после чего оно приобретает способность связываться с рецептором.

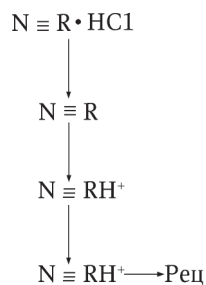
Весь процесс местной анестезии можно схематически представить так:

Соль местного анестетика — хорошо растворима в воде, удобна для применения; анестезирующими свойствами не обладает.

Основание местного анестетика — неионизированная, не растворимая в воде форма; хорошо растворяется в липидах мембран, накапливается в последних.

Ионизированная катионная форма анестетика — способна связываться с рецепторами мембраны в области потенциал-зависимых натриевых каналов.

Взаимодействие с рецепторами → блокада натриевых каналов → нарушение прохождения ионов Na^+ через мембрану; стабилизация потенциала; блок проведения и генерации импульсов.



Плохую растворимость оснований анестетиков в воде необходимо учитывать при приготовлении из них стерильных растворов. Если стерилизация производится в обычной посуде из щелочного стекла, гидролиз препарата (вследствие перехода щелочи в раствор) происходит *in vitro* и нерастворимое в воде основание анестетика выпадает в виде микроскопических частиц. Местноанестезирующая активность такого раствора будет значительно ниже ожидаемой. Особенно чувствителен к повышению pH тетракаин. Поэтому приготовление и стерилизацию растворов местных анестетиков необходимо проводить в химической посуде из нейтрального стекла. Шприцы для введения местных анестетиков нельзя стерилизовать в щелочной воде.

В зависимости от способа и целей применения анестетиков различают следующие основные виды местного обезболивания:

а) *поверхностная, или терминальная, анестезия*, при которой происходит потеря болевой чувствительности слизистыми оболочками при нанесении на них мазей или раствора анестетика. Терминальная анестезия очень широко используется в отоларингологии, офтальмологии, урологии, при лечении ожогов, язв и т. п.;

б) *проводниковая, или регионарная, анестезия* наступает в результате блокады анестетиком крупного нервного ствола. В этом случае утрачивается болевая чувствительность в той области, которую иннервирует этот нервный ствол. Проводниковая анестезия часто применяется в стоматологии, хирургии, с терапевтическими целями (при невралгиях);

в) *инфильтрационная анестезия* достигается пропитыванием тканей раствором местного анестетика. Она широко используется в хирургической практике;

г) *спинальная (субарахноидальная, спинномозговая) и эпидуральная анестезия*. Спинальная анестезия осуществляется введением анестетика в субарахноидальное пространство, под твердую оболочку спинного мозга (в спинномозговую жидкость), в результате чего блокируется передача возбуждения в чувствительных корешках спинного мозга. При эпидуральной анестезии анестетик вводят в пространство над твердой оболочкой спинного мозга. Эти виды анестезии применяются при операциях на нижних конечностях и органах малого таза, а также для послеоперационного обезболивания;

д) *внутрикостная анестезия*. Раствор анестетика вводят в губчатое вещество кости, а выше места инъекции накладывают жгут. Препарат распределяется в тканях конечности, и наступает полная анестезия, длительность которой практически определяется допустимым сроком наложения жгута. Этот метод обезболивания иногда применяют в практике ортопедии и травматологии.

Для каждого вида анестезии имеются свои препараты выбора и своя техника выполнения. Выбор препаратов для того или иного вида местного обезболивания определяется их способностью проникать в слизистые оболочки, силой и длительностью действия, токсичностью. Сравнительная характеристика анестетиков дана в табл. 22.

Для инфильтрационной анестезии, где используются большие количества растворов, наиболее подходящими препаратами являются прокаин, тримекаин и лидокаин. Они относительно малотоксичны, что обеспечивает необходимую безопасность. Эти же препараты применяются и для внутрикостной анестезии. При проведении спинномозговой анестезии особое значение имеет длительность действия анестетика, так как сделать повторную пункцию в ходе операции чаще всего невозможно. Поэтому предпочтение отдается обычно длительно действующим препаратам: лидокаину и тримекаину (до 1 ч), бупивакаину и ропивакаину (2–3 ч). Для терминальной анестезии важно, чтобы препарат хорошо проникал в толщу слизистой оболочки. Такими анестетиками являются тетракаин, лидокаин, тримекаин, оксибупрокаин (в глазной практике).

Таблица 22

Сравнительная характеристика основных местных анестетиков

Препарат	Активность при анестезии			Токсичность (прокаин-1)
	поверхностной (кокаин-1)	инфильтрационной (прокаин-1)	проводниковой (прокаин-1)	
Прокаин	0,1*	1	1	1
Тетракаин	10	10–15**	10–15**	20
Тримекаин	0,4	2–3	2,5–3,5	1,3–1,4
Лидокаин	0,6	3–4	2,5–3,5	1,5–2,0
Бупивакаин	—	16	16	8

* В высоких концентрациях (выше 10–20 %) прокаин вызывает анестезию роговицы, но при этом повреждает эпителий.

** Для инфильтрационной и проводниковой анестезии тетракаин не применяется.

При анестезии областей с богатым кровоснабжением (лицо, полость рта, глотка, гортань, трахея и т. п.) быстрое всасывание раствора анестетика может привести к интоксикации. Для уменьшения скорости всасывания и удлинения эффекта к раствору анестетика часто добавляют сосудосуживающие средства (эпинефрин, фенилэфрин). Это оказывается целесообразным, когда объем раствора, необходимый для обеспечения вмешательства, не превышает 50 мл. В противном случае возможны побочные реакции, связанные с введением в организм избыточных количеств эпинефрина: тахикардия, боли в области сердца, подъем АД. По этим же соображениям не следует повышать концентрации эпинефрина в растворе местного анестетика более чем до 1 : 200 000 (1 мл, или 20 капель, ампульного 0,1 % раствора эпинефрина на 200 мл раствора анестетика).

Резорбтивное действие местных анестетиков весьма многообразно. Наиболее ярко оно проявляется при внутривенном введении этих средств или всасывании больших количеств растворов из подкожной клетчатки и мышц. При медленном внутривенном введении раствора прокаина удастся проследить различные стороны его резорбтивного действия. В результате прямого влияния препарата на ЦНС постепенно развивается торможение, которому нередко предшествуют необычные ощущения в виде потери чувства веса и «схемы» тела.

По мере поступления анестетика в ЦНС развивается аналгезия, преимущественно поверхностных тканей, «прокаиновый» сон и, наконец, наркоз. Наиболее подвержены воздействию прокаина полисинаптические пути спинного мозга, восходящая активирующая система и кора больших полушарий.

Наряду с центральным действием прокаина проявляется и периферическое. Он способен выключать сосудисто-тканевые интерорецепторы («эндоанестезия»), угнетать проведение импульсов в ганглиях вегетативной иннервации и за счет этого оказывать спазмолитическое действие. На проводящую систему сердца оказывает в целом угнетающее влияние. Частота сердечных сокращений снижается (особенно, если она была повышена), замедляется проведение импульсов. С этими свойствами препарата связана противоаритмическая активность. В той или иной степени указанные свойства присущи и другим местным анестетикам. Бупивакаин оказывает более сильное кардиотоксическое действие.

В отличие от других анестетиков кокаин оказывает на ЦНС главным образом возбуждающее влияние. Этот эффект, по-видимому, обусловлен повышенной активацией адренорецепторов ЦНС. Концентрация медиатора в синаптической щели возрастает, вследствие чего он дает усиленный и удлинённый эффект. У человека кокаин вызывает эйфорию, галлюцинации. При повторном назначении, подобно морфину, легко дает зависимость — кокаинизм. Кокаин вызывает тахикардию, сужение сосудов и гипертензию. В настоящее время практически не используется.

Симптомы легкой интоксикации местными анестетиками (сонливость, двигательная заторможенность, головокружение, тошнота) обычно быстро проходят и специального лечения не требуют. Если передозировка значительна, на первый план выступает картина возбуждения (растормаживания) ЦНС: повышенная рефлекторная возбудимость, нарастающее беспокойство, вздрагивания, рвота и, наконец, судороги. Так как в судороги вовлекается дыхательная мускулатура, развивается кислородное голодание. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. При отравлении тетракаином еще до наступления судорог может развиваться коллапс. Первая помощь при наличии симптомов возбуждения состоит в применении диазепамов или барбитуратов (тиопентала натрия) в минимальных дозах, снимающих судороги, назначении кислорода и сердечно-сосудистых средств. Стимуляторы ЦНС, в том числе дыхательные analeптики, противопоказаны (опасность судорог). При угнетении дыхания — искусственная вентиляция легких.

Иногда к местным анестетикам (чаще к прокаину) развивается повышенная чувствительность (аллергия): кожные сыпи, зуд, покраснение и отек кожи с последующими явлениями дерматита. В этом случае сенсibilизация имеет перекрестный характер и проявляется ко всем местным анестетикам — производным парааминобензойной кислоты. Их применять не следует, но при необходимости для проведения местной анестезии можно использовать тримекаин и лидокаин. Повышенная чувствительность к последним встречается крайне редко.

Местные анестетики — сложные эфиры — подвергаются в крови разрушению с помощью ложной холинэстеразы. С наибольшей скоростью гидролизуетсЯ прокаин. При этом он распадается на фармакологически малоактивную парааминобензойную кислоту (ПАБК) и аминоспирт — диэтиламиноэтанол (ДЭАЭ), которому присуще большинство резорбтивных свойств прокаина. В целом же продукты гидролиза прокаина значительно менее токсичны, чем сам анестетик.

Как пример скорости инактивации прокаина в плазме человека можно привести следующие цифры: через 30 мин после внутривенного (медленного) введе-

ния 2 г прокаина концентрация его в крови падает в 3 раза, а спустя 1 ч определить препарат уже не удастся. До 70–80 % образующейся ПАБК и 20–35 % ДЭАЭ выводится почками в течение суток. Скорость гидролиза тетракаина ложной холинэстеразой происходит в 5 раз медленнее, чем прокаина, что в какой-то мере объясняет его высокую токсичность. Местные анестетики с амидной связью не подвержены действию холинэстеразы; они значительно медленнее и труднее инактивируются в организме. До 20 % лидокаина выводится почками за сутки, остальное подвергается превращениям в печени.

Показания к применению местных анестетиков весьма широки:

1. Инфильтрационная анестезия. Применяют 0,25–0,5 % растворы прокаина, 0,125–0,5 % растворы лидокаина, 0,125–0,25 % растворы бупивакаина. Длительность прокаиновой анестезии обычно не превышает 20–30 мин, лидокаиновой — до 1 ч, бупивакаиновой — более 2 ч. Спустя это время анестетик приходится вводить повторно. В стоматологической практике часто применяют артикаин (ультракаин — 1 % раствор), обеспечивающий быструю и длительную анестезию.

2. Проводниковая анестезия. Используют 1–2 % растворы прокаина, лидокаина, артикаина и 0,25–0,5 % растворы бупивакаина и ропивакаина. Скорость развития и длительность проводниковой анестезии зависят от применяемого препарата и блокируемых нервных стволов и сплетений: чем крупнее нервы и сплетения, тем медленнее развивается эффект.

3. Спинномозговая анестезия (субдуральная). Ее чаще производят 2–5 % раствором лидокаина, иногда 0,25–0,5 % раствором бупивакаина или ропивакаина. При отсутствии этих препаратов можно использовать прокаин (5 % раствор). При эпидуральной анестезии используют те же растворы анестетиков, их вводят в спинномозговой канал без прокалывания твердой оболочки; раствор находится «над ней» и омывает чувствительные корешки, входящие в спинной мозг, вызывая их анестезию.

4. Терминальная анестезия слизистых оболочек достигается применением растворов тетракаина (редко), лидокаина или тримекаина (с добавлением эпинефрина, лучше непосредственно перед анестезией).

Концентрации растворов и допустимые количества их следующие.

Тетракаин (дикаин) — высшая разовая доза для взрослых 3 мл 3 % раствора (90 мг). В связи с высокой токсичностью тетракаина рекомендуется пользоваться менее концентрированными растворами (0,25–1 %) и лишь в крайнем случае прибегать к 2–3 % растворам, точно отмеряя их количество перед анестезией. У детей до 10 лет тетракаин (кроме глазных капель) не применяется.

Лидокаин, тримекаин — 2–5 % растворы используются в виде смазываний, инстилляций, капель (до 10 мл 5 % раствора). Лидокаин в этих же концентрациях назначается в форме мази, геля, спрея (аэрозоля), трансдермальной терапевтической системы; тримекаин — в составе комбинированной мази *левосин*.

При язвенной болезни желудка, гастритах, рвоте, связанной с заболеваниями желудка, — прокаин (0,5 % раствор по 1 столовой ложке 3–4 раза в день).

При заболеваниях прямой кишки (геморрой, трещины) бензокаин или прокаин применяются в свечах (по 0,05–0,2). Бензокаин входит в состав комбинированных свечей *анестезол*.

При крапивнице, заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом, для обезболивания раневой, ожоговой и язвенной поверхностей используют бензокаин в виде 5–10 % мазей, паст, присыпок. Кроме того, для обезболивания ожоговой поверхности, а также при смене повязок, вскрытии абсцессов и т. п. могут исполь-

зоваться лидокаин (в виде спрея), тримекаин (в составе комбинированной мази левосин).

Применение местных анестетиков — производных парааминобензойной кислоты (ПАБК), — в частности прокаина, у больных, получающих сульфаниламидные препараты в связи с каким-либо инфекционным заболеванием, приводит к снижению противомикробной активности последних, поскольку один из метаболитов прокаина — ПАБК — является их конкурентным антагонистом.

Из реже используемых местных анестетиков можно назвать мепивакаин (карбокаин), этидокаин, прилокаин — это относительно малотоксичные препараты группы амидов, пригодные для разных видов анестезии.

Вяжущие, обволакивающие, пленкообразующие и адсорбирующие средства

Средства, предохраняющие слизистые оболочки, кожу, раневые поверхности и находящиеся в них окончания чувствительных нервов от воздействия различных раздражающих и повреждающих агентов, а также препятствующие всасыванию нежелательных для организма веществ и ядов.

Данные средства можно разделить на препараты, модифицирующие структурные компоненты защищаемой поверхности — вяжущие средства, и не модифицирующие их — обволакивающие, пленкообразующие и адсорбирующие средства, отчасти таким действием обладают смягчительные средства.

Все эти средства обеспечивают защиту поверхностей, а иногда и всего организма, благодаря адсорбции и предупреждению всасывания раздражающих, ядовитых и нежелательных для организма соединений.

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Эти вещества способны коагулировать белки на поверхности слизистой оболочки, в области ран, язв. Коагулированные белки образуют пленку, которая защищает чувствительные окончания от воздействия местных повреждающих факторов. Поверхность слизистой, обычно имеющей складчатую структуру с многочисленными криптами, уменьшается — «стягивается», мелкие сосуды механически суживаются, может иметь место и дубящий эффект — надслизистый белковый слой отдает воду, становится более плотным, уменьшается проницаемость мембран, все это приводит к уменьшению местных проявлений воспаления.

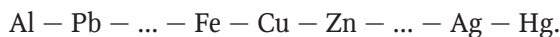
Классификация вяжущих средств основана на химическом строении препаратов:

1. Органические вяжущие средства — танин (галлодубильная кислота, которую получают из чернильных орешков — наростов на молодых побегах малоазийского дуба); препараты растений, содержащих танин и другие многоосновные кислоты, — это настои, отвары, настойки или экстракты из коры дуба, травы зверобоя, череды, корневища змеевика, лапчатки, айры, корневища и корня кровохлебки, соплодий ольхи, листа шалфея, цветков ромашки, лабазника вязолистного, плодов черемухи, черники и др.

2. Неорганические вяжущие средства — препараты некоторых солей металлов (в виде слабых растворов, порошков и других лекарственных форм): свинца ацетат, квасцы алюминий-калий, меди сульфат, цинка сульфат; препараты висмута — висмута трикалия дицитрат (де-нол), висмута нитрат основной, ксероформ, дерматол; препараты серебра — протаргол, колларгол.

Органические вяжущие средства образуют с белками устойчивые нерастворимые альбуминаты. Эти альбуминаты не диссоциируют, вследствие чего действие кислот ограничивается лишь самым поверхностным слоем белков и не распространяется на подлежащие ткани.

Неорганические вяжущие средства также дают с белками альбуминаты, причем плотность последних и прочность связывания катионов зависят от характера металла. По этим свойствам металлы можно построить в определенный ряд (ряд Шмидеберга):



Способность альбумината диссоциировать, т. е. отдавать катион, приводит к тому, что катион коагулирует все новые слои белка, захватывая клеточные мембраны. Возникает *раздражающий эффект* с вовлечением в реакцию чувствительных нервных окончаний, а при более глубоком действии металла на ткань — последовательный некроз уже многих слоев клеток — *прижигающее действие*. Левые члены ряда Шмидеберга проявляют лишь вяжущее и слабое раздражающее действие; средние, в зависимости от концентрации, — все три вида активности; правые — преимущественно прижигающий и антимикробный эффекты. В настоящее время неорганические вяжущие средства применяются сравнительно редко.

Показания к применению вяжущих средств:

1. Острые воспалительные заболевания пищеварительного тракта. Растительные вяжущие средства (настои, отвары, экстракты) назначают внутрь при гастритах, энтеритах, энтероколитах; в виде полосканий — при стоматитах; клизм — при колитах. Следует иметь в виду, что подобные средства оказывают главным образом симптоматический эффект и не исключают необходимости фармакологического воздействия на возбудителя инфекционного заболевания.

2. Язвенная болезнь, хронические гастриты и дуодениты. Для защиты поврежденной слизистой оболочки от раздражения пищей, соляной кислотой и дальнейшей деструкции протеолитическими ферментами используют, наряду со средствами специальной терапии, висмута трикалия дицитрат (де-нол), висмута нитрат основной и некоторые растительные вяжущие компоненты (из корневища аира) в составе комбинированных препаратов (викалин, викаир).

3. Острые ларингиты, трахеиты, бронхиты. В виде ингаляций могут применяться свежие отвары шалфея, ромашки, которые наряду с вяжущим, протективным и бальзамическим действием (за счет эфирных масел) на слизистые дыхательных путей обладают умеренной антибактериальной активностью.

4. Конъюнктивиты, хронический катаральный ларингит, уретриты. В качестве вяжущих и антисептических средств используются слабые (0,1–0,25 %) растворы цинка сульфата или меди сульфата, протаргол в форме капель, смазываний, инстилляций.

5. Ожоги, язвы, травмы кожи и мягких тканей. В качестве вяжущих средств в растворах и аэрозолях могут применяться любые растительные препараты с подобными свойствами.

6. Острые отравления алкалоидами, тяжелыми металлами. Здесь речь идет уже не о вяжущем действии, а об осаждении и связывании многоосновными растительными кислотами указанных ядов (морфин, атропин, соли меди и др.). Тем самым предотвращается их всасывание. Для лечения отравлений чаще всего используется танин в виде 0,5 % водного раствора для промывания желудка с последующим тщательным удалением промывных вод, поскольку связывание ядов танином носит обратимый характер.

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ, ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИЕ И МЯГЧИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Эти средства обеспечивают защиту поверхностных тканей и окончаний чувствительных нервов, не вступая во взаимодействие с белками или какими-либо структурами клеток.

К *обволакивающим средствам* относятся вещества, которые образуют в воде коллоидные растворы. Наиболее распространенными обволакивающими средствами являются крахмальная слизь и слизь из семян льна, а также полимер бутилвинилового эфира — бальзам поливинокс (винилин, бальзам Шостаковского). Обволакивающие средства на поверхности поврежденных слизистых оболочек образуют защитное покрытие, предохраняющее чувствительные нервные окончания от раздражения, оказывая при этом противовоспалительное и болеутоляющее действие.

Показания к применению. Обволакивающие средства применяются внутрь при воспалительных и язвенных поражениях слизистой оболочки желудка (гастрит, язвенная болезнь) и кишечника (энтероколит). Их назначают внутрь, а также в клизме совместно или непосредственно перед пероральным приемом или ректальным введением лекарственных препаратов, обладающих раздражающим действием. Они применяются при отравлениях кислотами, щелочами и едкими жидкостями (растворы фенола, хлорной извести и др.) с целью покрытия воспаленной и изъязвленной поверхности слизистой оболочки коллоидной пленкой. При этом обволакивающие средства адсорбируют молекулы раздражителя на своих крупных коллоидных частицах. Препятствуя возникновению рефлексов со слизистой оболочки желудка и кишечника, данные вещества оказывают противорвотное и антидиарейное действие. Обволакивающим действием обладают также комбинированные препараты — алмагель, содержащий гелеобразную гидроокись алюминия; фосфалюгель, в состав которого входят гели пектина и агар-агара. Названные препараты и поливинокс применяются при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Поливинокс обладает, кроме того, противомикробным действием и используется при колитах, трофических язвах, при лечении гнойных ран, наносится на кожу при воспалительных заболеваниях, ожогах, отморожениях.

ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИЕ СРЕДСТВА

При нанесении их на раны или язвы образуется плотный полимерный эластичный защитный барьер, отделяющий ткани от соприкосновения с внешней средой. К пленкообразующим средствам относятся медицинские клеи (клеол, БФ-6, клефулин), препараты на основе коллагена (пленка облекол), специальных смол (фурапласт), в том числе аэрозольные препараты сложного состава (лифузоль, олазоль и др.). Специфичность действия этих защитных средств определяется содержащимися в них противомикробными (нитрофурал, хлорамфеникол), ранозаживляющими (метилурацил, облепиховое масло), обезболивающими (бензокаин) и другими веществами.

Показания к применению. Пленкообразующие средства применяются для обработки ссадин, царапин, порезов кожи, для защиты от инфицирования операционных ран, послеоперационных кожных швов, при лечении ожогов, трофических язв (рана должна быть сухая и чистая). Пленка удерживается на коже от 2—3 до 6—8 дней, при необходимости ее можно легко удалить с помощью спирта, эфира, ацетона.

Защитным действием на кожу и слизистые оболочки обладают также *мягчительные средства* — это масла, жиры или жироподобные вещества (глицерин, рас-

тительные масла: оливковое, подсолнечное и др.; вазелин, ланолин, жир свиной очищенный). Они придают тканям большую эластичность и защищают их от воздействия раздражающих факторов среды. Их применяют в виде защитных, лечебных и косметических мазей, паст, линиментов, кремов и т. п.

АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Представляют собой тонко измельченные биологически неактивные порошки с большой поверхностью, на которой могут адсорбироваться ядовитые, раздражающие и нежелательные для всасывания вещества (соли тяжелых металлов, алкалоиды, токсины, холестерин, газы и др.). К адсорбирующим средствам относятся: уголь активированный (карболен), тальк (магния силикат), глина белая (каолин — содержит алюминия силикат с небольшой примесью силикатов кальция и магния), а также магния оксид, цинка оксид, лигнин гидролизный (полифепан), диосмектит (смекта) и др.

Показания к применению. Уголь активированный применяется при лечении острых отравлений. Адсорбция яда на поверхности угля будет задерживать его всасывание из кишечника и одновременно уменьшать раздражение рецепторов слизистой оболочки. При отравлениях применяют по 20—30 г угля активированного внутрь в виде взвеси в воде или производят взвесью промывание желудка. При вздутии кишечника (метеоризме) принимают по 1—3 г угля (в воде) 3—4 раза в день. В качестве *энтеросорбентов* при отравлениях, заболеваниях кишечника, сопровождающихся брожением, гниением, метеоризмом, применяется целый ряд препаратов, созданных на основе угля активированного и обладающих большей адсорбционной способностью, таких как гранулированный энтеросорбент «СКН», порошок «карболонг», таблетки угля активированного «КМ», содержащие, кроме угля, белую глину и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы. При неинфекционной диарее иногда назначают внутрь в качестве адсорбента глину белую (каолин), диосмектит (смекту).

Энтеросорбент полифепан, получаемый при переработке продуктов гидролиза древесины (лигнина), при приеме внутрь способен адсорбировать бактерии, токсины, газы в желудочно-кишечном тракте. Он применяется при инфекционной и неинфекционной диарее, метеоризме, интоксикации. Есть данные, что полифепан оказывает гипохолестеринемическое действие. Длительное применение энтеросорбентов постепенно приводит к обеднению организма витаминами, гормонами, жирами, белками, сопровождается нарушениями функции кишечника (поносами или запорами). Другие адсорбирующие средства (тальк, магния оксид, цинка оксид) часто применяются в составе различных присыпок, мазей, паст, которые наносят на воспаленную или поврежденную влажную поверхность кожи. Эти вещества оказывают *подсушивающее действие* и защищают рецепторы от раздражающих внешних воздействий.

Раздражающие средства

Препараты, возбуждающие окончания чувствительных нервных волокон и вызывающие рефлекторные и местные эффекты: улучшение кровоснабжения и трофики тканей, ослабление болей.

Раздражающие средства применяются наружно, чаще в виде растираний. Они оказывают неспецифическое возбуждающее действие на заложенные в коже нервные окончания (рецепторы), избирательно реагирующие на определенные виды

раздражений (болевые, температурные и т. п.). Раздражение этих рецепторов приводит к соответствующим рефлекторным сдвигам. Кроме воздействия на рецепторы, раздражающие средства вызывают локальное освобождение биологически активных веществ — аутокинов: кининов, гистамина, простагландинов и др. Последние оказывают местное сосудорасширяющее действие, которое сопровождается гиперемией и улучшением питания тканей.

С целью рефлекторного действия на больной орган раздражающие средства применяют на участках кожи, которые получают чувствительную (и трофическую) иннервацию из того же сегмента спинного мозга (рис. 5). Воспалительный очаг в каком-либо органе является источником патологических, в частности болевых, раздражений, которые непрерывно поступают в соответствующий сегмент спинного мозга, а оттуда — в высшие отделы ЦНС. В нервных центрах создается очаг стойкого возбуждения (доминантный очаг).

При нанесении дополнительного раздражения (например, с помощью горчицы) на определенный участок кожи возникает новый поток импульсов в нервные центры иного назначения. Временно в ЦНС создается новый доминантный очаг возбуждения, а старый угасает. Болевые ощущения ослабевают или исчезают. В рефлекторных реакциях участвует как соматическая, так и вегетативная иннервация. Возбуждение последней меняет условия кровоснабжения и питания больного органа. Воспалительный процесс ликвидируется быстрее. При длительном контакте раздражающего средства с кожей возможно ее повреждение типа ожога с последующим воспалением, поэтому при появлении сильных болевых ощущений воздействие раздражающего средства необходимо прекратить.

Суммарное местное и рефлекторное действие раздражающих средств сопровождается:

- расширением сосудов с улучшением трофики тканей и оттока жидкости в области применения препарата;
- усилением тех же функций в сегментарно расположенных внутренних органах и мышцах — разрешающее действие на патологические процессы;
- ослаблением болевых ощущений, исходящих из тех же органов, — отвлекающее действие.

В качестве раздражающих средств используются:

1. Препараты, содержащие эфирные масла, из листа мяты перечной (действующим началом является ментол), листа эвкалипта, плодов перца стручкового (содержат капсаицин), семян горчицы (горчичная бумага), а также ментоловое масло, камфорный спирт, масло терпентинное очищенное (скипидар), бальзам «Золотая звезда» (содержит эвкалиптовое, гвоздичное, мятное масла, корицу и другие вещества).

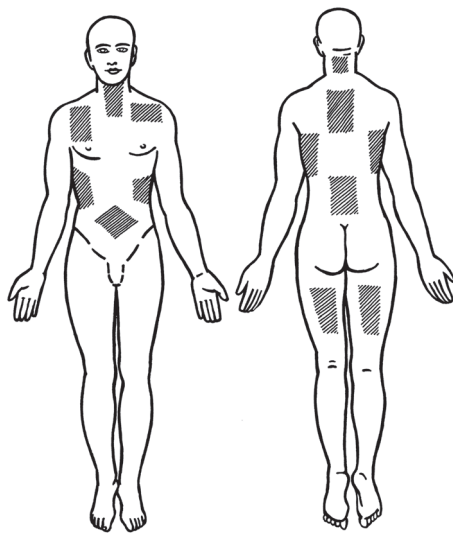


Рис. 5. Основные места наложения горчичников

2. Препараты, содержащие яды пчел (*апизартрон*) и яды змей (*випросал В*).

3. Синтетические препараты: ментол (*левоментол*), хлороформ, раствор аммиака 10 % (*нашатырный спирт*), спирт муравьиный, мазь *финалгон* (комбинация нонивамида и никобоксила), пластырь *капсаицин*.

Фармакологические эффекты раздражающих средств могут быть разнообразными. Например, препараты, содержащие ментол, при нанесении на слизистые оболочки или кожу вызывают ощущение холода, связанное с избирательным возбуждением холодовых рецепторов. При этом возникает рефлекторное сужение сосудов и ослабление болевой чувствительности в месте применения. Однако тонус сосудов и гладких мышц внутренних органов может рефлекторно понижаться. Спиртовой раствор ментола, а также препараты, содержащие ментол (*валидол*, *корвалол*), применяются внутрь и сублингвально для уменьшения болей в сердце, снятия спазма коронарных сосудов при нетяжелых приступах стенокардии, при спазме желчевыводящих путей. Масляный или спиртовой растворы ментола, мази, содержащие 1–2 % ментола, широко применяются при ринитах для уменьшения воспаления и облегчения носового дыхания, при кожных заболеваниях, сопровождающихся зудом, для растираний при невралгиях, мышечных и суставных болях, мигрени (втирают в области висков).

Популярным раздражающим средством с преимущественно отраженным действием являются горчичники. Перед применением горчичники необходимо смочить теплой водой (не выше 40 °С). Содержащийся в порошке горчицы гликозид синигрин под влиянием фермента мирозина расщепляется с образованием раздражающего аллилтиоционата. Если горчичники поместить в горячую воду, то они теряют свои свойства, так как мирозин при высокой температуре инактивируется.

С той же целью в сочетании с массажем используются многочисленные «растирания» — мази жидкой или полужидкой консистенции, содержащие раздражающие и сосудорасширяющие вещества: скипидарная мазь и линимент, *финалгон* и др. Для более длительного воздействия применяют перцовый пластырь, пластырь *капсаицин*.

Для улучшения местного кровообращения в коже и профилактики пролежней прибегают к обтиранию камфорным или горчичным спиртом.

Область применения разнообразных раздражающих средств и процедур очень велика. Применяют их при комплексном лечении артритов, миозитов, невритов и невралгий, острых и хронических заболеваний легких, некоторых гинекологических болезней, заболеваний опорно-двигательного аппарата и т. п.

Средства, действующие на эфферентную нервную систему

Эфферентная часть периферической нервной системы включает проводники, выходящие из центральной нервной системы и иннервирующие скелетные мышцы (соматические нервы) и исполнительные органы (вегетативные нервы). Передача импульсов с окончаний соматических и вегетативных (симпатических и парасимпатических) нервных волокон на иннервируемые ими клетки осуществляется посредством специализированных контактов — *синапсов* (греч. *synapsis* — соприкосновение), с помощью особых химических веществ — *медиаторов* (лат. *mediator* — посредник).

Многочисленные группы средств, действующих на синаптическую передачу нервных импульсов в эфферентных нервах, имеют исключительное значение

для медицинской практики, в том числе при оказании неотложной помощи. Правильное понимание механизма действия и значения этих средств возможно лишь на базе достаточно глубоких знаний физиологии и биохимии процесса передачи нервных импульсов и четких представлений о роли соответствующих систем в регуляции функций органов (табл. 23). Это диктует необходимость предпослать изложению собственно фармакологических вопросов краткий очерк физиологии синаптической передачи.

Таблица 23

Реакции органов на раздражение вегетативных нервов

Орган, функция	Изменение функций при активации	
	парасимпатической иннервации	симпатической иннервации
<i>Сердце:</i> ЧСС	Уменьшение (брадикардия) до остановки	Увеличение (тахикардия)
сила сокращений;	Уменьшение (предсердий)	Усиление
проводимость	Замедление до А—V-блока	Ускорение
<i>Сосуды:</i> кожи, слизистых оболочек, брюшных органов;	—	Сужение
сердца, скелетных мышц;	—	Сужение или расширение*
мозга	—	Умеренное сужение
<i>Бронхи:</i> тонус;	Повышение до спазма	Понижение
секреция желез;	Усиление секреции воды и электролитов	Усиление секреции мукополисахаридов
продукция сурфактанта	—	Усиление
<i>Желудочно-кишечный тракт:</i> моторика	Повышение	Понижение
тонус сфинктеров	Снижение	Повышение
желчный пузырь и протоки	Сокращение	Расслабление
<i>Мозговой пузырь:</i> стенка	Сокращение	Расслабление
сфинктер	Расслабление	Сокращение
<i>Железы:</i> желудка	Повышение секреции	Понижение секреции
потовые	—	Секреция**
слюнные	Секреция жидкой слюны	Секреция вязкой слюны
носоглоточные	Усиление секреции	—
слезные	То же	—

Окончание табл. 23

Орган, функция	Изменение функций при активации	
	парасимпатической иннервации	симпатической иннервации
<i>Глаз:</i>		
радиальная мышца	—	Сокращение (расширение зрачка — мидриаз)
сфинктер радужки	Сокращение (сужение зрачка — миоз)	—
цилиарная мышца	Сокращение (близкое видение)	Умеренное расслабление (дальнее видение)
внутриглазное давление	Снижение	Умеренное увеличение
<i>Капсула селезенки</i>	—	Сокращение
<i>Мозговое вещество надпочечников</i>	—	Секреция адреналина и норадреналина**
<i>Печень</i>	—	Гликогенолиз и глюконеогенез
<i>Поджелудочная железа</i>	—	Торможение секреции инсулина
<i>Жировые клетки</i>	—	Липолиз

* Влияние носит более сложный и дифференцированный характер.

** Холинергические волокна.

Общее представление о синаптической передаче нервного импульса

Строение и работу синапса целесообразно рассмотреть на простейшем примере — передаче возбуждения (сигнала) с окончания двигательного нерва на волокно скелетной мышцы. В области такого контакта мышечное волокно образует небольшое возвышение — концевую пластинку, на которой оканчивается разветвление двигательного нерва; последний незадолго до этого теряет миелиновую оболочку. Поверхность нервного окончания, обращенная к мышечному волокну, — *пресинаптическая мембрана* — может иметь многочисленные складки, существенно увеличивающие ее площадь. В цитоплазме нервных окончаний происходит синтез химического посредника (медиатора) — ацетилхолина. Здесь же находится большое количество (порядка 3 млн) пузырьков — везикул, где сосредоточены запасы медиатора (рис. 6).

Участок оболочки мышечного волокна, контактирующий с нервным окончанием, соответственно называется *постсинаптической мембраной*. Она имеет такую же толщину и еще большую складчатость.

Между пресинаптической и постсинаптической мембранами имеется *синаптическая щель*. В определенных участках поверхности постсинаптической мембраны ее структура изменена таким образом, что получила возможность специфически реагировать с химическим посредником передачи импульсов. Эти зоны носят название *постсинаптических холинорецепторов*. Число их в нервно-мышечном синапсе порядка 6—8 млн, а площадь — не более 2 % всей поверхности постсинаптической мембраны. В результате взаимодействия выделенного при по-

ступлении нервного импульса медиатора (ацетилхолина) с рецепторами в постсинаптической мембране возбуждение с окончания двигательного нерва передается на мембрану мышечного волокна. В результате происходит «взрывное» открытие натриевых каналов в мембране и массивное поступление ионов натрия из интерстициальной жидкости (где их намного больше) в цитоплазму. Это ведет к освобождению из внутриклеточных депо и поступлению извне ионов Ca^{2+} . Последние инициируют сокращение миофибрилл волокна — происходит сокращение мышцы в ответ на сигнал из ЦНС.

Наряду с постсинаптическими холинорецепторами (и рецепторами другой модальности) на мембранах клеток органов находятся рецепторы вне синапсов — внесинаптические холинорецепторы. Они реагируют на неиспользованный в синапсе избыток медиатора, а также на ту его часть, которая вымывается из синаптической щели и циркулирует в крови.

Первое предположение о существовании химического звена в межнейронной передаче импульсов было высказано Э. Дюбуа-Реймоном еще в 1877 г. Английский физиолог Ч. Шеррингтон в 1897 г. предложил называть область контакта нервных окончаний с мышцей, нервными стволами и клетками *синапсом*. В 1904 г. студент Кембриджского университета Эллиот впервые обратил внимание на поразительное сходство в действии гормона надпочечников — адреналина и раздражения симпатических нервов. Он высказал мысль о том, что адреналиноподобное вещество, возможно, является химическим посредником передачи с окончаний этих нервов на исполнительные органы. Вскоре появилась еще одна аналогия: введение животным алкалоида мухомора — мускарина — очень точно воспроизводило эффекты раздражения парасимпатических нервов (Диксон, 1906). Однако лишь в 1921 г. австрийскому фармакологу О. Леви в простом и остроумном опыте удалось представить неопровержимые доказательства наличия химического посредника — медиатора — в передаче импульсов с вагусных окончаний на сердце.

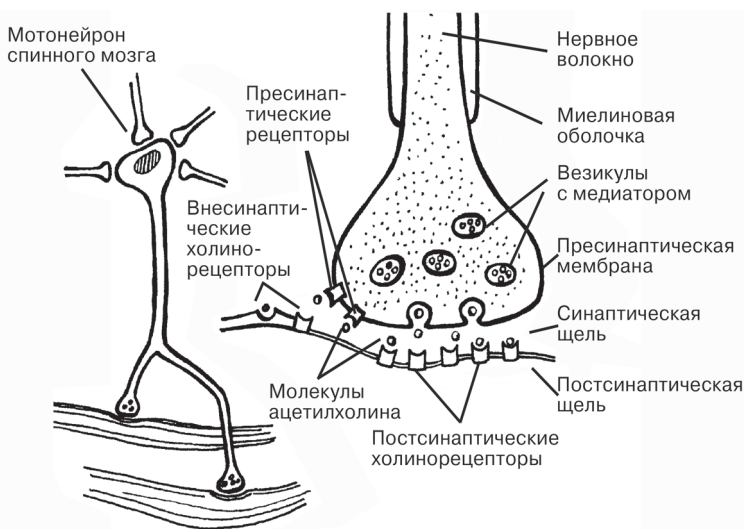


Рис. 6. Схема строения синапса

В 1924 г. А. Ф. Самойлов доказывает существование химического звена в передаче импульсов с нерва на мышцу; в 1933 г. А. В. Кибяков методом перфузии верхнего шейного ганглия устанавливает то же для вегетативных узлов.

Утвердившаяся в настоящее время теория химической передачи нервного импульса предусматривает несколько самостоятельных, но функционально связанных между собой этапов:

- 1) синтез медиатора и его депонирование в пресинаптическом окончании;
- 2) включение механизма освобождения медиатора в синаптическую щель;
- 3) взаимодействие медиатора с рецепторами;
- 4) включение механизма сопряжения активированных рецепторов с обменом и функциями клетки;
- 5) ферментативная инактивация медиатора и (или) его реабсорбция (обратный захват «реаптейк») пресинаптическим окончанием и восстановление исходного статуса клетки.

Подробнее эти этапы также на примере холинергических синапсов будут рассмотрены далее.

Любой из этапов синаптической передачи нервных импульсов может быть объектом воздействия фармакологических веществ. В качестве последних могут использоваться также сами медиаторы и их биохимические предшественники.

Для окончаний эфферентных нервов в различных органах твердо доказанными и наиболее важными медиаторами являются ацетилхолин и норадреналин. Менее значимая (скорее, модулирующая) роль принадлежит аденозину, гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), АТФ, дофамину, серотонину, некоторым пептидам и ряду других соединений.

Морфологическая характеристика синапсов ЦНС более разнообразна, хотя все они, в общем, построены однотипно. На одном нейроне (на его теле и дендритах) может насчитываться от нескольких синапсов до 15–20 тыс. Последние цифры говорят о чрезвычайном богатстве взаимных связей между клетками ЦНС.

В ЦНС, кроме ацетилхолина и норадреналина, важная медиаторная роль принадлежит дофамину, серотонину, двухосновным аминокислотам (глутаминовой, аспарагиновой) и их производным, а также веществу Р (полипептид из 11 аминокислот), энкефалинам, эндорфинам и подобным им опиоидным пептидам.

Те синапсы (и соответственно нервные волокна), в которых передача импульсов осуществляется с помощью ацетилхолина, получили название *холинергических*. Их локализация в органах довольно хорошо изучена и отражена в табл. 24. Соответственно фармакологические препараты, которые повторяют действие этого медиатора и воспроизводят эффекты раздражения холинергических нервов, обозначаются как *холиномиметики*. Если же лекарства избирательно блокируют передачу импульсов в холинергических синапсах, их называют *холиноблокаторами* (*холинолитиками*). В подавляющем большинстве случаев действие тех и других препаратов направлено на холинорецепторы в постсинаптической мембране.

Таблица 24

Распределение холинергических и адренергических синапсов и нервов

Холинергические структуры	Адренергические структуры
Соматические двигательные нервы и их синапсы в поперечнополосатых мышцах. Все симпатические и парасимпатические преганглионарные волокна и их синапсы в вегетативных узлах. Симпатические волокна и их синапсы на клетках мозгового вещества надпочечников, потовых желез, части гладкомышечных элементов сосудов скелетных мышц. Все постганглионарные волокна парасимпатических нервов и их синапсы в иннервируемых органах. В ЦНС	Постганглионарные симпатические волокна к сосудам и органам. Синапсы в органах, получающих симпатическую иннервацию (кроме потовых желез, части волокон к сосудам скелетных мышц, клеток мозгового вещества надпочечников). В ЦНС

Точно так же синапсы и нервные волокна, где в качестве медиатора выступает норадреналин, называют *адренергическими*. Их локализация на периферии также хорошо известна. По аналогии вещества, которые подобно норадреналину возбуждают адренорецепторы и воспроизводят эффекты соответствующих нервов, обозначают как *адреномиметики*, а препараты, блокирующие передачу импульсов в адренергических синапсах, — как *адреноблокаторы (адренолитики)* или *симпатолитики* (последние два термина неравнозначны, о чем будет подробнее сообщено ниже).

Средства, действующие на передачу импульсов в холинергических синапсах

Классификация и особенности действия препаратов этой большой и очень важной в практическом отношении группы лекарственных средств могут быть поняты лишь на основе более подробного знакомства с работой холинергических синапсов как примера синаптической передачи нервных импульсов. Рассмотрим последовательно основные этапы передачи импульсов:

1. *Синтез ацетилхолина и его депонирование в пресинаптическом окончании.* Как уже упоминалось, синтез ацетилхолина осуществляется в цитоплазме окончаний холинергических нервов. Исходными продуктами являются аминокислота холин и активированный (в реакции с АТФ) ацетат (рис. 7). Соединение этих продуктов в молекулу ацетилхолина обеспечивается специальным ферментом холинацетилазой (холин-ацетилтрансферазой), которая содержится в основном в цитоплазме пресинаптического нервного окончания. Собственно для синтеза медиатора нужен приток извне только холина и глюкозы; необходимые для его образования аденозинтрифосфат (АТФ) и ацетил-коэнзим А получаются в процессе конечного обмена глюкозы в расположенных здесь же митохондриях. В везикулах ацетилхолин связан с белком и АТФ и защищен от инактивации ферментами. Депонированный таким образом медиатор находится в разной степени готовности к выделению. Запасы ацетилхолина распределяются в трех фондах (пулах):

а) прочно связанный пул ацетилхолина, не готовый к немедленному освобождению («стратегический пул»);

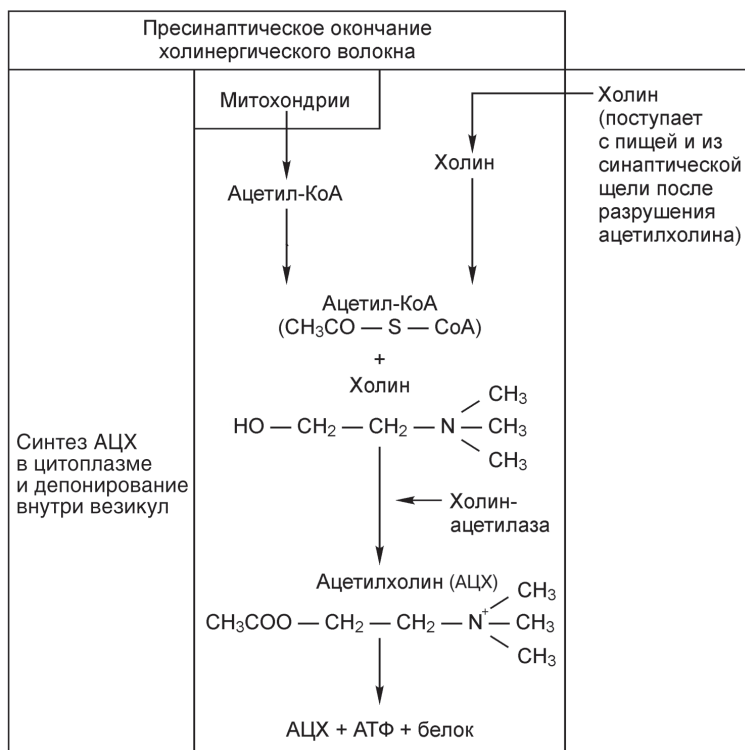


Рис. 7. Стадии биосинтеза ацетилхолина (АЦХ) в окончаниях холинергических нервов

б) непрочно связанный пул, не готовый к немедленному освобождению, но способный к быстрой мобилизации при работе («мобилизационный пул»);

в) готовый к немедленному освобождению пул ацетилхолина («горячий пул»), определяющий возможность синаптической передачи в данный момент при внезапном поступлении сигнала. «Горячий пул» включает, видимо, ацетилхолин, синтезированный в последнюю очередь. Между отдельными пулами медиатора поддерживается динамическое равновесие.

2. *Освобождение медиатора в синаптическую щель.* Пресинаптическая мембрана холинергического волокна имеет до 200–300 участков — диффузионных каналов для ацетилхолина, к которым изнутри обратимо «приклеиваются» везикулы и по которым медиатор выделяется в синаптическую щель. При поступлении импульса (волны деполяризации) происходит массивный и мгновенный вход в пресинаптическое окончание ионов кальция. Последние захватываются специальным белком цитозоля — кальмодулином, доставляются к везикулам, вызывают их сокращение и выброс медиатора.

Процесс освобождения медиатора из пресинаптического окончания находится под многосторонним и важным для фармакологии контролем, как местным (внутрисинаптическим), так и нервно-гуморальным (рис. 8). Под влиянием этого контроля может существенно меняться уровень синаптической передачи от ее полного блока до значительной интенсификации.

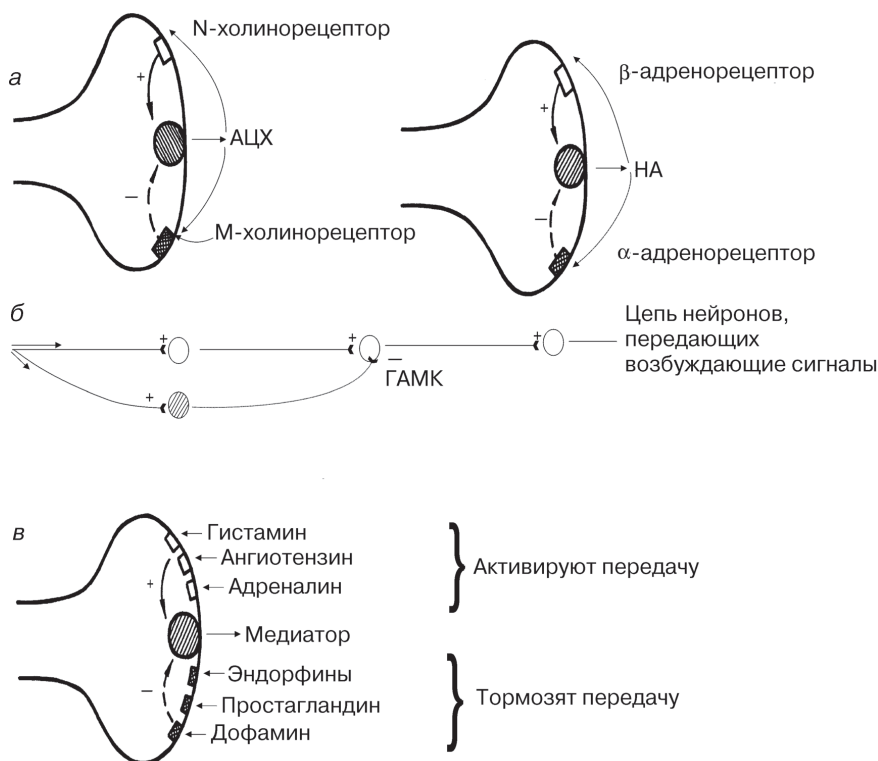


Рис. 8. Регуляция уровня синаптической передачи:

а — через ауторецепторы в пресинаптической мембране; одни из них более чувствительны к медиатору и реагируют усилением выброса последнего на малые (неэффективные для нужной степени передачи) количества его, вторые — менее чувствительные — реагируют на высокие (избыточные) концентрации медиатора и тормозят его выброс (заштрихован); *б* — через тормозной ГАМКергический интернейрон, включаемый при слишком сильном потоке импульсов по цепи нейронов (этот механизм самоограничения в основном работает в ЦНС); *в* — через разные пресинаптические рецепторы, избирательно реагирующие на многочисленные гуморальные факторы, усиливающие или уменьшающие выброс медиатора

3. Взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Типы и подтипы холинорецепторов. Этот этап синаптической передачи является, пожалуй, наиболее важным, именно на него чаще всего направлены фармакологические воздействия. В холинергическом синапсе оно означает прямое физико-химическое взаимодействие медиатора — ацетилхолина — с холинорецепторами мембраны воспринимающей клетки. Холинорецепторы представляют собой сложный гликопротеиновый комплекс, активной частью которого является белок. Взаимодействие ацетилхолина с рецептором обусловлено их физико-химическим сродством, которое возрастает в процессе реакции за счет взаимной подстройки партнеров, т. е. медиатор и рецептор — не абсолютно жесткие структуры и могут менять свою конформацию (пространственную организацию) в ходе реакции.

Холинорецепторы удалось изолировать из мембран в относительно чистом виде. При их изучении выяснилось, что рецепторы эти не однородны, они имеют определенные конформационные различия, несущественные для ацетилхолина,

но важные для их взаимодействия с лекарственными веществами. Такие различия постоянны, они выработались в процессе эволюции и прочно закреплены в генетической памяти. Физиологический смысл этих различий неясен.

Так, в одной группе органов холинорецепторы избирательно возбуждаются ядом мухомора — мускарином и столь же избирательно блокируются алкалоидом атропином. Они получили название *мускариногуствительных*, или сокращенно — *М-холинорецепторов*. В других органах рецепторы постсинаптических мембран избирательно возбуждаются малыми дозами алкалоида табака — никотина и блокируются большими дозами его. Соответственно холинорецепторы в этих синапсах носят название *никотиногуствительных*, или сокращенно — *Н-холинорецепторов* (Г. Дейл, С. В. Аничков). В настоящее время выявлено несколько разновидностей (подтипов) М-холинорецепторов (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 ; наиболее важные и изученные — первые три подтипа) и два подтипа Н-холинорецепторов (N_n и N_m). Каждый подтип холинорецепторов имеет свою локализацию не только в органах, но и в синапсе (на пост- или пресинаптической мембране), выполняет свою строго специализированную функцию.

Для понимания многих вопросов патологии, механизма действия холинергических средств и показаний к их применению важно знать локализацию различных М- и Н-холинорецепторов в организме и четко представлять их функциональную роль (рис. 9, табл. 25).

4. *Механизмы сопряжения активированных холинорецепторов с обменом и функциями клетки.* Взаимодействие ацетилхолина и холинергических средств с холинорецепторами запускает разные механизмы внутриклеточной передачи сигнала, в зависимости от типа (М- или Н-) и подтипа рецепторов. Эти механизмы и определяют последующие сдвиги в метаболизме и функциональном состоянии клеток. Понимание механизмов сопряжения позволяет объяснить механизмы развития основных эффектов холинергических средств. Принципиально сходные механизмы сопряжения функционируют и в рецепторах, взаимодействующих с другими медиаторами, гормонами, аутокоидами.

Таблица 25

Локализация в организме и функциональное значение холинорецепторов

Тип и подтип	Локализация	Реакция при активации
<i>М-холинорецепторы</i>		
M_3 постсинаптические	Окончания постганглионарных парасимпатических волокон: — в гладких мышцах глаза, органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, бронхов; — в экзокринных железах (слюнные, носоглоточные, слезные, бронхиальные, желудка, кишечника)	Сокращение Секреция
	Окончания постганглионарных симпатических волокон: — в потовых железах; — в гладких мышцах некоторых сосудов (преимущественно скелетных мышц)	Секреция Сокращение

Окончание табл. 25

Тип и подтип	Локализация	Реакция при активации
M ₃ внесинаптические	Эндотелиальные клетки сосудов	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO) и расширение сосудов
M ₂ постсинаптические	Окончания постганглионарных парасимпатических волокон в сердце	Снижение автоматизма синоatriального узла (брадикардия); замедление атриовентрикулярной проводимости; ослабление сократимости предсердий
M ₂ пресинаптические	Пресинаптическая мембрана окончаний парасимпатических и симпатических нервов	Торможение выброса медиаторов (ацетилхолина, норадреналина)
M ₁ внесинаптические	Мембраны клеток парасимпатических и симпатических ганглиев — рецепторы с модулирующей функцией	Медленная деполяризация ганглионарных нейронов
	Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Усиление высвобождения гистамина, который стимулирует продукцию соляной кислоты париетальными клетками желудка
M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄ , M ₅	ЦНС — в подкорковых структурах, ретикулярной формации, коре и др.	Различная
<i>N-холинорецепторы</i>		
N _n (нейрональные)	Клетки симпатических и парасимпатических ганглиев (на постсинаптической мембране) — основные рецепторы	Быстрая деполяризация и возбуждение ганглионарных нейронов
	Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников	Секреция адреналина и норадреналина
	Хеморецепторы каротидного клубочка и дуги аорты (на окончаниях афферентных нервов)	Рефлекторная стимуляция центров продолговатого мозга (дыхательного, сосудодвигательного)
	Пресинаптическая мембрана окончаний парасимпатических нервов (малозначимые)	Усиление выброса ацетилхолина
	ЦНС — в коре, продолговатом, спинном мозге, нейрогипофизе и др.	Активация функций
N _m постсинаптические (мышечные)	Поперечнополосатые мышцы (скелетные, дыхательные, голосовых связок и т. д.) — в окончаниях двигательных нервов	Деполяризация мембраны и сокращение мышц

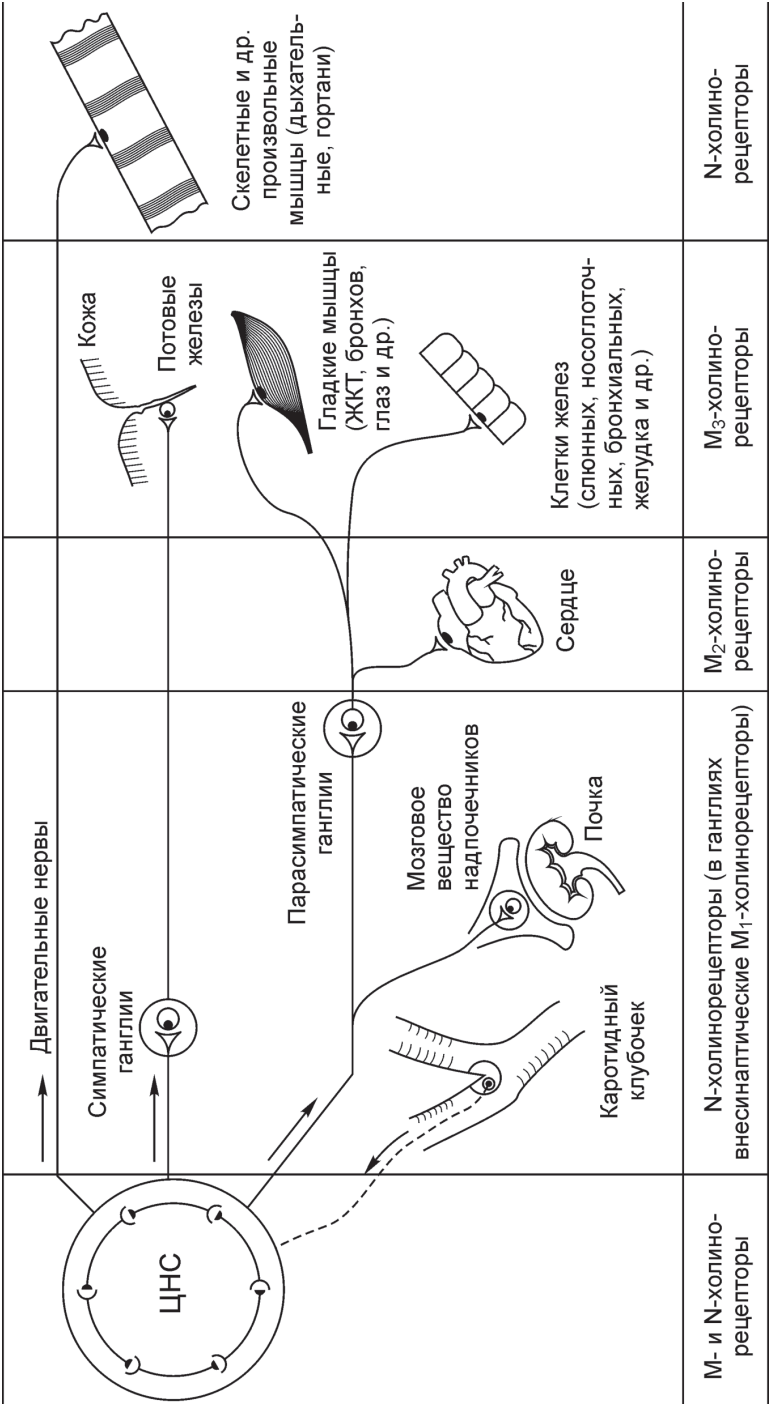


Рис. 9. Схема локализации холинорецепторов в организме

М-холинорецепторы входят в состав сложной рецепторной системы, включающей следующие элементы:

- 1) поверхностную часть рецептора, распознающую медиатор;
- 2) G-белок, расположенный на внутренней поверхности мембраны;
- 3) ферменты (аденилатциклаза или фосфолипаза С) или ионные каналы мембраны (рис. 10, А).

Часть рецептора, специфическим образом распознающая ацетилхолин, представляет собой выступающие над поверхностью мембраны участки длинной полипептидной цепи, которая пронизывает мембрану, как серпантин, 7 раз. G-белки — это многочисленная группа белков, в которой выделяют G_i (ингибирующие аденилатциклазу), G_s (стимулирующие аденилатциклазу), G_q (активирующие фосфолипазу С), G_o (открывающие ионные каналы) и др. В форме, связанной с гуанозинтрифосфатом (ГТФ), G-белок регулирует активность мембранных ферментов (стимулирует или ингибирует) или ионного канала, действие прекращается после гидролиза ГТФ.

Затем в процесс передачи сигнала включаются так называемые вторичные внутриклеточные посредники (вторичные «мессенджеры»), такие как:

— продукты, образующиеся при гидролизе фосфолипазой С фосфолипидных компонентов (фосфоинозитидов) клеточной мембраны, — *инозитолтрифосфат* (ИТФ) и *диацилглицерол* (ДАГ), ионы кальция, выход которых из внутриклеточных депо усиливает ИТФ;

— *циклический аденозин-3,5-монофосфат* (цАМФ), образующийся из АТФ под влиянием аденилатциклазы (активность этого фермента через M_2 -холинорецепторы снижается).

Вторичные посредники переводят в активное состояние соответствующие ферменты-протеинкиназы. Последние регулируют активность ряда внутриклеточных ферментов и белков, при этом возникают определенные сдвиги в метаболических процессах и функциональном состоянии клеток (рис. 11). Таким образом, различные варианты и комбинации вторичных внутриклеточных посредников обеспечивают весь спектр реакций клеток в ответ на активацию разных рецепторов.

Активация или блокада М-холинорецепторов будет приводить к тем или иным функциональным сдвигам в организме (см. табл. 25), изменениям обмена, которые обозначаются как фармакологические эффекты М-холиномиметиков и М-холиноблокаторов.

Н-холинорецепторы образованы, как правило, несколькими полипептидными субъединицами (2 альфа-цепи, 1 бета, 1 гамма и 1 дельта, каждая цепь пересекает мембрану 4 раза). Эти субъединицы образуют пентамер, в центре которого имеется натриевый канал (рис. 10, Б).

Для понимания механизма сопряжения Н-холинорецепторов с функциями клеток необходимо знать, что в состоянии покоя мембрана имеет положительный заряд по наружной поверхности и отрицательный — по внутренней. Заряд обусловлен различиями в распределении основных катионов по сторонам мембраны: содержание калия внутри клетки значительно больше, чем в окружающей клетку среде, а концентрация натрия — наоборот.

Таким образом, цитоплазма весьма обогащена калием, тогда как ионы натрия с помощью специального транспортного механизма («натриевый насос») активно вытеснены из клетки, при этом ионы натрия «тянут» за собой анионы, которые собираются вдоль внутренней поверхности мембраны, обуславливая ее отрица-

тельный заряд. Вытесненные же ионы натрия располагаются по наружной поверхности мембраны, заряжая ее положительно.

Молекулы ацетилхолина, связываясь с двумя альфа-субъединицами N-холинорецептора, способствуют открытию натриевого канала.

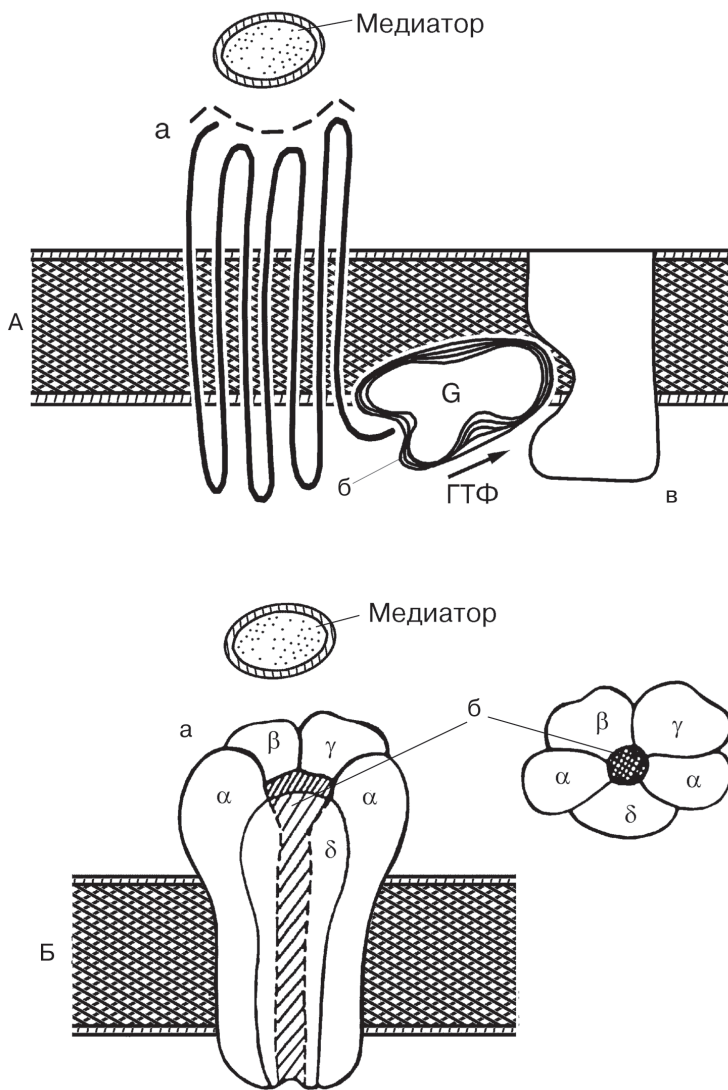


Рис. 10. Гипотетическая модель строения холинорецепторов (объяснение в тексте)

А — М-холинорецепторы: а — выступающая поверхностная часть рецептора, распознающая медиатор; б — G-белок (связывает и гидролизует ГТФ); в — ферменты (аденилатциклаза или фосфолипаза С) или ионные каналы мембраны (калиевые каналы) (в разных синапсах по-разному).

Б — N-холинорецептор: а — поверхностная часть рецептора — пентамер из полипептидных субъединиц, с которыми специфически взаимодействует медиатор; б — ионный (натриевый) канал

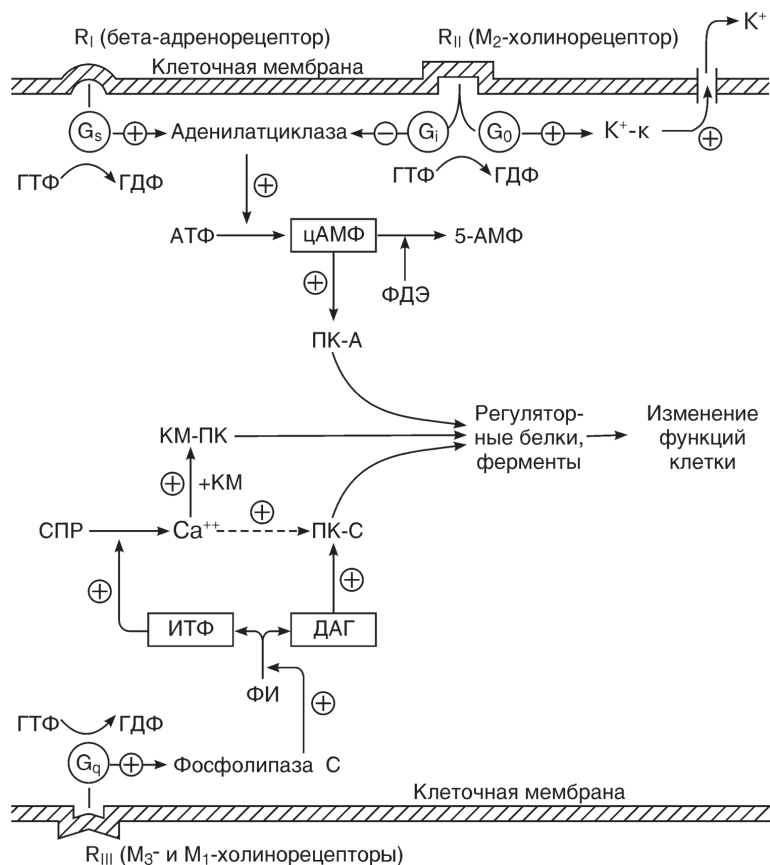


Рис. 11. Схема механизмов сопряжения активации рецепторов с функциями клетки (объяснение в тексте):

R_I — рецептор, активирующий аденилатциклазную систему; R_{II} — рецептор, ингибирующий аденилатциклазную систему; R_{III} — рецептор, активирующий полифосфоинозитидную систему; G_s — белок, стимулирующий аденилатциклазу; G_i — белок, ингибирующий аденилатциклазу; G_o — белок, активирующий калиевые каналы; G_q — белок, активирующий фосфолипазу C; PK-A — цАМФ-зависимые протеинкиназы; PK-C — протеинкиназы C; КМ — кальмодулин; КМ-ПК — кальмодулинзависимые протеинкиназы; СПР — саркоплазматический ретикулум (депо ионов Ca); ФИ — фосфоинозитиды; ИТФ — инозитолтрифосфат; ДАГ — диацилглицерол; цАМФ — циклический 3,5-аденозинмонофосфат; ФДЭ — фосфодиэстераза, инактивирующая цАМФ; K^+ -к — калиевый канал

Ионы натрия устремляются по градиенту концентрации из внеклеточной жидкости в клетку, что ведет к деполяризации мембраны и возникновению возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП), ионы калия постепенно начинают выходить наружу. При достижении ВПСП определенного (критического) уровня активируются потенциалзависимые натриевые каналы соседних участков мембраны, быстрый входящий ток ионов натрия вызывает потенциал действия (ПД), который распространяется в виде волны возбуждения по нервной клетке (вегетативного ганглия) до следующего синапса или переходит с нерва на мышцу и распространяется по ее мембране. В поперечнополосатых мышцах ПД вызывает

активацию кальциевых каналов, в клетку входят ионы кальция, они освобождаются также из внутриклеточных структур. Именно ионам кальция здесь придают решающее значение в механизме сопряжения возбуждения и сокращения.

Ионы кальция (частично в комплексе с кальмодулином) активируют взаимодействие актина и миозина, т. е. сокращение мышцы.

N-холинорецепторы клеток вегетативных ганглиев и гомологичных им образований, обозначаемые как N_n -холинорецепторы, и N_m -холинорецепторы поперечнополосатых мышц имеют тонкие структурные особенности, которые различны для ацетилхолина, но оказываются довольно существенными для их взаимодействия с лекарственными веществами.

5. *Инактивация ацетилхолина и восстановление исходного состояния клетки.* Взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами чрезвычайно кратковременно (порядка 2 мс). Это объясняется очень быстрым освобождением ацетилхолина из обратимой связи с рецептором, а также его быстрой инактивацией. В холинергических синапсах в пре- или постсинаптической мембране (в разных синапсах по-разному) имеется фермент ацетилхолинэстераза (АХЭ), или истинная холинэстераза, которая способна ускорить спонтанный гидролиз ацетилхолина в миллионы раз. Фермент имеет активный центр с исключительно высоким сродством к ацетилхолину. АХЭ расщепляет ацетилхолин на холин и ацетат, не обладающие медиаторным эффектом. Таким образом исчезает фактор, который вызывал сдвиги в постсинаптических структурах, и свойства последних возвращаются к исходному уровню. В области N-холинорецепторов происходит реполяризация мембраны. В работу вступает специальный транспортный механизм (натрий-калиевый насос), локализованный в самой мембране и обеспечивающий удаление натрия и поступление в клетку калия. В результате работы этого механизма восстанавливаются исходный градиент электролитов по сторонам мембраны и заряд покоя. Клетка готова принять следующий нервный импульс.

Имеются также данные, что значительная часть медиатора, освободившегося из реакции с рецептором, диффундирует из синаптической щели в интерстициальную среду и кровь и разрушается там ложной холинэстеразой (бутирилхолинэстеразой), обладающей меньшим сродством к ацетилхолину.

Таков в общих чертах механизм передачи импульсов в холинергических синапсах. Различные звенья этого механизма могут быть объектом воздействия лекарственных веществ.

Лекарственные средства, вмешивающиеся в передачу импульсов в холинергических синапсах, в зависимости от направленности своего действия разделяются на холиномиметики и холиноблокаторы. В каждой группе препараты подразделяются по избирательности (селективности) действия на тот или иной тип холинорецепторов. Свойствами холиномиметиков непрямого действия обладают антихолинэстеразные средства, которые, ингибируя фермент, разрушающий ацетилхолин, усиливают и продлевают все эффекты медиатора.

ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Родоначалники группы М- и N-холиномиметиков — алкалоиды мускарин и никотин — используются в основном в качестве анализаторов в экспериментальной фармакологии, а никотин, как это ни парадоксально, — для борьбы с никотиновой зависимостью. Очень редко, также в экспериментальных исследованиях, применяют ацетилхолин, возбуждающий одновременно М- и N-холинорецепторы. Напротив, растительные и синтетические заменители му-

скарина, никотина и ацетилхолина, особенно антихолинэстеразные препараты (холиномиметики непрямого действия), представляют практический интерес. В табл. 26 представлена классификация холиномиметиков.

Таблица 26

Классификация холиномиметиков

Прямого действия		
М-холиномиметики	Н-холиномиметики	М-, N-холиномиметики
Пилокарпин	Цитизин (табекс) Никотин (никоретте)	[Ацетилхолин] Карбахол
Непрямого действия (антихолинэстеразные средства)		
Неостигмина метилсульфат (прозерин)		
Пиридостигмина бромид (калимин)		
Галантамин (нивалин)		
Ривастигмин (экселон)		

М-холиномиметики

Изучено множество природных алкалоидов, а также синтетических эфиров холина, обладающих М-холиномиметической активностью. В настоящее время в медицинской практике используется один представитель этой группы — *пилокарпин* — алкалоид листьев южноамериканских растений рода *Pilocarpus* (сейчас его получают синтетическим путем), который оказывает неселективное прямое активирующее влияние на М-холинорецепторы всех подтипов (M_1 , M_2 , M_3).

Из рассмотренной выше табл. 25 (локализация М-холинорецепторов в организме) следует, что действие М-холиномиметиков в первую очередь направлено на органы, получающие парасимпатическую иннервацию. Возбуждая М-холинорецепторы этих органов, М-холиномиметики как бы имитируют раздражение соответствующих нервов.

Поскольку кардиальные ветви вагуса иннервируют в основном синоатриальный и атриовентрикулярный узлы сердца (мышца желудочков парасимпатических волокон не получает), действие М-холиномиметиков направлено на функцию именно этих отделов проводящей системы. Частота разрядов в синусном узле, ведущем ритм, уменьшается пропорционально силе активации M_2 -холинорецепторов. Вследствие брадикардии, которая может быть очень резкой, снижаются АД и минутный объем сердца. При внутривенном введении М-холиномиметиков возможна внезапная остановка сердца. По этой причине назначение М-холиномиметиков в вену не практикуется.

Введение М-холиномиметиков обычно сопровождается гипотонией за счет:

а) замедления работы сердца;
б) возбуждения M_3 -холинорецепторов эндотелия сосудов и секреции этими клетками особого релаксирующего фактора (оксида азота), что приводит к расширению сосудов;

в) возбуждения M_2 -холинорецепторов, тормозящих выброс норадреналина из пресинаптических окончаний симпатических нервов, иннервирующих сосуды.

Из других сторон фармакодинамики М-холиномиметиков следует отметить влияние на бронхи. Суживая бронхи и повышая секрецию бронхиальных желез, они могут вызывать приступ удушья, особенно у больных, страдающих бронхи-

альной астмой. В этом плане действие М-холиномиметиков всегда неблагоприятно.

М-холиномиметики повышают тонус и возбуждают сокращение кишечника и мочевого пузыря, расслабляя одновременно сфинктеры. Скорость перемещения пищевых масс и газов увеличивается, устраняются атония кишечника, метеоризм, задержка дефекации. Устраняется атония мочевого пузыря. Однако эти эффекты в настоящее время не используются.

Наибольший практический интерес представляет **действие М-холиномиметиков на глаз**. Механизм изменений состоит в активации M_3 -холинорецепторов и сокращении тех внутренних мышц глаза, которые получают парасимпатическую иннервацию. Так, за счет сокращения круговой мышцы радужки суживается зрачок (миоз). Отток жидкости из передней камеры через трабекулярную сеть (фонтановы пространства), находящуюся в основании радужки, увеличивается; далее жидкость поступает в шлеммов канал и венозную систему глаза. При повышенном внутриглазном давлении (при глаукоме) это приводит к его понижению. Сокращение цилиарной (круговой) мышцы глаза сопровождается ее утолщением и перемещением брюшка мышцы, к которому крепится циннова связка, ближе к хрусталику (рис. 12). Вследствие расслабления цинновой связки капсула хрусталика перестает растягиваться и хрусталик ввиду своей эластичности приобретает более выпуклую форму. Глаз устанавливается на близкое видение (спазм аккомодации). Сокращенная цилиарная мышца натягивает трабекулярную сеть, расширяет ее поры и облегчает отток внутриглазной жидкости в шлеммов канал. Действие холиномиметиков на глаз прямо противоположно тому, которое оказывает атропин, блокирующий М-холинорецепторы.

Действие М-холиномиметиков на глаз имеет терапевтическое значение при глаукоме — заболевании, характеризующемся стойким повышением внутриглазного давления и распирающими болями в глазах. Глаукома нередко дает обостре-

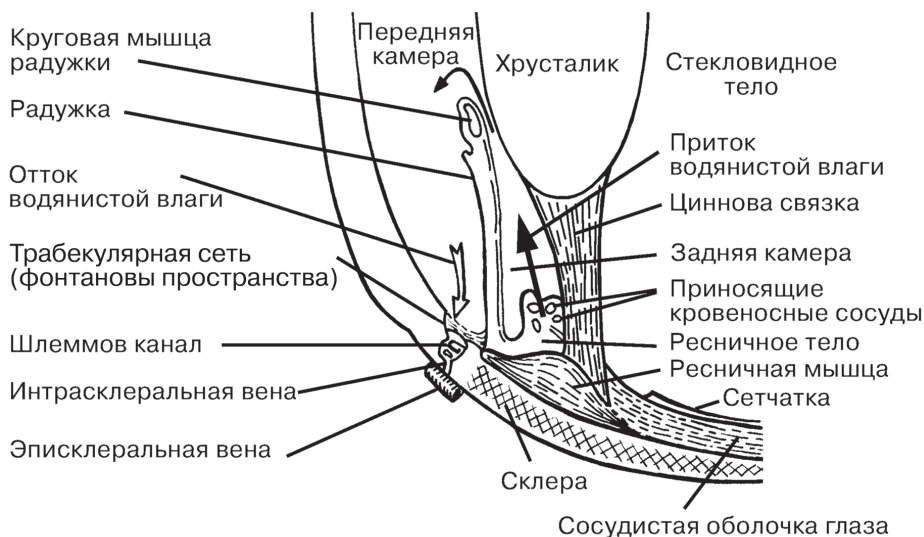


Рис. 12. Схема строения глаза (передняя часть в разрезе)

ния (глаукоматозные кризы), требующие экстренной симптоматической терапии, и является одной из частых причин слепоты.

Закапывание в конъюнктивальный мешок раствора пилокарпина (чтобы раствор не стекал в полость носа, во время закапывания и после него слезный канал прижимают пальцем) вызывает снижение внутриглазного давления на несколько часов. Имеются индивидуальные различия в чувствительности к препарату больных глаукомой.

В заключение этого раздела полезно суммировать те изменения, которые возникают в организме под влиянием М-холиномиметиков. Это удобнее сделать на примере отравления мухомором (содержащим мускарин) или препаратом данной группы — пилокарпином. Картина очень характерна и ее трудно с чем-либо спутать. У отравившегося будут иметь место: брадикардия, гипотония, затрудненное дыхание (вследствие бронхоспазма), усиленная болезненная перистальтика кишечника («слышно на расстоянии»), рвота, понос, резкое потоотделение (больной «купается» в собственном поту) и расширение кожных сосудов, интенсивное слюноотечение; сужение зрачков и спазм аккомодации (дальние предметы видны неясно и в увеличенных размерах — макропсия); возможны возбуждение и судороги. Из-за сильного увеличения секреции бронхиальных желез отмечается появление вначале вязкой, а затем обильной жидкой мокроты, имитирующей острый отек легких. Смерть обычно наступает вследствие паралича дыхательного центра. Все симптомы отравления легко снимаются М-холиноблокаторами, и первая помощь состоит во введении атропина.

Показания к применению. Основное показание к применению М-холиномиметика *пилокарпина* — глаукома. Пилокарпин назначают 4–6 раз в сутки в глазных каплях в виде 1 или 2 % раствора. Недостатком препарата является кратковременность действия (4–8 ч при однократном закапывании). Этот недостаток преодолен созданием глазных капель пролонгированного действия, в которых в качестве растворителя используется раствор метилцеллюлозы, длительность действия препарата составляет 8–12 ч. Применяются также 4 % гель с пилокарпином (1 раз в сутки перед сном), глазные пленки (несмотря на ряд преимуществ, не нашли широкого распространения).

При глаукоме может использоваться М-, N-холиномиметик прямого действия — карбахол (3 % раствор).

По своим свойствам он близок к ацетилхолину, но более активен и оказывает продолжительное действие (4–8 ч), так как не разрушается холинэстеразой. Карбахол при закапывании в глаз вызывает очень быстрое и сильное сужение зрачка, что иногда используется во время хирургических глазных операций.

Побочные эффекты. Миоз, боль в глазах, спазм аккомодации и нечеткость зрения, слезотечение, слюноотечение, головная боль, возможны снижение АД, брадикардия, бронхоспазм.

Основные противопоказания. Воспалительные заболевания глаз (ириты, иридоциклиты), миопия (близорукость) с опасностью отслойки сетчатки, бронхиальная астма, беременность.

Следует заметить, что патогенез повышения внутриглазного давления достаточно сложен и баланс между продукцией и оттоком внутриглазной жидкости может регулироваться фармакологическими средствами разного типа действия. Для лечения глаукомы используются как средства, улучшающие отток внутриглазной жидкости, так и препараты, снижающие ее продукцию (бета-адреноблокаторы и др.), комбинированные препараты. Как альтернативный метод может быть использована лазерная трабекулярная хирургия.

N-холиномиметики

Холинорецепторы каротидных клубочков, вегетативных ганглиев и других структур, в которых имеются N_n -холинорецепторы, в связи со своими структурными особенностями отличаются большей чувствительностью, чем N_m -холинорецепторы, как к ацетилхолину, так и к действию N-холиномиметических веществ. Поэтому, несмотря на широкий спектр фармакологического действия, основные эффекты N-холиномиметиков будут связаны с прямым активирующим действием на N_n -холинорецепторы.

Типичным представителем этой группы является никотин, использование которого в виде курения или жевания листьев табака известно очень давно. В России курение было введено Петром I после его посещения Голландии и Англии. Эта вредная привычка способствует развитию ряда тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких и желудка. Главной составной частью табачного дыма является никотин (густая черно-коричневая жидкость), токсичность которого очень велика: 1–2 каплей чистого алкалоида (половина того, что содержится в сигаре) достаточно, чтобы убить человека. Кроме никотина, при сгорании табака возгоняются и вдыхаются с дымом другие ядовитые и раздражающие слизистые оболочки продукты: фенол, окись углерода, синильная кислота, смолы и т. п. В последние годы в составе табачного дыма обнаружены следы радиоактивного вещества полония, с которым связывают канцерогенные свойства табака.

Влечение к курению обусловлено фармакологическим действием никотина, т. е. теми эффектами, которые связаны с возбуждающим влиянием алкалоида на N-холинорецепторы. Ведущую роль в действии никотина играет возбуждение N-холинорецепторов ЦНС, особенно в коре больших полушарий, что создает субъективное ощущение некоторого повышения работоспособности, обострения внимания. Отчасти это связано со стимуляцией мозгового вещества надпочечников и усилением выброса адреналина, который повышает АД и стимулирует работу сердца. Влияние никотина на деятельность внутренних органов имеет сложный характер и обусловлено, кроме указанных двух механизмов, одновременным возбуждением симпатических и парасимпатических ганглиев, активацией хеморецепторов сосудов. Все эти структуры содержат N-холинорецепторы. Возбуждение хеморецепторов каротидных клубочков вызывает рефлекторное возбуждение центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудодвигательного), а также освобождение гормона задней доли гипофиза — вазопрессина, суживающего коронарные сосуды.

Длительное курение способствует развитию таких сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертоническая болезнь, атеросклероз, стенокардия, облитерирующий эндартериит. Раздражающее действие табачного дыма на бронхи и ткань легких ведет к хроническим бронхитам и способствует возникновению интерстициальной пневмонии, эмфиземы и рака бронхов. Частота этих заболеваний у курильщиков в несколько раз выше, чем у некурящих. Те же продукты неполного сгорания табака попадают со слюной в желудок, вызывают хроническое воспаление его слизистой, способствуют развитию язвенной болезни. Особая опасность никотинизма состоит в его очень широком распространении. Большую роль в возникновении и поддержании пристрастия к курению играет условно-рефлекторный механизм, поэтому борьба с никотиновой зависимостью прежде всего должна включать разьяснительную работу, особенно среди подростков. Неплохие результаты иногда дает проведение нескольких курсов лечения самим ни-

котином (никоретте) или цитизином (табексом). Механизм лечебного действия этих препаратов неясен. Возможно, он сводится к устранению симптомов абстиненции, наступающей после прекращения курения. Во всяком случае, для успеха терапии необходимо, чтобы подвергаемый лечению хотел бросить курить и проявил достаточную волю. Препараты лишь способствуют этому.

Медицинское значение N-холиномиметиков весьма ограничено. Ранее использовалась способность препаратов возбуждать хеморецепторы сосудов, в первую очередь каротидных клубочков, и таким путем рефлекторно стимулировать работу дыхательного центра. N-холиномиметики составляли *группу дыхательных аналептиков рефлекторного действия*. Их стимулирующий эффект сильный, но кратковременный (2–5 мин при внутривенном введении). Когда деятельность дыхательного центра угнетена барбитуратами, морфином и его аналогами, чувствительность его клеток к CO_2 и рефлекторным влияниям резко снижается. Таким образом, сохранение рефлекторной возбудимости дыхательного центра (хотя и сниженной) при отравлениях позволяет воспользоваться N-холиномиметиком для борьбы с опасным угнетением дыхания. Проникая в ЦНС при увеличении дозировок, препараты вызывали ряд побочных реакций (рвота, судороги, активация вагусного центра с возможной остановкой сердца и т. п.). Препараты можно было вводить лишь в малых дозах внутривенно медленно. До недавнего времени в качестве аналептиков рефлекторного действия использовались цитизин и лобелин.

При наличии у больного тех или иных нарушений внешнего дыхания следует иметь в виду, что искусственная вентиляция легких с помощью простейшей аппаратуры всегда надежнее и эффективнее любых дыхательных аналептиков. К последним следует прибегать лишь в тех случаях, когда искусственное или вспомогательное дыхание осуществить невозможно. В настоящее время N-холиномиметики в качестве аналептиков не применяются.

Показания к применению. Реальным показанием к применению N-холиномиметиков является лечение никотиновой зависимости. Препараты рекомендуются пациентам для облегчения отвыкания от курения путем снижения потребности в никотине и ослабления синдрома отмены, связанного с прекращением курения.

Назначают их по индивидуальным схемам с постепенным уменьшением суточной дозы: *цитизин (табекс)* в виде таблеток по 1,5 мг внутрь, *никотин (никоретте)* в виде таблеток по 2 мг сублингвально, жевательной резинки по 2 или 4 мг, раствора для ингаляций, пластыря (трансдермальной терапевтической системы). Продолжительность одного курса лечения составляет 21–25 дней.

Антихолинэстеразные средства (АХЭС) оказывают непрямой холиномиметический эффект. Как следует из названия группы, механизм действия АХЭС состоит в ингибировании холинэстеразы (истинной и ложной) — фермента, разрушающего ацетилхолин. В результате этого медиатор накапливается в холинергических синапсах, эффект его оказывается усиленным и продленным. Так как ацетилхолин является единым медиатором для М- и N-холинорецепторов, те и другие одновременно возбуждаются при назначении антихолинэстеразных средств.

Для антихолинэстеразных средств характерно преобладание М-холиномиметических эффектов (урежение сердечных сокращений, повышение тонуса бронхов, сужение зрачков, усиление секреции бронхиальных, слюнных, желудочных, потовых желез, повышение тонуса и перистальтики кишечника и др.). Но они также в несколько больших дозах способны активировать нервно-мышечную

передачу в скелетных мышцах. Для препаратов, хорошо проникающих в ЦНС, характерно преобладание центральных N-холиномиметических эффектов (активация функций коры, гиппокампа, возбуждение, повышение АД).

Прочность взаимодействия АХЭС с ферментом неодинакова. Применяемые в настоящее время АХЭС обратимо связываются с холинэстеразой, и через несколько часов (в зависимости от скорости инактивации и выведения препарата) активность фермента восстанавливается практически полностью. Это АХЭС *обратимого действия* — неостигмин, пиридостигмин, галантамин, ривастигмин и др. Именно они и применяются в медицинской практике.

Галантамин хорошо проникает через ГЭБ и является препаратом выбора в терапии поражений ЦНС (травмы, инсульты, полиомиелит и др.). Назначается, когда острые последствия повреждения ликвидированы, а остаются явления, в значительной мере обусловленные стойким торможением в ЦНС. При этом поддерживается компенсаторная перестройка связей и возникает дополнительная причина нарушения функции. Препарат стабилизирует медиатор, и синаптическая передача в ЦНС улучшается, ослабляется торможение.

Ривастигмин также хорошо проникает в ЦНС и селективно ингибирует холинэстеразу мозга.

Неостигмин и *пиридостигмин*, напротив, плохо проникают в ЦНС и в терапевтических дозах практически лишены центрального действия. Соответственно, применяют их в тех случаях, когда нужно достигнуть торможения холинэстеразы в периферических структурах. Они относительно трудно всасываются в желудочно-кишечном тракте и, если необходимо стимулировать моторику последнего (послеоперационная атония и паралич кишечника и т. п.), их выгоднее назначить внутрь. Сочетанное возбуждение М- и N-холинорецепторов, возникающее под влиянием антихолинэстеразных средств, часто является нежелательным. В этих случаях для «отсечения» побочных М-холиномиметических эффектов антихолинэстеразные препараты комбинируют с М-холиноблокаторами (атропином) в тщательно подобранных дозах.

Показания к применению антихолинэстеразных средств:

1) атония кишечника (чаще после операций в брюшной полости) и мочевого пузыря. Обычно применяют неостигмин, который вводят под кожу дробными дозами (по 0,25—0,3 мл 0,5 % ампульного раствора) через 30—60 мин до появления перистальтики. Если позволяет состояние больного, неостигмин можно назначить внутрь в таблетках 2—3 раза в день. Для продолжительного лечения в этих случаях предпочтительнее назначать препарат длительного действия — пиридостигмин, который назначают внутрь 1—2 раза в сутки;

2) остаточные явления мышечного расслабления после применения курареподобных средств — миорелаксантов недеполяризующего действия (пипекуроний и др.) в анестезиологии. Препаратом выбора здесь (для декураризации) считается неостигмин;

3) миастения, периферические параличи поперечнополосатых мышц. В этих случаях предпочтение отдается антихолинэстеражным средствам, плохо проникающим в ЦНС, — пиридостигмину, неостигмину (дозы и схемы лечения подбирают индивидуально);

4) остаточные явления после полиомиелита, инсульта, травмы ЦНС. При этих заболеваниях с целью улучшения и ускорения включения компенсаторных механизмов мозга, облегчения холинергической передачи в перифокальных зонах стойкого торможения в качестве препарата выбора применяется галантамин, ко-

торый хорошо проникает через ГЭБ. Вводят препарат подкожно в нарастающих дозах, курсами длительностью до месяца и более;

5) в клинике нервных болезней галантамин и ривастигмин используются для улучшения состояния больных, страдающих болезнью Альцгеймера, которая проявляется ослаблением памяти, прогрессирующим слабоумием (деменцией) и другими характерными симптомами. Однако стойкого лечебного эффекта препараты не дают, а многочисленные побочные эффекты часто ограничивают их применение.

Ранее АХЭС применялись также для лечения глаукомы — местное применение антихолинэстеразных препаратов (физостигмина, неостигмина) в сочетании с М-холиномиметиком (пилокарпином) или без него дает хороший симптоматический эффект.

Противопоказаниями к применению антихолинэстеразных средств являются бронхиальная астма и органические заболевания сердца с нарушением проводимости в миокарде (блокады).

Антихолинэстеразные средства необратимого действия не используются в медицине, однако число их достаточно велико. Это обусловлено в первую очередь тем, что среди необратимых ингибиторов холинэстеразы найдены многочисленные и высокоэффективные инсектициды (хлорофос, карбофос и др.), а также боевые отравляющие вещества (зарин, табун и др.). В большинстве своем препараты этой группы являются фосфорорганическими соединениями (ФОС) и нередко содержат в молекуле серу и фтор. Соответственно, боевые отравляющие вещества подобного типа обычно обозначаются ФОВ (фосфорорганические отравляющие вещества). Они занимали ведущее место среди средств химического нападения. Их разработка, накопление и использование запрещены Международной конвенцией, подписанной и нашей страной. Однако ликвидация огромных запасов ФОВ, предусмотренная Конвенцией, потребует значительных расходов и времени. В ходе ее не исключена возможность случайного отравления персонала.

Картина отравления антихолинэстеражными средствами необратимого действия очень характерна. По мере того как препарат, попавший в организм ингаляционным путем, через кожу или кишечник, поступает в кровь, симптомы отравления нарастают в следующем порядке. Вначале обычно появляются миоз, саливация и прогрессирующее затруднение дыхания в связи с бронхоспазмом. Кратковременное торможение ЦНС сменяется приступами бурных судорог. Так как в судороги вовлекается дыхательная мускулатура, страдает внешнее дыхание. С накоплением энергии в ЦНС вновь появляется судорожный приступ и т. д. Начальное повышение АД сменяется острой гипотонией, усугубляющей кислородное голодание. В результате возбуждения холинорецепторов желудочно-кишечного тракта возникают спастические сокращения его, рвота, понос, боли в животе. Смерть, как правило, связана с острыми нарушениями дыхания.

В зависимости от тяжести отравления, характера ФОС, пути поступления его в организм и других факторов смерть может наступить через несколько минут, часов (до суток). Первая помощь состоит в экстренном введении атропина или специальных антидотов.

В 1951 г. I. B. Wilson показал, что необратимость ингибирования холинэстеразы при отравлении ФОС не является абсолютной: медленный гидролиз фосфорилированного энзима идет под влиянием воды. Ускорить реактивацию холинэстеразы удалось с помощью веществ, содержащих оксимную группировку ($-NOH$). Механизм восстановления ферментативной активности холинэстеразы состоит в связывании реактивирующего агента с остатком ФОС и отрыве последнего от фермента (дефосфорилирование фермента). Отравленный энзим может очень быстро «стареть» и тог-

да не реактивируется, поэтому применение реактиваторов должно осуществляться как можно раньше. В качестве реактиваторов холинэстеразы при отравлении ФОС применяются *карбоксим*, *тримедоксим* (*дипироксим*) и др. Вопросы антидотной терапии при отравлениях подробно рассматриваются в курсе токсикологии.

ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Препараты этой большой и разнообразной группы имеют очень важное значение для медицинской практики. Холиноблокаторы (холинолитики) блокируют действие ацетилхолина на М- и N-холинорецепторы, выступая в качестве конкурентных антагонистов медиатора. Физико-химическое сродство большинства холиноблокаторов к холинорецепторам в сотни и тысячи раз выше, чем у ацетилхолина, поэтому антагонизм между ними обычно имеет односторонний характер. Сами они лишены «внутренней активности» и не вызывают в рецепторах изменений, которые сопровождаются включением ферментных механизмов или перемещением ионов через мембрану. Холиноблокаторы обладают высокой или относительно высокой избирательностью действия на разные типы и даже подтипы холинорецепторов как в периферических структурах, так и в ЦНС. С практической точки зрения их целесообразно разделить на препараты, обладающие:

- 1) преимущественно периферическим действием;
- 2) преимущественно центральным действием.

Центральные холиноблокаторы будут рассмотрены в следующем разделе (см. *Противопаркинсонические средства*). В целом сфера применения холиноблокаторов значительно шире, чем холиномиметиков.

Холиноблокаторы периферического действия, подобно холиномиметикам, подразделяются на три группы:

- 1) М-холиноблокаторы (группа атропина);
- 2) N-холиноблокаторы — в этой группе выделяют препараты, избирательно блокирующие N_n -холинорецепторы вегетативных ганглиев и гомологичных структур (ганглиоблокаторы) и избирательно блокирующие N_m -холинорецепторы поперечнополосатых мышц (миорелаксанты или курареподобные средства);
- 3) М-, N-холиноблокаторы (применяются только в комбинациях) (табл. 27).

М-холиноблокаторы (группа атропина)

Первые препараты этой группы (*атропин*, *скополамин*) еще в XIX в. были выделены из растений семейства пасленовых (белена, дурман, красавка и др.). В народной медицине эти растения применялись очень давно. Большинство препаратов этой группы не проявляют селективности действия в отношении разных подтипов М-холинорецепторов — они блокируют все подтипы.

В поисках М-холиноблокаторов с более избирательным действием на отдельные органы были получены многие синтетические препараты, в том числе: *метоциния йодид* (*метацин*), который плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта и не проникает в мозг; *ипратропия бромид* (*атровент*) — при ингаляционном применении он хорошо расслабляет бронхи и не оказывает резорбтивного действия. Был создан также *пирензепин*, селективно блокирующий M_1 -холинорецепторы. Его действие направлено на M_1 -холинорецепторы, модулирующие передачу импульсов в парасимпатических ганглиях, находящихся в стенке желудка и на энтерохромаффиноподобных клетках желудка, продуцирующих гистамин (гистамин стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка). Пирензепин нашел применение в гастроэнтерологии в качестве антисекреторного средства при гиперацидных состояниях.

Таблица 27

Классификация холиноблокаторов

М-холиноблокаторы	Н-холиноблокаторы
1. Неселективного действия: Атропин Скополамин (гиосцин) Платифиллин Препараты белладонны (красавки) Метоциния йодид (метацин) Ипратропия бромид (атровент) Тиотропия бромид (спирива) Гиосцина бутилбромид (бускопан) Тропикамид (мидриацил)	1. Ганглиоблокаторы: Азаметония бромид (Пентамин)
2. Селективного действия M_1-холиноблокаторы: Пирензепин (гастроцепин)	2. Миорелаксанты а) недеполяризующего действия: [Тубокурарин] Пипекурония бромид (ардуан) Рокурония бромид (эсмерон) Атракурия безилат (тракриум) Цисатракурия безилат (нимбекс) б) депполяризующего действия: Суксаметония хлорид (листенон)

Препараты группы атропина в терапевтических дозах проявляют преимущественно периферическое М-холиноблокирующее действие; их центральные эффекты выражены сравнительно слабо и имеют ограниченное клиническое значение. Введение в организм препаратов этой группы вызывает следующие характерные эффекты:

1) учащение сердечных сокращений, предупреждение вагусных влияний на сердце (вагусной остановки сердца). Тахикардия, особенно значительная (выше 100 сокращений в 1 мин), рассматривается как нежелательное явление, поскольку оно сопровождается истощением миокарда. Степень учащения сокращений зависит от дозы препаратов и исходного тонуса блуждающего нерва. У детей и стариков нередко наблюдается максимальный ритм, и М-холиноблокаторы у них не дают существенного учащения пульса. Тахикардия наиболее выражена у молодых лиц в возрасте 17–22 лет. Во избежание выраженной тахикардии М-холиноблокаторы обычно применяют в дозировках, которые не дают полной блокады вагусных влияний (например, 0,6 мг атропина). Таким образом, обычные терапевтические дозы М-холиноблокаторов не гарантируют полностью защиты от вагусной остановки сердца, а лишь уменьшают ее вероятность. Полная блокада вагусных эффектов достигается при введении взрослому 3–4 мг атропина;

2) расширение бронхов. В этом отношении М-холиноблокаторы уступают адреномиметикам, однако и они довольно широко используются в лечении бронхиальной астмы. М-холиноблокаторы более эффективны при бронхоспазме, вы-

званным отравлением антихолинэстеразными веществами, пилокарпином, мускарином;

3) спазмолитический эффект в отношении других полых органов (желудочно-кишечный тракт, желче- и мочевыводящие пути). В результате такого действия снижается как тонус, так и перистальтика кишечника. Скорость продвижения пищевых масс замедляется. Поэтому атропин противопоказан при склонности к парезу кишечника, при паралитической кишечной непроходимости. За счет расслабления тонуса желчевыводящих путей улучшается отток желчи из пузыря и давление в нем падает. Однако спазмолитическое действие атропина при желчнокаменной колике менее надежно, чем нитратов и аминофиллина. Поэтому при возникновении приступа атропин целесообразно комбинировать с указанными спазмолитиками. Тонус мочеточников снижается, особенно если он был повышен;

4) подавление секреции слюнных, бронхиальных, потовых, желудочных и кишечных желез. Торможение бронхиальных желез М-холиноблокаторами имеет важное значение в профилактике послеоперационных ателектазов легких и пневмоний. Так как вагус является основным секреторным нервом желудка, выключение его приводит к уменьшению количества желудочного сока. Продукция соляной кислоты ингибируется в меньшей степени, чем секреция муцина и ферментов, которая в основном контролируется вагусом. У лиц с язвенной болезнью желудка и гиперсекрецией желез атропин в терапевтических дозах оказывает слабое действие. Он достаточно активен лишь в дозировках, вызывающих побочные реакции (порядка 1–2 мг). Другие М-холиноблокаторы по своему влиянию на секрецию уступают атропину. Несколько лучший клинический эффект при язвенной болезни дает пирензепин. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы тормозится мало;

5) расширение зрачков, паралич аккомодации и повышение внутриглазного давления. Механизм действия М-холиноблокаторов на глаз прямо противоположен действию пилокарпина: они блокируют круговую (суживающую зрачок) мышцу радужки и цилиарную мышцу. Последняя уплощается, циннова связка напрягается и растягивает хрусталик. Фонтановы пространства (пространства радужно-роговичного угла) сдавливаются, задерживая отток жидкости из внутренних сред глаза в шлеммов канал (см. рис. 12). М-холиноблокаторы используются для расширения зрачков и подавления аккомодации с диагностической целью (осмотр глазного дна, подбор очков). При воспалении радужной оболочки (иридоциклит) и травмах глаз М-холиноблокаторы назначают для профилактики сращений радужки с капсулой хрусталика и обеспечения покоя больному глазу;

6) угнетение активности подкорковых двигательных центров. При некоторых патологических состояниях (болезнь Паркинсона, паркинсонизм) происходит растормаживание этих центров, сопровождающееся явлениями спастичности, тремором и другими симптомами, характеризующими «дрожательный паралич». Назначение М-холиноблокаторов приводит к симптоматическому улучшению: тремор ослабляется, объем движений возрастает. Однако более эффективными при подобных состояниях оказываются центральные холиноблокаторы;

7) ослабление вестибулярных расстройств, возникающих после операций на внутреннем ухе, при укачивании (морская и воздушная болезни).

Таковы главные стороны действия М-холиноблокаторов, лежащие в основе их клинического применения. Эти препараты несколько отличаются друг от друга по спектру фармакологической активности (табл. 28).

Таблица 28

Сравнительная активность основных М-холиноблокаторов

Эффекты	Атропин	Платифиллин	Метациний*	Тропикамид**
<i>Расширение бронхов</i>	+++	++	++++	
<i>Спазмолитическое действие на кишечник, желче- и мочевыводящие пути за счет:</i>				
М-холиноблокирующего эффекта	+++	++	+++	
миотропного действия	—	++	—	
<i>Расширение зрачков (при местном применении):</i>				
максимальный эффект	30—40 мин	20—40 мин		20—40 мин
длительность действия	7—10 дней	3—5 ч		1—2 ч
<i>Паралич аккомодации:</i>				
максимальный эффект	30—60 мин	30—60 мин		20—40 мин
длительность действия	10—14 дней	20—24 ч		6 ч
<i>Ослабление вестибулярных нарушений</i>	++	+	—	—

* В глазной практике не применяется.

** С целью резорбтивного лечения не применяется.

Токсические проявления, наступающие при передозировке М-холиноблокаторов, весьма характерны: резкая тахикардия (скачущий пульс), расширение зрачков (мидриаз), паралич аккомодации, сухая гиперемия кожи, значительное повышение температуры тела (гипертермия), сухость во рту, приводящая к нарушению акта глотания. Психическое возбуждение, бред, галлюцинации, повышенная двигательная активность создают картину острого психоза (отсюда — народное выражение: «белены объелся»). Назначение М-холиномиметиков при отравлении веществами группы атропина малоэффективно.

Для устранения психического и двигательного возбуждения применяют барбитураты и нейролептики. Гипертермия становится опасной для жизни при высокой температуре окружающей среды. Больного необходимо содержать в прохладном помещении. Вследствие спазма сфинктера мочевого пузыря возможна задержка мочеиспускания, требующая катетеризации. Тяжелая тахикардия может привести к развитию сердечной слабости.

Показания к применению М-холиноблокаторов:

1) в составе средств для премедикации перед наркозом с целью уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез и профилактики рефлексной остановки сердца, ларинго- и бронхоспазма (*атропин*, *метациния йодид*);

2) брадиаритмии, связанные с нарушением атриовентрикулярной проводимости, блокадами в желудочковых отделах проводящей системы сердца, иногда при

резкой синусовой брадикардии, в том числе в начальном периоде инфаркта миокарда (*атропин*, *препараты красавки*);

3) спастические состояния гладкой мускулатуры полых органов — спастические колиты, пилороспазм, печеночная и почечная колики. В этих случаях применяются: *атропин*, *платифиллин*, *метоциния йодид*, *гиосцина бутилбромид*, *препараты красавки* (настойка, экстракт в виде ректальных свечей). *Платифиллин* как М-холиноблокатор несколько менее активен, чем атропин, но он обладает также и прямым миотропным спазмолитическим действием на гладкие мышцы (в том числе сосудов) при спазмах и поэтому лучше переносится. *Метоциний* не проникает в ЦНС и оказывает более сильное, чем атропин, периферическое М-холиноблокирующее действие. Для купирования почечной и печеночной колики препараты вводят подкожно или внутримышечно;

4) приступы бронхоспазма при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (*ипратропия бромид* — ингаляционно в виде аэрозоля; редко используют *атропин*, *метоциний*, *платифиллин* — подкожно). *Тиотропия бромид* применяется ингаляционно для предупреждения бронхоспазма в основном при ХОБЛ. В отличие от ипратропия, тиотропий действует немного медленнее, но более длительно (24 ч);

5) для расширения зрачка и паралича аккомодации с диагностической целью при осмотре глазного дна, подборе очков (*тропикамид*, редко — *платифиллин*) или с лечебной целью при травмах и ожогах глаз, иритах, иридоциклитах и других воспалительных заболеваниях (*атропин*). Наиболее короткий мидриатический эффект (1–2 ч) оказывает *тропикамид*; действие этого препарата полностью прекращается через 6 ч, поэтому он является наиболее подходящим для диагностических целей;

6) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидные состояния (*пирензепин* в таблетках и парентерально, *атропин* в каплях; *платифиллин*, *метоциний* в таблетках; препараты красавки в порошках, таблетках, каплях); предпочтение отдают селективному М₁-холиноблокатору пирензепину, который дает минимум побочных реакций (тахикардия, торможение перистальтики и др.);

7) как антидоты при отравлении М-холиномиметиками и антихолинэстеразными веществами (*атропин*).

М-холиноблокаторы, проникающие в ЦНС (*скополамин* и др.), являются эффективными средствами профилактики и лечения кинетозов (морской, воздушной болезни) и других заболеваний, сопровождающихся вестибулярными нарушениями. Однако из-за побочных эффектов и противопоказаний их применение в этом направлении сейчас остановлено.

Противопоказания к применению М-холиноблокаторов: глаукома, тяжелые поражения миокарда (опасность истощения сердца вследствие тахикардии), затруднение мочеиспускания, в том числе при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Ганглиоблокаторы

Препараты этой группы прерывают передачу нервных импульсов в ганглиях вегетативной иннервации. Точкой приложения ганглиоблокаторов являются N_g-холинорецепторы ганглионарных нейронов, которые они блокируют по конкурентному типу и таким образом препятствуют деполяризующему действию медиатора (ацетилхолина) на постсинаптическую мембрану.

Ранее группа ганглиоблокаторов включала около десятка препаратов, различающихся по химической структуре, длительности действия, применению. В настоящее время из-за большого количества побочных эффектов применение ганглиоблокаторов ограничено. Используется практически один препарат средней длительности действия (1–2 ч) — *азаметония бромид (пентамин)*.

Разные ганглии неодинаково чувствительны к препаратам этого ряда, что, видимо, связано с особенностями их кровоснабжения и распределением ганглиоблокаторов. Как правило, парасимпатические узлы блокируются и сильнее, и длительнее.

В результате блокады ганглиев происходит как бы фармакологическая денервация органов — нервный контроль над их функцией утрачивается или значительно ослабевает. Особенно выраженные изменения наблюдаются в деятельности сердечно-сосудистой системы. Сосуды расширяются, так как поток сосудосуживающих импульсов через симпатические ганглии прерван ганглиоблокатором. В большей степени расширяются артериолы, в меньшей — венулы. АД понижается, кровь перераспределяется в сосуды нижней половины туловища, наполнение сосудов малого круга и давление в них понижаются. Вследствие снижения кровяного давления кровотоки в почках и образование мочи падают. За счет снижения АД облегчается работа сердца.

Из других эффектов ганглиоблокаторов следует упомянуть блокаду N-холинорецепторов мозгового вещества надпочечников, в результате чего секреция адреналина значительно уменьшается. Это способствует снижению АД и ослаблению сосудистых реакций на различного рода воздействия.

Блокада парасимпатических и симпатических ганглиев, через которые осуществляется иннервация желудка и кишечника, ведет к ослаблению их секреторной и моторной функций. Это свойство ганглиоблокаторов ранее использовалось при лечении язвенной болезни, однако возможность развития опасной гипотонии заставила отказаться от такой терапии. С другой стороны, при длительном лечении ганглиоблокаторами гипертонической болезни блокада парасимпатической иннервации кишечника ведет к упорным, трудно поддающимся терапии запорам.

Грозным осложнением, связанным с применением ганглиоблокирующих средств, является резкая гипотония (падение систолического АД ниже 60–70 мм рт. ст.). Вследствие блокады симпатических ганглиев и мозгового вещества надпочечников подавляются сосудистые рефлексы, участвующие в перераспределении крови при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное, что ведет к обмороку (ортостатический коллапс). При длительной гипотонии возможны тяжелые осложнения (очаги некроза в мозге, инфаркт миокарда, тромбоз мозговых сосудов, коронарных, сосудов сетчатки, опасная почечная недостаточность). Симптомы передозировки ганглиоблокаторов довольно характерны: частый нитевидный пульс, низкое АД, обморочное состояние.

Выведение из коллапса, вызванного передозировкой ганглиоблокаторов, весьма несложно. При ганглионарном блоке сохраняется способность гладкомышечных элементов сосудов отвечать на сосудосуживающие вещества. Более того, чувствительность сосудистой стенки к таким веществам возрастает. Поэтому при передозировке ганглиоблокаторов необходимо экстренное применение сосудосуживающих средств из группы адреналина. Наиболее надежное восстановление кровяного давления достигается внутривенным капельным вливанием раствора *норэпинефрина*, *фенилэфрина* или *эфедрина* определенной концентрации. Если этого сделать нельзя (отсутствие системы для вливаний, необходимость транс-

портировки больного и т. п.), то назначают эфедрин или фенилэфрин внутримышечно каждые 1–1,5 ч до стойкой нормализации кровяного давления.

Показания к применению ганглиоблокаторов:

1) для получения искусственной гипотонии в процессе обширных очень травматичных операций (операции на головном мозге, органах таза, сосудах и др.). Временное снижение АД до 70–80 мм рт. ст. в сочетании с возвышенным положением оперируемой области тела обескровливает ее, создавая благоприятные условия для работы хирурга, и уменьшает кровопотерю. В этом случае азаметония бромид вводят внутривенно капельно;

2) острый отек легких и мозга — азаметоний вводят внутривенно под контролем АД;

3) экстренная терапия гипертонических кризов — азаметоний вводят внутривенно или внутримышечно.

При длительном введении веществ этого ряда развивается привыкание, и для получения и поддержания нужного эффекта в ходе дальнейшей терапии дозы приходится повышать.

Противопоказания к применению ганглиоблокаторов: состояния и заболевания, при которых снижение кровяного давления может оказаться опасным, — гипотонии различной природы, ишемический инсульт, нарушения функции почек и печени.

Миорелаксанты

Под этим названием объединяются вещества, избирательно блокирующие N_m -холинорецепторы поперечнополосатой (произвольной), в том числе дыхательной, мускулатуры и вызывающие ее расслабление. Родоначальником этой группы препаратов является кураре — стрельный яд, представляющий собой смесь экстрактов из южноамериканских растений различных видов *Strychnos* и др.

В химическом отношении миорелаксанты являются бис-четвертичными аммониевыми соединениями. В зависимости от механизма блокирующего действия они делятся на две группы:

1) препараты недеполяризующего (конкурентного) действия — [тубокурарин], пипекуроний, рокуроний, атракурий и др.;

2) препараты деполяризующего действия — суксаметоний.

Это разделение весьма важно.

Миорелаксанты недеполяризующего (конкурентного) типа действия. Занимая точки приложения ацетилхолина в поперечнополосатых мышцах, релаксанты этой группы препятствуют действию медиатора. Конкурентные миорелаксанты в химическом отношении довольно мало напоминают ацетилхолин. Их крупные молекулы относительно слабо фиксируются на поверхности рецептора, не проникая внутрь волокна. Они как бы закрывают рецептор от воздействия медиатора и препятствуют развитию деполяризации. Их связь с холинорецептором обратима, и при увеличении концентрации ацетилхолина в синапсе (например, при угнетении холинэстеразы неостигмином) он вытесняет релаксант и восстанавливает передачу импульсов.

В результате блокады нервно-мышечной проводимости последовательно расслабляются: мимическая мускулатура лица, а затем крупные мышцы конечностей, голосовые связки, мышцы туловища и, наконец, диафрагма. Наступает полное обездвиживание больного. Вследствие паралича дыхательных мышц (межреберные мышцы, диафрагма) дыхание прекращается и, если не перевести больного на

искусственную вентиляцию легких, быстро наступает смерть от асфиксии. Поэтому обязательными условиями применения мышечных релаксантов являются наличие необходимой аппаратуры для проведения искусственного дыхания и умение ею пользоваться.

Избирательность действия конкурентных миорелаксантов на N-холинорецепторы мышц все же относительна, и при увеличении дозировок или форсированном введении они вызывают преходящую блокаду других N-холинорецепторов (вегетативные ганглии, мозговое вещество надпочечников, хеморецепторы сосудов). В результате этого может наблюдаться некоторое снижение АД. Так же как и ганглиоблокаторы, они не оказывают прямого угнетающего влияния на миокард и практически полностью лишены центрального действия.

Если к концу операции действие релаксанта еще не прошло, нервно-мышечная передача восстанавливается (декураризация) с помощью *неостигмина метилсульфата*. Для этого после введения в вену 0,5–1 мл 0,1 % раствора *атропина* (для блокады M-холинорецепторов) также внутривенно вводят 3–4 мл 0,05 % раствора неостигмина. Если функция мышц восстанавливается недостаточно, эту процедуру повторяют.

Миорелаксанты недеполяризующего действия в большинстве своем (*пипекуроний*, *рокуроний*) незначительно метаболизируются в печени и затем выводятся почками и печенью (с желчью), поэтому длительность их действия определяется функциональным состоянием этих органов. При повторном введении способны к кумуляции, особенно при патологии печени и почек.

Атракурий и *цисатракурий* в отличие от других миорелаксантов практически не кумулируются в организме, поскольку они спонтанно превращаются в плазме крови в неактивные метаболиты и их действие не зависит от состояния печени и почек. Миорелаксирующий эффект препаратов стабилен, легко обратим и хорошо управляем. Побочные эффекты связаны со способностью высвобождать гистамин из тучных клеток (бронхоспазм, покраснение кожи, снижение АД).

Миорелаксанты депполяризующего действия. Эти вещества структурно очень близки к ацетилхолину и обладают общей с ним способностью возбуждать N-холинорецепторы и вызывать депполяризацию мембран. Практически это выражается в появлении подергиваний отдельных мышечных волокон (фасцикуляция, фибрилляция), вслед за которыми развивается расслабление. В отличие от ацетилхолина такие релаксанты гидролизуются сравнительно медленно (*суксаметоний*). Гидролиз в основном осуществляется ложной холинэстеразой плазмы, а не ацетилхолинэстеразой, локализующейся в синапсах. Вследствие медленного разрушения релаксантов депполяризация (в отличие от ацетилхолиновой) оказывается стойкой.

В нормальных условиях любая мышца отвечает сокращением лишь на поступление серии нервных импульсов. Изменения в волокнах, вызванные каждым импульсом, накладываются, развивается тетанус. Сила и длительность мышечного сокращения зависят от частоты импульсов и продолжительности серии. Под влиянием депполяризующих миорелаксантов возникает лишь короткое начальное сокращение. Мембрана стойко возбуждена, реполяризации ее не происходит, и принять новые нервные импульсы она не в состоянии. Фаза депполяризующего блока при использовании суксаметония длится 3–10 мин. Затем наступает восстановление нервно-мышечной передачи. Если операция к этому

моменту не завершена, препарат приходится вводить повторно фракционным способом.

После введения значительных количеств деполяризующих релаксантов (до 1,0 суксаметония и более), а также у лиц с нарушениями нервно-мышечной передачи (миастения и т. п.) вслед за кратковременным восстановлением функции мышц постепенно развивается вторая фаза блока. Механизм ее возникновения точно не известен. Вторая фаза блока медленно нарастает, может длиться несколько часов и становится причиной нарушения дыхания и мышечной слабости в послеоперационном периоде. Если деполяризующая фаза блока усиливается и удлиняется неостигмином, то вторая фаза, напротив, ослабляется. Декураризацию в этом случае проводят по тем же правилам, что и при применении конкурентных миорелаксантов.

Деполяризующие релаксанты также не проникают в мозг и не оказывают отрицательного влияния на функции печени и почек. В отличие от конкурентных релаксантов, они даже в значительных дозах не угнетают передачу в ганглиях вегетативной иннервации. Напротив, при их введении иногда отмечаются переходящие холиномиметические эффекты (брадикардия, гипотензия, интенсивное потоотделение); все они снимаются атропином (табл. 29). Побочные эффекты возникают в послеоперационном периоде — это боли в мышцах, обусловленные микротравмами миофибрилл во время их фасцикуляций, гиперкалиемия (потеря калия скелетными мышцами) и аритмия. Наиболее опасным, но редким осложнением является развитие злокачественной гипертермии (повышение температуры тела до 40–42 °С) и тоническое сокращение скелетных мышц. Средством борьбы с этим осложнением является дантролен. Из группы деполяризующих миорелаксантов чаще всего используется суксаметоний. Он назначается преимущественно в тех случаях, когда требуется кратковременное расслабление мышц (интубация, вправление вывихов, репозиция отломков костей при переломах и т. п.). При больших оперативных вмешательствах суксаметоний может вводиться в вену неоднократно.

Таблица 29

Особенности конкурентного и деполяризующего блоков

Показатель	Недеполяризующий (конкурентный) блок	Деполяризующий блок
Механизм блока	Конкуренция с медиатором	Стойкая деполяризация мембраны
Фибрилляция перед блоком	Нет	Выражена
Взаимоотношения с антихолинэстеразными препаратами	Ослабление блока	Углубление блока

Миорелаксанты различаются по силе действия и его длительности (табл. 30). Вводятся они внутривенно в дозах, вызывающих полное расслабление скелетных мышц и выключение дыхания. Естественно, это требует обязательного применения искусственной (управляемой) вентиляции легких на протяжении всего периода действия мышечных релаксантов.

Таблица 30

Средние дозы и длительность действия миорелаксантов

Препарат	Дозы, мг/кг			Длительность действия (интервалы между повторными введениями), мин
	для интубации трахеи	нагрузочные (для интраоперационной миорелаксации)	поддерживающие	
Пипекуроний	0,06—0,1	0,03	0,008	20—40
Атракурий	0,4—0,6	0,2—0,3	0,1—0,2	15—35
Суксаметоний*	1—1,5	1—1,5	0,5—1	5—7

* Суксаметоний быстро разрушается и не дает кумуляцию. Поэтому начальные и поддерживающие дозы практически одинаковые. Иногда используется длительное капельное введение суксаметония (1,0 на 500—1000 мл раствора), титруемое по эффекту.

Показания к применению миорелаксантов:

1) расслабление голосовой щели, мышц глотки и шеи перед интубацией (суксаметоний, атракурий);

2) обездвиживание больного при хирургических вмешательствах под наркозом. Это главная цель применения недеполяризующих миорелаксантов (пипекурония, рокурония, атракурия и др.) и суксаметония (фракционно или капельно);

3) для перевода больных с тяжелым отравлением (снотворными, анксиолитиками, антихолинэстеразными средствами и др.) и недостаточностью дыхания на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), которая предупреждает гибель отравившегося от прогрессирующей гипоксии; то же — при консервативном ведении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, инсультом, отеком мозга, менингитом, состоянием после остановки сердца, гипоксической комой различной природы (пипекуроний и др.);

4) для купирования судорог и перевода на ИВЛ больных с тяжелой формой столбняка, когда судороги не удается надежно снять введением так называемых центральных миорелаксантов (диазепама и др.). В особо трудных случаях больного приходится держать постоянно под миорелаксацией от 2—3 до 7—10 дней;

5) в ортопедической практике иногда используются миорелаксанты (атракурий, суксаметоний и др.) для расслабления мышц при репозиции костных отломков, вправлении вывихов и т. п.

Средства, действующие на передачу импульсов в адренергических синапсах

Основным медиатором адренергических волокон является *норадреналин*. Химически близкий к нему *адреналин* вырабатывается клетками мозгового вещества надпочечников и выделяется ими в кровь, т. е. является гормоном. Реже в окончаниях адренергических нервов роль медиатора выполняет *дофамин*. Эти три вещества близки не только по химическому строению (они являются катехоламинами), но и по фармакологическому действию. Передача импульсов в адренергических синапсах подчиняется рассмотренным выше закономерностям, отличия касаются в основном химической стороны процесса.

Особенности адренергической передачи импульсов. Исходным продуктом для синтеза катехоламинов (КА) является аминокислота тирозин, в свою очередь тирозин может образовываться в печени из фенилаланина. До стадии дофамина синтез идет в цитозоле, затем дофамин активно поглощается везикулами (рис. 13), которые содержат необходимые ферменты. При помощи них происходит дальнейшее превращение дофамина. В норадренергических синапсах из дофамина образуется норадреналин, в адренергических (нейроны некоторых областей ЦНС, мозговое вещество надпочечников) — адреналин. В дофаминергических синапсах синтез останавливается на дофамине, который и является медиатором.

Депонирование КА в везикулах происходит за счет связывания со специфическим белком и АТФ. Различают три формы КА в нервных окончаниях:

1) резервный пул в везикулах (до 80 % депонированного КА), который не освобождается при поступлении нервного импульса до истощения остальных пулов;

2) мобилизационный пул II (остальные 20 %) — непосредственно выбрасывается в синаптическую щель при поступлении импульса;

3) мобилизационный пул I (до 30–40 % общего содержания катехоламинов в окончании) — медиатор, реабсорбированный из синаптической щели («отработавший»), и избыточный медиатор, который не депонирован в везикулах вследствие их насыщения; КА легко вытесняются из последнего пула при введении адrenomиметиков непрямого действия — эфедрина, мезокарба и др.

Между тремя пулами КА существует динамическое равновесие. Освобождение КА окончаниями волокон происходит так же, как и ацетилхолина. Гормон мозгового вещества надпочечников — адреналин — приносится в органы с кровью и поглощается клетками. Он также депонируется в нервных окончаниях и вместе с норадреналином может выделяться в синаптическую щель.

Инактивация выделившихся в синаптическую щель КА идет по двум путям:

1) внутриклеточное окислительное дезаминирование с помощью моноаминоксидазы (МАО) митохондрий (таким способом инактивируется 10–20 % медиатора); МАО имеется также в печени и других тканях и обеспечивает инактивацию порций медиатора, диффундирующих из синапса и секретируемых надпочечниками катехоламинов;

2) метилирование с помощью особого фермента, встроенного в постсинаптические мембраны, в мембраны печеночных и других клеток, — катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ) (по этому пути инактивации идет до 80–90 % метаболизирующихся КА).

В целом инактивируется очень небольшая часть выделившихся в синаптическую щель КА, большая часть (около 80 %) быстро подвергается обратному захвату («реаптейк») пресинаптическими окончаниями и повторно используется в синаптической передаче.

Взаимодействие КА с рецепторами имеет ряд важных особенностей, знать которые необходимо для правильного выбора и применения большой группы фармакологических веществ. Существование трех катехоламиновых медиаторов — норадреналина, дофамина и адреналина — эволюционно обусловлено и не является случайным. Каждый из них обладает преобладающим родством к тому или иному типу рецепторов, благодаря чему нервная система может более дифференцированно влиять на функции органов.

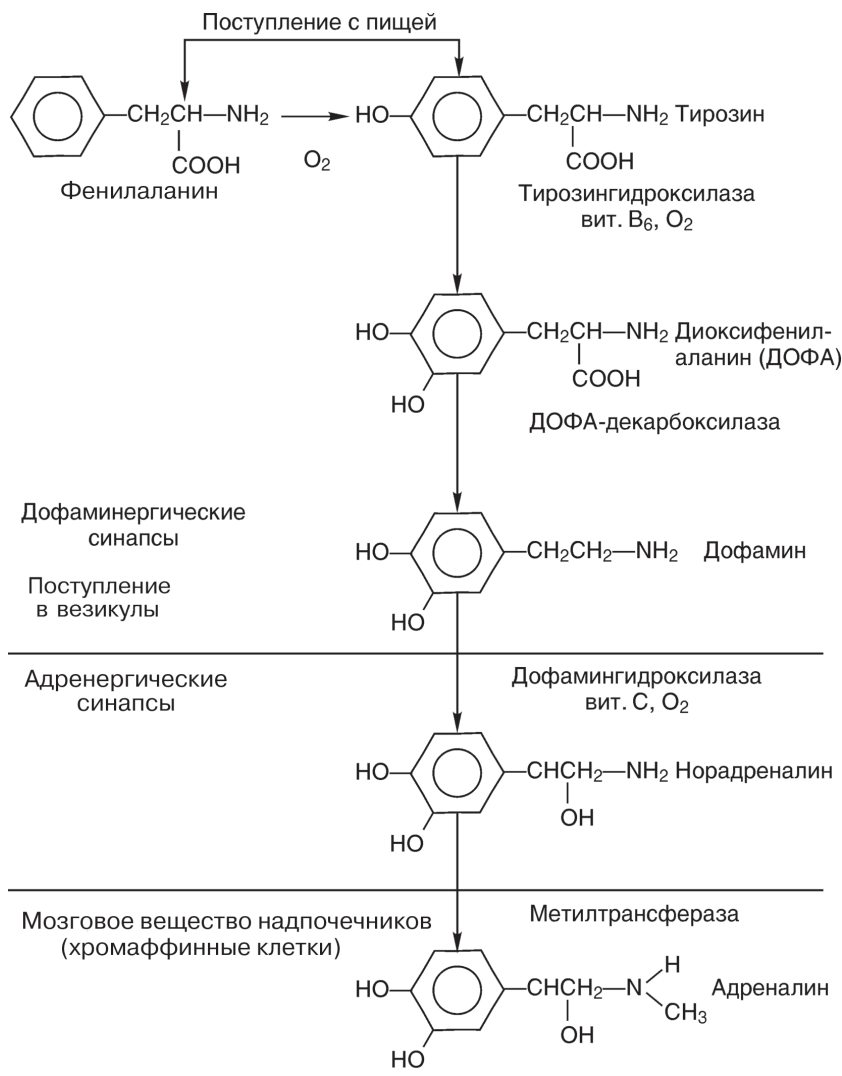


Рис. 13. Стадии биосинтеза катехоламинов

Работами Р. Алквиста (1948) и других фармакологов установлено, что адрено-рецепторы можно разделить на два типа (альфа и бета — α - и β -). В свою очередь каждый тип подразделяется на подтипы: альфа₁ и альфа₂; бета₁ и бета₂ (в жировых клетках выделяют бета₃-адренорецепторы). Эти рецепторы различаются по преобладающей локализации в организме, имеют различную плотность в тканях, различное функциональное значение. Дофаминовые рецепторы также подразделяются на несколько подтипов с разной локализацией и функцией. В синапсах адренорецепторы и дофаминовые рецепторы находятся как на постсинаптической мембране, так и на пресинаптической. Адренорецепторы могут располагаться и вне синапсов (внесинаптические или «свободные» адренорецепторы) (табл. 31).

Таблица 31

Локализация в организме и функциональное значение адренорецепторов

Тип и подтип	Локализация	Реакция при активации
<i>Альфа-адренорецепторы</i>		
Альфа ₁ постсинаптические	Окончания постганглионарных симпатических волокон: в гладких мышцах сосудов (преобладающие), радиальной мышцы радужки, предстательной железы, матки, капсулы селезенки, в сфинктерах желудка, кишечника, мочевого пузыря	Сокращение. Гликогенолиз
Альфа ₂ пресинаптические	Пресинаптическая мембрана нервных окончаний	Торможение выброса медиаторов (норадреналина, ацетилхолина). Сокращение
Альфа ₂ внесинаптические	В гладких мышцах некоторых сосудов. На тромбоцитах	Агрегация
Альфа ₁ и альфа ₂	ЦНС — в гипоталамусе, ретикулярной формации, продолговатом, спинном мозге	Различная
<i>Бета-адренорецепторы</i>		
Бета ₁ постсинаптические	Окончания постганглионарных симпатических волокон в сердце	Повышение автоматизма синоатриального узла (тахикардия); ускорение атриовентрикулярной проводимости; увеличение силы сокращений
	Юкстагломерулярный аппарат почки	Секреция ренина, образование ангиотензина II
	Эпителий цилиарного тела глаза	Секреция внутриглазной жидкости
Бета ₂ , преимущественно внесинаптические	Гладкие мышцы бронхов, матки, сосудов (коронарных, скелетных мышц), кишечника	Расслабление
	Печень (основные)	Гликогенолиз и глюконеогенез
Бета ₂ пресинаптические	Жировые клетки*	Липолиз
	На тромбоцитах	Торможение агрегации
	Пресинаптическая мембрана нервных окончаний	Усиление выброса медиаторов (норадреналина, ацетилхолина)
Бета ₁ и бета ₂	ЦНС — преимущественно в подкорковых структурах	Активация функций

Окончание табл. 31

Тип и подтип	Локализация	Реакция при активации
<i>Дофаминовые рецепторы</i>		
D ₁ постсинаптические	Окончания постганглионарных симпатических волокон в гладких мышцах сосудов почек, брыжейки	Расслабление (расширение сосудов)
D ₂ , преимущественно пресинаптические	Пресинаптическая мембрана: — окончаний преганглионарных вегетативных волокон; — окончаний постганглионарных симпатических волокон	Торможение выброса медиатора
D ₁ , D ₂ и другие подтипы	ЦНС — в подкорковых структурах, экстрапирамидной системе, коре и др.	Различная

* Адренорецепторы жировых клеток относят к подтипу бета₃, через них активируется липолиз.

Примечание. В таблицу включены наиболее важные по своей функциональной значимости адренорецепторы.

Сопряжение альфа- и бета-адренорецепторов с функциями клеток осуществляется посредством активации или ингибирования тех же внутриклеточных механизмов, которые были описаны в главе, посвященной холинорецепторам. Альфа₁-адренорецепторы (R_{III} на рис. 11), активируя (через G_q-белки) фосфолипазу C, стимулируют образование ИТФ и ДАГ, способствуют выходу кальция из внутриклеточных депо и активации соответствующих протеинкиназ, которые в числе прочих эффектов вызывают сокращение гладких мышц. Альфа₂-адренорецепторы ингибируют аденилатциклазу (через G_i-белок) и уменьшают образование цАМФ в клетках (R_{II} на рис. 11), при этом снижается активность цАМФ-зависимых протеинкиназ; некоторые эффекты (торможение выброса медиаторов из пресинаптических окончаний) связаны также с усилением выхода калия, гиперполяризацией мембраны и затруднением активации кальциевых каналов.

Механизмы сопряжения бета-адренорецепторов с функциями клеток изучены лучше. Бета₁- и бета₂-адренорецепторы через G_s-белок активируют аденилатциклазу и интенсифицируют образование цАМФ в клетках (R_I на рис. 11). Активированные цАМФ-зависимые протеинкиназы изменяют метаболизм и функциональную активность клеток, например в миокарде (бета₁-адренорецепторы), — способствуют активации кальциевых каналов, входу кальция через клеточные мембраны и усилению всех функций сердца; в гладких мышцах (бета₂-адренорецепторы) — способствуют расслаблению мышц, возможно, за счет фосфорилирования (перевода в неактивную форму) киназы легких цепей миозина и облегчения удаления свободного кальция из цитоплазмы клетки во внутриклеточное депо.

Дофаминовые рецепторы также сопряжены с аденилатциклазой. D₁-рецепторы активируют аденилатциклазу и увеличивают содержание цАМФ в клетках; D₂-рецепторы ингибируют аденилатциклазу. Роль дофамина и дофаминовых рецепторов в эфферентной иннервации не столь значительна, как в центральной нервной системе. Показано, что в некоторых подкорковых ядрах концентрация дофамина в 10 и более раз выше, чем норадреналина. Здесь выделяют по несколько подтипов D₁- и D₂-рецепторов, имеющих свою локализацию и разное функ-

циональное значение. Препараты, действующие на центральные дофаминовые и адренорецепторы, будут обсуждаться в других разделах учебника.

Лекарственные средства, влияющие на адренергическую передачу, в зависимости от направленности своего действия разделяются на адреномиметики, адреноблокаторы (адренолитики) и симпатолитики. Препараты также подразделяются по избирательности (селективности) действия на тот или иной тип и подтип адренорецепторов — это деление является чрезвычайно важным для практической медицины. Поэтому к изучению довольно громоздкой классификации адренорецепторов с их особенностями локализации и выполняемых функций никак нельзя относиться поверхностно.

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Вещества этой группы активируют адренорецепторы. Они различаются по избирательности действия на альфа- и бета-адренорецепторы и их подтипы, а также по силе и продолжительности действия. Адреномиметики могут возбуждать адренорецепторы непосредственно (препараты прямого действия) или действовать опосредованно через эндогенные катехоламины (препараты непрямого действия). К последним относятся препараты, которые способны освобождать мобильные запасы медиатора из нервных окончаний в синаптическую щель. Типичным представителем адреномиметиков непрямого действия является эфедрин.

В зависимости от преобладающего влияния на тот или иной тип рецепторов адреномиметики прямого действия могут быть разделены на препараты, которые возбуждают:

- только альфа-адренорецепторы;
- только бета-адренорецепторы;
- оба типа рецепторов (смешанного действия) (табл. 32).

Таблица 32

Классификация адреномиметиков

<i>Прямого действия</i>		
Альфа-адреномиметики	Бета-адреномиметики	Альфа-, бета-адреномиметики
Альфа₁-адреномиметик: Фенилэфрин (мезатон)	Бета₁-адреномиметик: Добутамин	Эпинефрин (адреналин)
Альфа_{1,2}-адреномиметики: Нафазолин (нафтизин, санорин) Ксилометазолин (галазолин) Тетризолин (визин)	Бета₂-адреномиметики: Сальбутамол (вентолин) Фенотерол (беротек) Салметерол Формотерол (форадил) Гексопреналин (гипринал)	Норэпинефрин (норадреналин) Допамин (дофамин)
Альфа₂-адреномиметики: Метилдопа (допегит) Клонидин (клофелин) Гуанфацин (эстулик)		
<i>Непрямого действия</i> Эфедрин		

Наибольшее практическое значение имеет действие адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему, тонус гладкой мускулатуры бронхов, матки, на обмен веществ.

Альфа-адреномиметики. Препараты этой группы активируют главным образом сосудосуживающие альфа₁-адренорецепторы. Причем в первую очередь они суживают сосуды кожи и слизистых оболочек, в которых плотность альфа-адренорецепторов наибольшая, затем — сосуды почек, органов брюшной полости и скелетных мышц и меньше всего — сосуды мозга и сердца, в которых преобладают бета₂-адренорецепторы (расширяющие сосуды). В пределах одного участка сосудистого ложа реактивность гладкомышечных элементов к альфа-адреномиметикам также не равнозначна и снижается в такой последовательности: прекапилляры > метартериолы > артериолы > артерии > венулы > вены. При введении адреномиметиков в достаточно высоких дозах наблюдается распространенный спазм сосудов, который вызывает ряд характерных и безразличных для организма последствий как положительного, так и отрицательного значения.

Фенилэфрин (мезатон) — препарат с чисто сосудистым действием, одно из лучших средств для лечения острых гипотоний. При нанесении на слизистую оболочку фенилэфрин суживает сосуды и уменьшает воспалительные явления (отек) при ринитах, конъюнктивитах. Входит в состав комбинированного препарата колдрекс (вместе с парацетамолом и другими средствами), предназначенного для лечения простудных заболеваний. Иногда фенилэфрин используют как заменитель эпинефрина с местными анестетиками для замедления их всасывания, снижения токсичности и удлинения действия. Активируя альфа₁-адренорецепторы радиальной мышцы радужки, фенилэфрин вызывает расширение зрачка, эффект непродолжительный (4–6 ч) и может использоваться с диагностической целью при осмотре глазного дна. При закапывании в глаз фенилэфрин понижает образование внутриглазной жидкости, не нарушает аккомодацию.

Альфа_{1,2}-адреномиметики — **нафазолин (нафтизин, санорин)** и **ксилометазолин (галазолин)** обладают более сильным и длительным сосудосуживающим действием (особенно эмульсия нафазолина). При нанесении на слизистые оболочки носа оказывают местное противоотечное (деконгестивное) действие и облегчают носовое дыхание. Применяются при острых ринитах, синуситах, гайморитах, при проведении риноскопии, для остановки носового кровотечения. При длительном применении (5 дней и более) сосудосуживающий эффект препаратов постепенно ослабевает.

Тетризолин (визин) применяется в виде глазных капель при раздражении, покраснении глаз, аллергическом конъюнктивите.

Альфа₂-адреномиметики **клонидин (клофелин)**, **гуанфацин (эстулик)** активируют тормозные пресинаптические альфа₂-адренорецепторы и снижают выброс медиаторов (норадреналина, ацетилхолина) из нервных окончаний. Хорошо растворяются в липидах и легко проникают в ЦНС. Действие этих препаратов на тормозные альфа₂-адренорецепторы ЦНС имеет наиболее важное практическое значение. Центральные тормозные эффекты проявляются снижением активности сосудодвигательного центра продолговатого мозга и ослаблением симпатической импульсации к сосудам с одновременным усилением влияния вагуса на сердце (центральный гипотензивный эффект), успокоением (седативный эффект), снижением восприятия боли (анальгетический эффект), уменьшением выброса катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, из окончаний симпатических

волокон, иннервирующих сердце (уменьшают частоту и силу сердечных сокращений, снижают сердечный выброс), понижением секреции ренина в почках. Эти эффекты также способствуют понижению АД. Практическое значение имеет вызываемое *клонидином* снижение секреции внутриглазной жидкости и понижение внутриглазного давления при глаукоме.

Перечисленные свойства клонидина и гуанфацина определяют спектр показаний к их применению. Они используются в основном при артериальной гипертензии: *клонидин* — для купирования гипертонического криза (но быстрое внутривенное введение может кратковременно повышать АД!), *гуанфацин* — для лечения гипертонической болезни. Эти направления использования препаратов будут рассмотрены в соответствующей главе учебника.

Клонидин иногда применяется в качестве средства обезболивания в хирургической практике, а также для лечения глаукомы.

Метилдопа (допегит) как представитель группы альфа₂-адреномиметиков имеет ряд особенностей. По химической структуре это вещество близко к одному из промежуточных продуктов синтеза норадреналина — диоксифенилаланину (ДОФА) и является пролекарством. Метилдопа представляет собой альфа-метил-ДОФА и способен вступать в конкурентные отношения с ДОФА за фермент, который обеспечивает декарбоксилирование последнего и переход его в дофамин. Таким образом, метилдопа в организме сначала превращается в метилдофамин, затем в метилнорадреналин.

Установлено, что метилнорадреналин выполняет роль селективного альфа₂-адреномиметика, по действию аналогичного клонидину, что и объясняет его преимущественно центральный антигипертензивный эффект. По существу, единственным показанием к применению метилдопы является артериальная гипертензия. Он используется как составная часть комплексной терапии заболевания средней тяжести.

Бета-адреномиметики. Особенностью «чистых» бета-адреномиметиков является отсутствие активирующего влияния на альфа-адренорецепторы, вследствие чего они не только не повышают сосудистый тонус, но, активируя сосудорасширяющие бета₂-адренорецепторы, снижают его и общее периферическое сопротивление. Многие функциональные и метаболические сдвиги, реализуемые симпатoadреналовой системой через бета-адренорецепторы, пока не находят прямого применения в фармакотерапии. Следует учитывать, что избирательность (селективность) действия бета-адреномиметиков на бета₁- или бета₂-адренорецепторы высокая, но не абсолютная.

Добутамин главным образом активирует бета₁-адренорецепторы сердца, увеличивает сократимость миокарда и сердечный выброс — это главный гемодинамический эффект препарата. Тахикардия при этом выражена слабо (за счет рефлекторной — с барорецепторов дуги аорты — активации вагусных влияний на синоатриальный узел), а небольшая активация бета₂-адренорецепторов сосудов предотвращает значительный подъем АД. Эти свойства позволяют использовать препарат при острой сердечной недостаточности (ослаблении сократительной функции миокарда), особенно при исходно повышенном АД и тахикардии.

Сальбутамол и *фенотерол* — селективные бета₂-адреномиметики — их спазмолитическое действие на бронхи развивается быстро и имеет наибольшее практическое значение. Кроме расслабления гладкой мускулатуры бронхов при бронхоспастических состояниях препараты активируют бета₂-адренорецепторы секреторных клеток бронхиального эпителия, повышают продукцию муцина, ле-

гочного сурфактанта и усиливают дренажную функцию ресничек эпителия. Применяются препараты для лечения бронхиальной астмы. Сальбутамол и фенотерол чаще всего назначаются для купирования приступа удушья (бронхоспазма) ингаляционно в виде аэрозоля, что позволяет получить максимальный местный эффект с наименьшим системным действием.

Длительность бронхорасширяющего эффекта сальбутамола и фенотерола составляет 4–6 ч, требуется несколько ингаляций в течение дня.

Препараты *сальметерол* и *формотерол* обладают большей длительностью действия (более 12 ч) и реже вызывают побочные эффекты. Назначаются для предупреждения приступов бронхоспазма при бронхиальной астме в виде ингаляций (часто в составе комбинированных препаратов). Формотерол в отличие от сальметерола действует быстро и может применяться при остром приступе бронхоспазма.

Поскольку селективность действия в отношении β_2 -адренорецепторов не абсолютна, препараты могут проявлять побочные эффекты со стороны сердца (тахикардия, аритмия), а также вызывать мышечный тремор, нервозность. При частом повторном применении их эффективность постепенно снижается. Для восстановления чувствительности β_2 -адренорецепторов необходимо время, т. е. интервалы в применении препаратов и временная замена средствами с иным механизмом действия.

β_2 -адреномиметики оказывают расслабляющее действие на мускулатуру беременной матки. Препарат *гексопренилин* (*гинипрал*) применяется в акушерстве при угрозе преждевременных родов (угрожающем выкидыше) во второй половине беременности для иммобилизации матки перед кесаревым сечением.

Альфа-, бета-адреномиметики. К препаратам прямого смешанного действия, непосредственно активирующим адренорецепторы, относятся: *эпинефрин* (*адреналин*), *норэпинефрин* (*норадреналин*) и *допамин* (*дофамин*). Введенные в качестве лекарственных средств, а не освободившиеся в синапсе, эти катехоламины в разной степени активируют разные типы адренорецепторов.

Эфедрин оказывает не прямое адреномиметическое действие, связанное с усилением выброса катехоламинов из пресинаптических окончаний. Катехоламины (в основном норадреналин) и будут оказывать активирующее влияние на альфа- и бета-адренорецепторы.

Различия в действии адреномиметиков на рецепторы определяют спектр их фармакологической активности и выраженность основных эффектов (табл. 33).

Таблица 33

Действие альфа-, бета-адреномиметиков на рецепторы

Препарат	Альфа-адренорецепторы		Бета-адренорецепторы		Дофаминовые рецепторы	
	альфа ₁	альфа ₂	бета ₁	бета ₂	D ₁	D ₂
Эпинефрин	++	++	+++	+++	–	–
Норэпинефрин	+++	++	+	+	–	–
Допамин*	++	+	++	–	++	+
Эфедрин**	+	–	+	+	–	–

* Действие на рецепторы зависит от дозы (описание в тексте).

** Препарат непрямого действия.

Примечания. «–» — отсутствие эффекта; «+» — слабая активация; «++» — умеренная активация; «+++» — сильная активация.

Эпинефрин и в меньшей степени *норэпинефрин* возбуждают бета₁-адренорецепторы сердца, усиливая его автоматическую деятельность. ЧСС возрастает (под влиянием норэпинефрина рефлекторно снижается). При остановке сердца введением эпинефрина в полость левого желудочка в сочетании с массажем сердца (для того чтобы эпинефрин вошел с кровью в коронарные сосуды и достиг синусного узла) можно восстановить его работу.

Стимулирующее действие адреномиметиков связано с прямым влиянием их на бета₁-адренорецепторы проводящей системы. Оно в полной мере проявляется также на изолированном сердце. Повышение автоматизма может привести к экстрасистолии. Кроме того, адреномиметики (в большей мере эпинефрин) ускоряют проведение импульсов в миокарде и могут ослабить блок, связанный с раздражением вагуса, лекарственными воздействиями и заболеваниями. Под влиянием адреномиметиков тонус миокарда повышается, сила сокращений сердца значительно возрастает, увеличивается минутный объем кровообращения (МОК) и улучшается работа сердца. Резко повышается потребление кислорода миокардом. Несмотря на улучшение работы сердца, коэффициент полезного действия его (работа/потребление кислорода) снижается. При наличии патологических изменений в коронарных сосудах легко развивается гипоксия сердечной мышцы. Отрицательное влияние на обмен веществ сердца может привести к истощению его резервов и развитию острой сердечной недостаточности.

Влияние эпинефрина и норэпинефрина на сосуды неодинаково. Действие в первую очередь сказывается на периферических сосудах, однако крупные вены и артерии под влиянием катехоламинов также сокращаются. В результате этого увеличивается возврат крови к сердцу. В целом сосуды малого круга кровообращения слабее реагируют на катехоламины, чем сосуды большого. Однако и в них давление повышается, что может стать причиной выпотевания плазмы в альвеолярное пространство и развития отека легких (адреналиновый отек).

Поскольку в сосудах скелетных мышц преобладают бета₂-адренорецепторы, эпинефрин оказывает на них сосудорасширяющее действие. Общая емкость сосудов скелетных мышц довольно велика, поэтому диастолическое давление при назначении этого препарата обычно снижается. Систолическое давление крови, наоборот, возрастает вследствие резкого усиления работы сердца. В отличие от эпинефрина, *норэпинефрин* — одно из наиболее активных и надежных сосудосуживающих средств. Таким образом, если эпинефрин повышает кровяное давление (систолическое) в основном за счет усиления работы сердца, то норэпинефрин — путем сужения сосудов и в меньшей мере за счет стимуляции сердечной деятельности. Поэтому норэпинефрин рассматривается как лучший из адреномиметиков для лечения острых гипотоний.

Эпинефрин и в слабой степени *норэпинефрин* понижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают острое набухание их слизистой. В этом отношении эпинефрин превосходит по активности вещества группы атропина. Он может использоваться для снятия (купирования) приступа бронхиальной астмы, если другие средства оказываются неэффективными. В этом случае эпинефрин лучше назначать в форме ингаляции.

Столь же ярко проявляется действие эпинефрина на углеводный обмен. Он резко усиливает расщепление гликогена до глюкозы. Гликогеновые депо (печень, мышцы) обедняются, уровень глюкозы в крови сильно возрастает; если содержание ее превосходит определенный предел, сахар появляется в моче. По действию на углеводный обмен эпинефрин является антагонистом гормона инсулина. По

этой же причине эpineфрин противопоказан при диабете. Норэpineфрин почти не оказывает влияния на углеводный обмен.

Эpineфрин и норэpineфрин плохо проникают через ГЭБ. В опытах с мечеными препаратами установлено, что после введения их в организм метку удастся обнаружить лишь в гипоталамической области ЦНС. Именно на этот отдел мозга и оказывает стимулирующее влияние эндогенный и вводимый извне эpineфрин. Следствиями такого влияния являются:

- некоторое повышение возбудимости ЦНС;
- усиление функции ряда желез внутренней секреции (кора надпочечников);
- возбуждение центра терморегуляции.

Кроме того, эpineфрин и норэpineфрин снижают тонус и моторику кишечника и стимулируют матку. Эти стороны действия препаратов не имеют существенного практического значения. Длительность действия эpineфрина и норэpineфрина невелика; при внутривенном введении препаратов она не превышает нескольких минут.

Действие *допамина* отличается своеобразием и обусловлено как прямым, так и непрямым адреномиметическим действием. Эффект препарата значительно варьирует в зависимости от дозы. Допамин, как и эpineфрин и норэpineфрин, действует непродолжительно (менее 10 мин), его эффект хорошо управляем. Для инфузий используют раствор, содержащий 400 мг допамина в 1000 мл 5 % декстрозы или изотонического раствора натрия хлорида (400 мкг/мл). При капельном внутривенном введении в небольших дозах (до 2 мкг/кг/мин) допамин активирует только D_1 -дофаминовые рецепторы, что сопровождается расширением сосудов почек и увеличением диуреза.

В средних дозах (2–8 мкг/кг/мин) — активирует β_1 -адренорецепторы сердца и усиливает сократимость миокарда, в небольшой степени увеличивает ЧСС и сердечный выброс. При этом повышается кислородный запрос миокарда и существует опасность возникновения аритмии. В больших дозах (8–20 мкг/кг/мин) в действии допамина преобладает активация α_1 -адренорецепторов, что вызывает умеренное сужение сосудов, подъем АД и спазм сосудов почек. В еще больших дозах (выше 20 мкг/кг/мин) допамин интенсивно захватывается пресинаптическими окончаниями и способствует выбросу норадреналина в синаптическую щель, т. е. действует как непрямо́й адреномиметик, при этом его гемодинамические эффекты усиливаются.

Учитывая особенности действия допамина на гемодинамику, его предпочтительнее назначать больным, которым требуется и увеличение сердечного выброса, и нормализация почечного кровотока, и повышение АД при отсутствии у них тахикардии и аритмии. Допамин — наилучшее средство при шоковых состояниях различной этиологии (в том числе при кардиогенном шоке), острой сердечной недостаточности. В каждом отдельном случае оптимальные дозы препарата подбираются индивидуально.

Эфедрин — адреномиметик непрямого действия — в основном повторяет действие эpineфрина, но значительно менее активен, однако действует дольше и эффективен при приеме внутрь. В организме эфедрин почти не подвергается изменению и довольно медленно (в течение 8–12 ч) выводится почками. При внутримышечном введении эфедрин повышает АД в течение 40–60 мин. Он достаточно хорошо проникает через ГЭБ и проявляет заметное возбуждающее действие на ЦНС. Эфедрин обладает «допинговыми» свойствами и запрещен к любому назначению спортсменам во время соревнований, а также (в связи с вызываемой эйфорией) представляет наркологическую опасность.

Основные стороны действия адреномиметиков и сравнительная характеристика препаратов приведены в табл. 34.

Таблица 34

Сравнительная характеристика основных адреномиметиков

Показатель	Эпинефрин	Норэпинефрин	Допамин*	Эфедрин**	Фенилэфрин	Добутамин	Сальбутамол
ЧСС	Тахикардия	Брадикардия	Умеренная тахикардия	Тахикардия	Брадикардия	Без изменений или слабая тахикардия	Слабая тахикардия
Стимуляция сократимости миокарда	+++	+	++	++	-	++	+
АД	Повышает	Повышает	Повышает	Повышает	Повышает	Без изменений	Снижает
Сила сосудосуживающего (прессорного) действия***	1	2	0,5	0,02	0,05—0,1	-	-
Длительность прессорного действия***	1	2	2	7—10	3—5	-	-
Бронхорасширяющее действие	+++	+	+	++	-	-	+++
Влияние на углеводный обмен	+++	+	+	++	-	-	++

* Действие в средних дозах (описание в тексте).

** Препарат непрямого действия.

*** Эффект эпинефрина принят за единицу.

Примечания: «-» — отсутствие эффекта; «+» — слабый эффект; «++» — умеренный; «+++» — сильный.

Показания к применению адреномиметиков:

1) гипотонии различного происхождения (коллапс, шок, передозировка ганглио-блокаторов, отравления, инфекции и т. п.). Вводить препараты допускается только после ликвидации дефицита ОЦК. При невосполненной кровопотере они ухудшают прогноз и повышают смертность от шока. Наиболее надежный эффект достигается при внутривенном капельном вливании растворов норэпинефрина, допамина, фенилэфрина, реже эpineфрина или эфедрина. Если условий для внутривенного вливания нет (первая помощь на месте происшествия), рекомендуется вводить фенилэфрин или эфедрин внутримышечно с интервалами 40–60 мин. При назначении адреномиметиков периодически (через 5–15 мин) контролируют уровень АД;

2) острая сердечная недостаточность, в том числе при кардиогенном шоке, — допамин, добутамин (внутривенно капельно);

3) остановка сердца — эpineфрин. В этом случае 0,3–0,5 мл ампульного 0,1 % раствора эpineфрина в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или декстрозы с помощью длинной иглы вводят в полость левого желудочка. Потянув предварительно поршень шприца, убеждаются, что игла находится в полости сердца (в шприц легко поступает кровь без пены). Тотчас же после инъекции эpineфрина начинают энергичный массаж сердца через грудную или брюшную стенку и искусственное дыхание;

4) бронхиальная астма — в периоды обострений систематическая терапия может осуществляться применением ингаляционно, внутрь, сублингвально или парентерально (под кожу) салбутамола, фенотерола, формотерола, реже эфедрина (в основном в составе комбинированных препаратов: теофедрин, бронхолитин). Высокоэффективны комбинированные препараты: беродуал (содержит фенотерол и М-холиноблокатор — ипратропия бромид), симбикорт (содержит формотерол и глюкокортикоид — будесонид). Устранение тяжелого приступа достигается иногда ингаляцией или подкожным введением раствора эpineфрина;

5) угроза преждевременных родов, выкидыша — гексопреналин. В этих случаях препарат применяют в виде капельных внутривенных вливаний с переходом на подкожные инъекции и одновременно назначают внутрь;

6) острые воспалительные заболевания слизистых оболочек носа (риниты), глаз (конъюнктивиты), а также для облегчения риноскопии, остановки носового кровотечения — местное применение нафазолина, ксилометазолина, фенилэфрина в форме капель (уменьшает количество отделяемого, явления отека и воспаления);

7) некоторые формы глаукомы (с открытым углом передней камеры глаза) — применяют в виде глазных капель (часто вместе с пилокарпином) клонидин, редко фенилэфрин, эpineфрин; для кратковременного расширения зрачка с диагностической целью (осмотр глазного дна) — фенилэфрин;

8) для удлинения времени действия и уменьшения токсичности местных анестетиков при инфильтрационной проводниковой и терминальной анестезии (эpineфрин или фенилэфрин). Норэpineфрин применять нельзя, так как при подкожном введении он вызывает некрозы;

9) экстренная терапия анафилактического шока — эpineфрин внутримышечно или внутривенно;

10) гипогликемическая кома при передозировке инсулина для усиления гликогенолиза и повышения содержания глюкозы в крови — эpineфрин внутримышечно или внутривенно.

Побочные эффекты *альфа-адреномиметиков* связаны с их сильным вазоконстрикторным (сосудосуживающим) действием и опасным подъемом АД. Это может вызвать резкую перегрузку сердца, истощение его и острую сердечную слабость с раз-

витиём отека легких. У больных с атеросклерозом резкий подъем АД может привести к инсульту, инфаркту миокарда. При длительном местном (риниты, конъюнктивиты) применении альфа-адреномиметиков возможны такие осложнения, как ухудшение питания и атрофия слизистой, резорбтивные реакции, особенно у детей.

Бета-адреномиметики нередко вызывают различные нарушения сердечного ритма, приступ стенокардии, мышечный тремор. Действие эфедрина может сопровождаться двигательным возбуждением, бессонницей, повышенной тревожностью.

Адреномиметики с бета₁- и альфа₁-адреномиметическим действием противопоказаны при органических заболеваниях сердца, склерозе мозговых и коронарных сосудов, гипертонической болезни, гипертиреозе, диабете. Противопоказания не являются абсолютными. Если у больного одним из этих заболеваний разовьется опасная гипотония, анафилактический шок, остановка сердца, адреномиметики применять можно, но контроль за их действием должен проводиться особенно тщательно.

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И СИМПАТОЛИТИКИ

Термины «адреноблокаторы» («адренолитики») и «симпатолитики» неравнозначны. Первые избирательно блокируют тот или иной тип адренорецепторов, в связи с чем предупреждают или устраняют соответствующие эффекты адреномиметиков. Действие симпатолитиков осуществляется на пресинаптическом уровне и ведет к исчезновению реакций, связанных с раздражением симпатических нервов. Они не блокируют адренорецепторы и не устраняют действия катехоламинов, вводимых извне.

В соответствии с наличием двух видов адренорецепторов вещества первой группы (адреноблокаторы) могут быть подразделены на альфа- и бета-адреноблокаторы и далее — по селективности действия на тот или иной подтип рецепторов (табл. 35). Они характеризуются различной фармакодинамикой и разным спектром клинического применения. Последнее зависит от функционального значения альфа- и бета-адренорецепторов и их включения в патологический процесс. Средства, блокирующие дофаминовые рецепторы, будут рассмотрены в других главах учебника.

Таблица 35

Классификация адреноблокаторов и симпатолитиков

Альфа-адреноблокаторы	Бета-адреноблокаторы	Симпатолитики
Альфа_{1,2}-адреноблокатор: [Фентоламин]	Бета_{1,2}-адреноблокаторы: Пропранолол (анаприлин, обзидан) Соталол Тимолол Пиндолол (вискен)*	Резерпин Раувольфии алкалоиды (Раунатин)
Альфа₁-адреноблокаторы: Доксазонин (артезин, кардура) Теразозин (корнам) Урапидил (эбрантил) Тамсулозин (омник) Альфузозин (дальфаз)	Бета₁-адреноблокаторы (кардиоселективные): Метопролол (беталок, эгилок) Атенолол Бетаксолол (локрен, бетоптик) Бисопролол (конкор) Небиволол (небилет)** Эсмолол (бrevиблок)	
Альфа₂-адреноблокатор: Йохимбин		
Альфа-, бета-адреноблокаторы: Карведилол (дилатренд) Золепродолол (альбетор, проксодолол)		

* Обладает внутренней симпатомиметической активностью.

** Обладает сосудорасширяющим действием.

Альфа-адреноблокаторы. Препараты этой группы способны конкурировать с катехоламинами за точки их приложения в тканях. При этом альфа-адреноблокаторы легче вытесняют из связи с альфа-адренорецепторами адреналин и значительно труднее — норадреналин. Так как именно последний является медиатором в симпатических окончаниях, нервный контроль над сосудистым тонусом при введении альфа-адреноблокаторов существенно не страдает.

Альфа_{1,2}-адреноблокатор *фентоламин* при внутривенном введении вызывает кратковременный (10–15 мин) сосудорасширяющий и гипотензивный эффект, возрастает кровоток в сосудах кожи, слизистых оболочек и отчасти скелетных мышц. Это действие значительно более выражено в тех случаях, когда в генезе сосудистого спазма ведущую роль играет адреналин надпочечников. Ранее оно находило применение в лечении заболеваний периферических сосудов (эндартериит, болезнь Рейно и т. п.) и связанных с ними трофических расстройств (язвы голени, атрофический ринит, дегенеративные изменения роговицы). Специфическим показанием к назначению фентоламина является феохромоцитома — гормонально активная опухоль хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников, которая вырабатывает и выделяет в кровь адреналин и значительно меньше — норадреналин. Заболевание характеризуется периодически возникающими гипертоническими кризами на фоне умеренно повышенного АД. При применении фентоламина практически всегда развивается тахикардия, так как блокада тормозных пресинаптических альфа₂-адренорецепторов приводит к дополнительному усилению выброса из симпатических волокон в сердце норадреналина, вызывающего активацию бета₁-адренорецепторов, при этом возможны нарушения ритма, возрастает кислородный запрос миокарда. Длительное применение фентоламина приводит к заметному ослаблению сосудорасширяющего эффекта. Поскольку феохромоцитому сейчас удаляют хирургическим путем, фентоламин утратил практическое значение.

Интерес к альфа-адреноблокаторам возрос в связи с появлением ряда препаратов с селективным действием на альфа₁-адренорецепторы (*доксазозин* и др.). Они не блокируют тормозные пресинаптические альфа₂-адренорецепторы и не вызывают выраженной тахикардии и повышения кислородного запроса миокарда, а их сосудорасширяющий эффект достаточно устойчив при длительном применении.

Альфа₁-адреноблокаторы оказывают косвенное влияние на функции сердца. В результате расширения артериальных сосудов и снижения общего периферического сопротивления уменьшается нагрузка на левый желудочек (постнагрузка), снижается давление в малом круге кровообращения, в небольшой степени расширяются и венозные сосуды, уменьшается венозный возврат (преднагрузка), понижается работа сердца и кислородный запрос миокарда. Таким образом, препараты существенно облегчают работу сердца, что позволяет применять их при хронической сердечной недостаточности.

Кроме того, альфа₁-адреноблокаторы расслабляют гладкие мышцы предстательной железы, простатической части уретры, шейки мочевого пузыря и таким образом улучшают отток мочи из мочевого пузыря.

Благоприятно влияют они на липидный обмен — уменьшают уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности и повышают уровень антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, тормозят прогрессирование атеросклероза.

Альфа₁-адреноблокаторы применяют для систематического лечения гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности (*доксазозин*, *теразозин*), при гипертонических кризах, резистентных к другим препаратам (урапидил),

а также при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы (*доксазозин, тамсулозин, альфузозин* и др.). Особенно показаны эти препараты при сочетании гипертензии с доброкачественной гиперплазией простаты, хронической сердечной недостаточностью, гиперлипидемией.

При применении альфа_{1,2}- и альфа₁-адреноблокаторов всегда следует помнить о том, что внезапный переход больного из горизонтального положения в вертикальное может привести к ортостатической гипотензии и рефлекторной тахикардии.

Селективный альфа₂-адреноблокатор — *йохимбин* — блокирует внесинаптические и тормозные пресинаптические альфа₂-адренорецепторы (усиливает выброс норадреналина), вызывает повышение АД и ЧСС. Хорошо проникает в ЦНС, усиливает двигательную активность, вызывает тремор, повышает половую активность. Исследование его периферических и центральных эффектов продолжается. Препарат разрешен к применению при некоторых формах эректильной дисфункции (импотенции).

Бета-адреноблокаторы. Препараты этой группы блокируют бета-адренорецепторы сердца, сосудов, бронхов, матки и других органов. В соответствии с этим устраняются все виды действия катехоламинов, опосредованные бета₁- и бета₂-адренорецепторами. Блокада бета₁-адренорецепторов проявляется понижением ЧСС, ослаблением силы сокращений, замедлением проводимости импульсов в миокарде, снижением секреции ренина в почках, уменьшением образования внутриглазной жидкости цилиарным телом глаза. Блокада бета₂-адренорецепторов в гладких мышцах проявляется повышением тонуса бронхов, матки, сосудов. Бета-адреноблокаторы блокируют многие метаболические эффекты катехоламинов (распад липидов, гликогена, повышение основного обмена, температуры тела).

Для бета-адреноблокаторов характерны следующие *виды активности*, разное сочетание которых лежит в основе их клинического применения:

1. Специфический бета-адреноблокирующий эффект. Наибольшую ценность для кардиологии представляют препараты с селективным действием на бета₁-адренорецепторы (метопролол, атенолол и др.); сопутствующая блокада бета₂-адренорецепторов является нежелательной и служит причиной большинства осложнений (редукция коронарного кровотока, ухудшение кровообращения в конечностях, спазм бронхов).

2. Наличие «внутренней симпатомиметической активности», т. е. способности препаратов проявлять умеренную и стабильную собственную бета-адреномиметическую активность и в то же время блокировать симпатoadреналовые влияния на сердце. У таких бета-адреноблокаторов (пиндолол) меньше проявляется склонность вызывать недостаточность левого желудочка вследствие утраты адаптивной тонизирующей функции симпатической иннервации. Однако клиническое использование препаратов не выявило существенных преимуществ по сравнению с препаратами, не обладающими внутренней активностью.

3. Мембраностабилизирующий эффект (возможен для пропранолола, пиндолола, метопролола и др.), сходный с действием местных анестетиков. Этот эффект является результатом блокады натриевых каналов и может проявляться в проводящей системе сердца, в нервных проводниках, нейронах. Однако на практике при системном введении препаратов их концентрации не достигают уровня, необходимого для значимого мембраностабилизирующего действия.

Главным остается бета₁-адреноблокирующий эффект. Он выражается в снижении степени симпатoadреналового контроля над функциями сердца.

Бета-адреноблокаторы занимают сегодня очень важное, а часто решающее положение в кардиологии. Антиангинальный эффект препаратов лежит в основе лечения ишемической болезни сердца, противоаритмический — нарушений сердечного ритма (тахикаррий), антигипертензивный — гипертонической болезни. Все три направления их клинического использования достаточно подробно рассматриваются в соответствующих разделах учебника.

Для развития антиангинального эффекта бета-адреноблокаторов наиболее важным является их действие на сердце. В результате блокады бета₁-адренорецепторов в синоаурикулярном узле предупреждается и устраняется тахикардия, в кардиомиоцитах желудочков — снижается (но в несколько меньшей степени) сила сердечных сокращений. Таким образом, уменьшается работа сердца и понижается кислородный запрос, ослабляется «пожар» обмена в миокарде и нейrogenные нарушения ритма. Бета-адреноблокаторы устраняют ишемические явления в сердце, предупреждают вовлечение сердца в стрессовые реакции, ограждают его от негативных эмоциогенных влияний. Препараты с селективным бета₁-адреноблокирующим действием оказываются более ценными в лечении ишемической болезни сердца, особенно для больных с приступами бронхоспазма в анамнезе или с заболеваниями периферических сосудов. Они устраняют сердечный компонент всех компенсаторных реакций. Усиление же сердечных сокращений, вызванное введением аминафиллина, кальция хлорида и сердечных гликозидов на фоне блокады бета₁-адренорецепторов, сохраняется.

При тахикармиях бета-адреноблокаторы устраняют активирующее влияние симпатической иннервации на генерацию импульсов в синоатриальном узле и скорость проведения импульсов в проводящей системе сердца, особенно в атриовентрикулярном узле, вследствие чего начинают доминировать тормозные парасимпатические влияния на сердце. Кроме того, подавляют локальные очаги (эктопические) генерации импульсов при экстрасистолии. Они увеличивают вероятность развития блоков проведения, если к этому есть предпосылки. Противоаритмические свойства бета-адреноблокаторов составляют основу для специального применения их в кардиологии, в том числе при оказании неотложной помощи при тахикармиях.

Большое значение имеет применение бета-адреноблокаторов как базисных средств для систематической терапии гипертонической болезни. Собственно сосудорасширяющим действием бета-адреноблокаторы не обладают, хотя, блокируя активирующие пресинаптические бета₂-адренорецепторы, они ослабляют уровень передачи в адренергических синапсах, в том числе и в сосудистой стенке. Такое действие не выявляется немедленно и носит накопительный характер. Более очевидным оказывается прямое и противоположное действие бета-адреноблокаторов на кровоток в сосудах с высокой плотностью расширяющих бета₂-адренорецепторов (сосуды скелетных мышц, коронарные, мозговые). Сосуды мышц находятся под наибольшим нейрогуморальным контролем, и адаптация кровотока к физическим нагрузкам в значительной мере опосредуется через бета₂-адренорецепторы. Блокада последних надолго (бета-адреноблокаторы могут применяться годами) приводит к явлению перемежающейся хромоты и может даже стать причиной ишемической гангрены конечности. Редукция коронарного кровотока невелика и перекрывается снижением кислородного запроса сердца. Практически отсутствует неблагоприятное влияние на периферический кровоток у препаратов, обладающих «внутренней симпатомиметической активностью» (пиндолол).

Антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов на начальном этапе лечения гипертонической болезни в основном связан с уменьшением частоты и силы сердечных сокращений и МОК (сердечного выброса).

При гипертонической болезни полезным оказывается также торможение секреции ренина почками, в результате чего уменьшается образование сосудосуживающего фактора — ангиотензина II — и продукция альдостерона надпочечниками, задерживающего выведение Na и H₂O с мочой и увеличивающего ОЦК. В целом механизм антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов сложен, и отдельные его стороны по-разному выражены у разных препаратов этой группы. Некоторые препараты (пропранолол, метопролол) удовлетворительно проникают в ЦНС и проявляют умеренную психоседативную активность, тормозят вовлечение в реакции сосудодвигательного и кардиального центров.

Бета-адреноблокаторы находят применение и в других областях медицины. В офтальмологии используется способность бета-адреноблокаторов понижать секрецию внутриглазной жидкости и внутриглазное давление при глаукоме (тимолол, бетаксолол). В акушерстве используют пропранолол как средство, тонизирующее матку, для уменьшения кровотечения при родах и в послеоперационном периоде. Применяются бета-адреноблокаторы при комплексном лечении гипертиреоза, мигрени, феохромоцитомы и других заболеваний.

Альфа-, бета-адреноблокаторы — *карведилол, зилепродолол* — одновременно блокируют альфа₁-, бета₁- и бета₂-адренорецепторы, т. е. сочетают эффекты альфа- и бета-адреноблокаторов. По силе блокирующего действия на альфа- и бета-адренорецепторы они существенно уступают доксазозину и пропранололу (по разным данным, в 2—7 раз и в 5—18 раз соответственно). Блокируя альфа₁-адренорецепторы в сосудах, препараты понижают АД, снижают постнагрузку сердца, при этом ЧСС и сердечный выброс уменьшаются незначительно. Антигипертензивное действие определяется в основном сосудистым компонентом, оно развивается плавно и зависит от дозы. Карведилол с успехом применяется для лечения гипертонической болезни, при феохромоцитоме, а также при умеренно выраженной сердечной недостаточности. Нежелательные реакции отмечаются редко, однако возможна ортостатическая гипотензия при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Карведилол отличается длительным действием и назначается при гипертонической болезни один раз в сутки.

Зилепродолол (альбетор, проксодолол) применяется в качестве антигипертензивного, антиангинального и противоаритмического средства, а также для уменьшения секреции внутриглазной жидкости (блокада бета₁-адренорецепторов цилиарного тела) и понижения внутриглазного давления при глаукоме.

Симпатолитики. Избирательное выключение симпатической иннервации может быть достигнуто различными путями:

- за счет вмешательства в синтез медиатора;
- в результате истощения запасов норадреналина в постганглионарных нервах;
- блокадой выделения медиатора симпатическими нервными окончаниями.

В любом случае конечным результатом воздействия будет ослабление передачи импульсов с окончаний симпатических нервов на соответствующие органы. В итоге тонус сосудов снижается, уменьшаются рефлекторные реакции сердечно-сосудистой системы на различные стимулы, АД понижается, особенно если оно

было повышено. Уменьшаются метаболические сдвиги, связанные с активацией симпатoadреналовой системы. Важно еще раз подчеркнуть, что симпатический блок осуществляется на пресинаптическом уровне и что адренорецепторы органов (сосудов, сердца и др.) при этом не затрагиваются и полностью сохраняют свою чувствительность к катехоламинам. С помощью последних можно корректировать нежелательные реакции, связанные с передозировкой симпатолитиков.

Наиболее важным в действии симпатолитиков является их влияние на сердечно-сосудистую систему, в частности антигипертензивный эффект, ради которого они применяются в клинике для лечения гипертонической болезни. До недавнего времени использовался ряд симпатолитиков с разным механизмом действия. Сейчас применяются только препараты растительного происхождения — резерпин и раунатин.

Резерпин — один из алкалоидов раувольфии змеиной, *раунатин* содержит сумму алкалоидов раувольфии (резерпин, аймалин и др.), которые подавляют в пресинаптических окончаниях транспорт катехоламинов (норадреналина, дофамина) через мембрану депонирующих везикул. Симпатические окончания теряют способность запастись медиатором. В цитоплазме пресинаптических окончаний норадреналин и дофамин инактивируются ферментом МАО. Истощение депо катехоламинов наступает медленно и достигает максимума через 1–2 нед.

Функция адренергических нервов подавляется, когда содержание норадреналина в тканях снижается до 30 % исходного уровня. Вследствие расширения периферических сосудов снижается максимальное, среднее и минимальное АД. Несколько уменьшаются ЧСС и МОК. Понижаются венозный возврат и давление в сосудах малого круга.

Так как адренорецепторы сосудов и сердца не атакуются симпатолитиками, чувствительность их к катехоламинам, вводимым извне, сохранена. Более того, она даже повышена (часто во много раз) в соответствии с «законом денервации». Суть этого закона состоит в том, что реакция денервированных структур на гуморальные раздражители всегда возрастает (компенсаторно увеличивается число адренорецепторов на постсинаптической мембране). Следует отметить, что на фоне действия симпатолитиков сосуды реагируют лишь на адреномиметики прямого действия (эпинефрин, норэпинефрин, фенилэфрин). Те же адреномиметики, эффекты которых связаны с усилением выхода медиаторов (эфедрин), в этих условиях не оказывают действия.

Помимо влияния на сердечно-сосудистую систему симпатолитики вызывают значительное усиление моторной активности кишечника (вплоть до упорных поносов), сужение зрачков, возможен спазм бронхов. Эти эффекты (побочные) также обусловлены выключением симпатической иннервации и относительным преобладанием тонуса парасимпатической.

Резерпин и раунатин хорошо проникают в ЦНС, им присуще выраженное седативное действие, могут вызывать депрессию. Как гипотензивные средства препараты действуют мягко и медленно. Используются для лечения преимущественно гипертонической болезни средней тяжести. Резерпин — в составе комбинированных препаратов: аделфан-эзидрекс, бринердин (норматенс). Раунатин обладает не только антигипертензивным, но и противоаритмическим действием. Эффект раунатина развивается медленнее, чем резерпина, он переносится лучше, назначается внутрь в таблетках по схеме, часто в сочетании с другими антигипертензивными средствами.

Показания к применению *адреноблокаторов и симпатолитиков:*

1) гипертоническая болезнь (систематическое лечение) — в качестве препаратов первой очереди и в комплексной терапии — метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол, небиволол, пропранолол, карведилол; по специальным показаниям — доксазозин, теразозин, раунатин и др.;

2) гипертонический криз (резистентные формы, комплексное лечение) — урапидил внутривенно медленно;

3) ишемическая болезнь сердца — метопролол, атенолол, пропранолол, пиндолол и другие бета-адреноблокаторы;

4) тахикардии (синусовая тахикардия, предсердные и желудочковые нарушения ритма, в том числе нейрогенной природы) — пропранолол, пиндолол, метопролол, соталол и другие бета-адреноблокаторы — назначаются внутрь или внутривенно; для предупреждения и купирования тахикардии во время хирургических операций — эсмолол;

5) глаукома — тимолол, бетаксолол, золепролол (проксодолол) в виде глазных капель, при необходимости в сочетании с пилокарпином и другими средствами лечения глаукомы;

6) нарушения мочеиспускания, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, — тамсулозин, альфузозин, теразозин, доксазозин;

7) консервативное лечение феохромоцитомы и подготовка больных к операции удаления опухоли — комбинированное применение альфа- и бета-адреноблокаторов доксазозина, теразозина, пропранолола, метопролола, карведилола;

8) комплексная терапия некоторых форм хронической сердечной недостаточности — доксазозин, теразозин; в малых дозах — метопролол, бисопролол, карведилол.

Побочные эффекты *адреноблокаторов и симпатолитиков.*

При применении препаратов, блокирующих альфа₁-адренорецепторы, основным побочным эффектом является ортостатическая гипотензия, коллапс (необходимо пребывание в лежачем положении после приема препаратов, переход в вертикальное положение должен осуществляться постепенно). Могут возникать заложенность носа, периферические отеки, учащенное мочеиспускание, а также тахикардия, нарушения сердечного ритма (кроме карведилола).

Бета-адреноблокаторы могут вызывать сильную брадикардию, сердечную недостаточность, нарушения проводимости (вплоть до атриовентрикулярной блокады); кроме того, вследствие блокады бета₂-адренорецепторов, — бронхоспазм, нарушения периферического кровообращения, усиление сокращения беременной матки (угроза выкидыша), диарею, увеличение в плазме крови уровня триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, снижение антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Проникающие в ЦНС препараты (пропранолол, метопролол) могут вызывать вялость, сонливость, депрессию. Нельзя резко прекращать прием бета-адреноблокаторов из-за опасности развития синдрома «отдачи» («рикошета»).

Для симпатолитиков характерно ваготоническое действие как результат преобладающего влияния на функции внутренних органов парасимпатической иннервации — это проявляется в виде брадикардии, набухания носоглоточных желез, повышения тонуса и секреции желудка (возможно обострение язвенной болезни), моторики кишечника (понос), тонуса бронхов и т. д. Центральное действие резерпина и раунатина проявляется психоседативным эффектом, резерпин может вызывать явления паркинсонизма (тремор), психическую депрессию (возможность суицидальных попыток).

Вопросы и тестовые задания для самоконтроля

Средства, действующие на афферентную нервную систему

1. Для инфильтрационной и проводниковой анестезии используются:

- а) бензокаин;
- б) прокаин;
- в) оксибупрокаин;
- г) лидокаин;
- д) артикаин.

2. Для всех видов местной анестезии применяется:

- а) прокаин;
- б) бензокаин;
- в) лидокаин;
- г) бупивакаин;
- д) оксибупрокаин.

3. К органическим вяжущим средствам относятся:

- а) танин;
- б) ментол;
- в) настой листа шалфея;
- г) тальк;
- д) ксероформ;
- е) отвар коры дуба;
- ж) слизь из семян льна.

4. К адсорбирующим средствам относятся:

- а) ментол;
- б) уголь активированный;
- в) танин;
- г) диосмектит;
- д) финалгон;
- е) полипепфан.

5. Механизм действия:

- а) лидокаина;
- б) танина;
- в) слизи из крахмала.

Варианты ответов:

- а) коагулирует белки поверхностных тканей и образует пленку, которая защищает чувствительные окончания от воздействия повреждающих факторов;
- б) нарушает прохождение ионов натрия через мембрану афферентных нервных волокон, блокирует проведение и генерацию импульсов;
- в) создает на поверхности тканей защитное покрытие, не вступая во взаимодействие с белками или структурами клеток.

6. К раздражающим средствам относятся:

- а) раствор аммиака;
- б) уголь активированный;
- в) танин;
- г) апизартрон;
- д) диосмектит;
- е) ментол.

Средства, действующие на эфферентную нервную систему***Средства, действующие на передачу импульсов в холинергических синапсах*****1. Какие эффекты характерны для пилокарпина:**

- а) расширение зрачков;
- б) сужение зрачков;
- в) спазм аккомодации;
- г) паралич аккомодации;
- д) повышение секреции слюнных желез;
- е) повышение тонуса скелетных мышц;
- ж) снижение внутриглазного давления?

2. К антихолинэстеразным средствам относятся:

- а) пилокарпин;
- б) неостигмина метилсульфат;
- в) цитизин;
- г) галантамин;
- д) азаметония бромид.

3. Цитизин применяется:

- а) для лечения глаукомы;
- б) для повышения тонуса скелетных мышц при миастении;
- в) для облегчения отвыкания от курения;
- г) для повышения артериального давления при коллапсе.

4. Неостигмина метилсульфат вызывает:

- а) брадикардию;
- б) тахикардию;
- в) расширение бронхов;
- г) улучшение нервно-мышечной передачи в скелетных мышцах;
- д) миорелаксацию.

5. К М-холиноблокаторам относятся:

- а) атракурия безилат;
- б) ипратропия бромид;
- в) атропин;
- г) пиридостигмина бромид;
- д) метоциния йодид;
- е) гиосцина бутилбромид;
- ж) пилокарпин.

6. Атропин вызывает:

- а) расширение зрачков;
- б) спазм аккомодации;
- в) брадикардию;
- г) тахикардию;
- д) расширение бронхов;
- е) расслабление скелетных мышц.

7. К ганглиоблокаторам относится:

- а) платифиллин;
- б) азаметония бромид;
- в) суксаметония хлорид;
- г) тиотропия бромид.

8. Общим свойством пипекурония бромида и суксаметония хлорида является:

- а) блокада М-холинорецепторов;
- б) блокада N-холинорецепторов в ганглиях;
- в) блокада N-холинорецепторов в скелетных мышцах;
- г) активация М- и N-холинорецепторов.

Средства, действующие на передачу импульсов в адренергических синапсах**1. Действие фенилэфрина характеризуется:**

- а) активацией альфа-адренорецепторов;
- б) активацией бета-адренорецепторов;
- в) расширением сосудов;
- г) сужением сосудов;
- д) повышением артериального давления;
- е) расширением бронхов.

2. Добутамин усиливает функции сердца в результате:

- а) активации бета₁-адренорецепторов;
- б) активации бета₂-адренорецепторов;
- в) активации альфа₁-адренорецепторов;
- г) блокады М₂-холинорецепторов;
- д) активации М₃-холинорецепторов.

3. Нафазолин применяется:

- а) при острой гипотонии;
- б) для лечения ринита;
- в) при спазме бронхов;
- г) для понижения артериального давления.

4. Сальбутамол вызывает:

- а) активацию бета₂-адренорецепторов;
- б) активацию бета₁-адренорецепторов;
- в) блокаду бета₂-адренорецепторов;

- г) расширение бронхов;
- д) брадикардию.

5. Какой препарат повышает АД, увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, ускоряет атриовентрикулярную проводимость, снижает тонус бронхов, повышает уровень глюкозы в крови:

- а) добутамин;
- б) норэпинефрин;
- в) эпинефрин;
- г) сальбутамол?

6. Установите показания к применению:

- а) эпинефрина;
- б) клонидина;
- в) формотерола.

Варианты ответов:

- а) гипертонический криз;
- б) экстренная помощь при анафилактическом шоке;
- в) лечение бронхиальной астмы (предупреждение приступов бронхоспазма).

7. К селективным бета₁-адреноблокаторам относятся:

- а) тимолол;
- б) метопролол;
- в) пропранолол;
- г) доксазозин;
- д) атенолол;
- е) бисопролол.

8. Важнейшими клиническими эффектами бета-адреноблокаторов являются:

- а) антигипертензивный;
- б) противояритмический;
- в) кардиостимулирующий;
- г) антиангинальный;
- д) бронхорасширяющий.

9. Установите свойства препаратов:

- а) карведилола;
- б) доксазозина;
- в) метопролола;
- г) пропранолола.

Варианты ответов:

- а) селективно блокирует альфа₁-адренорецепторы;
- б) селективно блокирует бета₁-адренорецепторы;
- в) блокирует бета₁- и бета₂-адренорецепторы;
- г) блокирует альфа₁- и бета₁-адренорецепторы.

Раздел 3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Подавляющее большинство фармакологических средств (если они проникают через ГЭБ) проявляют то или иное действие на центральную нервную систему (ЦНС). Очень часто оно оказывается нежелательным и ответственно за многие побочные и токсические реакции. Лишь те препараты, центральное действие которых является полезным и составляет цель применения в медицине, объединены в большую группу средств, оказывающих преимущественное действие на ЦНС.

Общие анестетики (средства для наркоза)

Общими анестетиками, или средствами для наркоза, называются вещества, которые при введении в организм различными путями вызывают обратимую утрату сознания, всех видов чувствительности, снижение мышечного тонуса и рефлекторной активности при сохранении жизненно важных функций организма (дыхания, кровообращения).

История хирургии и обезболивания при оперативных вмешательствах уходит своими корнями в глубокую древность. Еще в XV в. до н. э. египтяне пытались использовать для борьбы с болью корень мандрагоры, дурман, мак и другие растения, которые принимались больным перед операцией. В дальнейшем к этому был добавлен алкоголь. Однако все эти средства были малоактивными, и любое самое небольшое хирургическое вмешательство являлось ужасом для больного и испытанием для хирурга. Чтобы по достоинству оценить значение победы человека над болью, следует оглянуться на те условия, в которых работали хирурги прошлого.

«Этот спектакль нельзя было смотреть без содрогания. Больных было мало, так как боязнь боли отпугивала столь же сильно, как и страх перед возможной гибелью... Многие предпочитали лучше умереть, чем выносить утонченную агонию, которая была для них уготована. Будучи взяты на стол, больные отвечали на этот суд по-разному. Одни боролись и вопили без перерыва, умоляя хирурга отпустить их или поторопиться, другие, обычно наиболее слабые, впадали в состояние транса, которое весьма способствовало продолжению операции, но оставляло мало надежд на сохранение жизни...» (В. Робинсон. «Победа над болью», 1946).

Эффективное хирургическое обезболивание стало возможным лишь после того, как в связи с развитием химии были получены вещества, обладающие свойствами общих анестетиков.

В 1772 г. английский священник Джозеф Пристли выделил в чистом виде закись азота, наркотические свойства которой были обнаружены в 1789 г. химиком Х. Деви. Вследствие слабой наркотической активности газа обезболивание закисью азота не получило в тот период распространения.

Начало подлинному триумфу обезболивания положило открытие анестезирующих свойств этилового эфира. Эфирный наркоз впервые применил К. Лонг

(1842). Позднее (1846) В. Мортон публично продемонстрировал обезболивающее действие эфира. Этот день — 16 октября 1846 г. — принято считать днем рождения общей анестезии.

В России эфирный наркоз впервые применил Ф. И. Иноземцев 1 февраля 1847 г. в клинике факультетской хирургии Московского университета. Спустя две недели Н. И. Пирогов с успехом использовал эфирный наркоз в клинике Медико-хирургической академии и первым применил его в полевых условиях на Кавказском театре военных действий.

В 1847 г. Д. Симпсон открыл наркотическое действие хлороформа. И опять первым, кто по достоинству оценил новый общий анестетик, был Н. И. Пирогов. Спустя 100 лет в клиническую практику введен первый фторсодержащий анестетик — галотан (фторотан). В последующие годы арсенал ингаляционных анестетиков пополнился новыми фторсодержащими препаратами.

Необходимость оказания хирургической помощи огромному числу раненых на полях Второй мировой войны очень остро поставила вопрос о совершенствовании методов и средств для общего обезболивания (наркоза) пострадавших. Это привело к выделению из хирургии специальной науки — **анестезиологии и реаниматологии**, на представителей которой полностью легла забота о проведении всех видов общей анестезии, наиболее трудных способов местной (спинномозговая, эпидуральная, проводниковая), а также еще более трудная задача проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии в дооперационном и ближайшем послеоперационном периоде. Для решения всех этих задач используется большой арсенал лекарственных веществ разных фармакологических классов, в большинстве своем ядовитых и сильнодействующих, что требует особой квалификации персонала. Поэтому современную общую анестезию и интенсивную терапию доверяют проводить только дипломированным профессионалам — **анестезиологам-реаниматологам (врачам) и анестезистам (фельдшерам)**. После получения основного медицинского образования их готовят на специальных курсах. Впервые подготовка анестезиологов в нашей стране была организована на кафедре торакальной хирургии Военно-медицинской академии в Ленинграде по инициативе и под руководством выдающегося хирурга академика П. А. Куприянова в конце 1950-х гг.

Лишь в исключительных случаях (глубокие сельские районы, массовое поступление пострадавших при катастрофах и т. п.), когда хирургическую помощь нельзя отложить, а профессиональных анестезиологов нет или не хватает, наркоз проводится любым врачом, фельдшером или медсестрой простейшими методами под контролем хирурга-оператора. Поэтому каждый медик, независимо от его профиля и уровня подготовки, обязан знать свойства и способы применения основных препаратов для ингаляционного, внутривенного и комбинированного наркоза.

Поскольку почти все общие анестетики обладают лишь слабым анальгезирующим действием, перед наркозом больному вводят один из опиоидных анальгетиков, а также антигистаминный препарат, М-холиноблокатор и средство, подавляющее тревогу и беспокойство; это мероприятие называют **премедикацией**. Несмотря на выключение сознания (и чувства боли), все другие реакции на болевые (разрушающие, ноцицептивные) раздражения по ходу операции остаются, и они весьма опасны. Именно для их подавления и вводят анальгетик перед наркозом, а нередко и эпизодически (если операция продолжительна) в процессе наркоза.

Средств общей анестезии сегодня немного. Они делятся на две группы в зависимости от способов введения:

- 1) ингаляционные;
- 2) неингаляционные общие анестетики (табл. 36).

Таблица 36

Классификация общих анестетиков

Ингаляционные	Неингаляционные
1. <i>Летучие жидкости:</i> Эфир этиловый (эфир для наркоза) Галотан (фторотан) Изофлуран (форан) Десфлуран (супран) Севофлуран (севоран) 2. <i>Газообразные вещества:</i> Динитрогена оксид (азота закись) Ксенон	1. <i>Производные барбитуровой кислоты:</i> Тиопентал натрия 2. <i>Небарбитуровые препараты:</i> Кетамин Натрия оксибутират (натрия оксибат) Пропофол (диприван)

Ингаляционные общие анестетики

Более чем 160-летний опыт использования ингаляционных общих анестетиков определил те требования, которым должны удовлетворять вещества этой группы:

1. Высокая наркотическая активность, позволяющая проводить наркотизацию малыми концентраций паров или газов с высоким содержанием (не менее 30—40 %) кислорода во вдыхаемой смеси.
2. Большая наркотическая широта действия, т. е. максимально возможный диапазон концентраций вещества в крови, вызывающих хирургический наркоз и паралич жизненно важных функций.
3. Отсутствие раздражающего действия на слизистые дыхательных путей, вредного влияния на сердечно-сосудистую систему, паренхиматозные органы и обмен веществ.
4. Наступление наркоза должно быть быстрым, без возбуждения больного и неприятных ощущений.
5. Скорость выведения анестетика должна обеспечивать быстрое пробуждение больного после прекращения ингаляции и допускать легкое управление наркозом.
6. Стойкость при длительном хранении, невоспламеняемость, взрывобезопасность паров.

Механизм действия ингаляционных общих анестетиков остается не выясненным. Существующие многочисленные гипотезы наркоза не раскрывают полностью причины угнетения возбудимости нейронов и торможения синаптической передачи возбуждения. Однако установлено, что активность ингаляционных общих анестетиков коррелирует с их липофильностью. Согласно унитарной теории, общеанестезирующие вещества растворяются в липидном слое мембран нервных

клеток, в результате чего возникает дезорганизация структур мембраны и затрудняется активация потенциалзависимых натриевых каналов (и других ионных каналов) мембраны, стабилизируется мембранный потенциал, повышается критический уровень деполяризации, тормозится возникновение потенциала действия и его проведение. Вероятно, обратимое нарушение свойств мембран нейронов и приводит к нарушению межнейронной передачи импульсов.

Кроме того, было высказано предположение, что общие анестетики взаимодействуют с находящимися в мембране пептидными участками многих рецепторов (адренергических, глутаматергических, ГАМКергических и др.), снижают чувствительность рецепторов к медиаторам и таким образом нарушают синаптическую передачу нервных импульсов. Видимо, поэтому более чувствительны к действию ингаляционных общих анестетиков полисинаптические структуры коры мозга и ретикулярной формации (первоначально тормозятся ее восходящие активирующие функции), далее последовательно угнетаются другие отделы ЦНС (центры продолговатого мозга выключаются в последнюю очередь).

Эфир этиловый (эфир для наркоза) — самое распространенное в еще недалеком прошлом и сравнительно безопасное наркотическое средство. Сегодня к эфирному наркозу прибегают редко, главным образом, когда нет более совершенных средств или наркотизатор ими не владеет. Тем не менее изучение свойств анестетика и динамики наркоза необходимо по двум причинам:

- 1) методической — на примере именно эфирного наркоза удобнее всего рассмотреть все вопросы в наиболее демонстративном виде;
- 2) эфир остается эталоном, с которым сравнивают другие ингаляционные анестетики, действующие и вновь поступающие в практику.

Высокая активность эфира этилового при относительно малой токсичности позволяет получить любую глубину наркоза и хорошее расслабление мышц при достаточном содержании кислорода во вдыхаемой смеси. Поступление эфира в организм зависит от объема легочной вентиляции, скорости кровообращения и концентрации его паров во вдыхаемом воздухе. Эти факторы определяют содержание эфира в артериальной крови, от чего в свою очередь зависит глубина анестезии. Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) эфира этилового составляет 1,9 %¹.

Основными критериями для суждения о глубине наркоза являются:

- 1) реакция на болевые раздражения кожи и внутренних органов, глоточные и гортанные рефлексy;
- 2) «глазные симптомы» (величина зрачка, роговичный и зрачковый рефлексy);
- 3) глубина и характер дыхания;
- 4) изменение тонуса скелетных мышц;
- 5) ритм, наполнение, частота пульса и колебания АД.

В течение эфирного наркоза (в чистом виде) отмечается определенная последовательность выключения структур мозга. Соответственно весь процесс наркотизации разделяют на четыре стадии (рис. 14):

¹ Оценка активности общего анестетика определяется по его концентрации, необходимой для достижения полной неподвижности больного при хирургических операциях. Активность измеряется в единицах МАК: 1 МАК соответствует такой концентрации ингаляционного анестетика в альвеолярном воздухе, при которой у 50 % больных предотвращается двигательная реакция в ответ на стандартный болевой стимул (например, разрез кожи). Чем меньше значение МАК, тем более активен ингаляционный общий анестетик. Обычно для обеспечения общей анестезии используется 0,5–2 МАК.

- I. Стадия аналгезии (оглушения).
- II. Стадия возбуждения.
- III. Стадия хирургического наркоза:
 - 1-й уровень — поверхностный наркоз;
 - 2-й уровень — наркоз средней глубины;
 - 3-й уровень — глубокий наркоз;
 - 4-й уровень — сверхглубокий наркоз.
- IV. Стадия паралича (агональная).

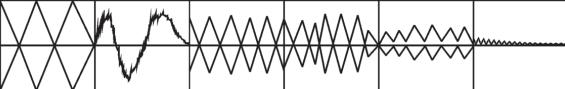
Стадии наркоза Симптомы		Аналгезия	Возбуждение	Хирургический наркоз			Паралич
				Уровни			
				1-й	2-й	3–4-й	
Дыхание	брюшное						
	грудное						
Глазные симптомы	зрачки						
	подвижность глаз	++++	++++	++	Фиксированы		
	роговичный рефлекс	++++	++++	+	–	–	–
	реакция зрачка на свет	++++	++++	++	+	–	–
	глазная щель	Нормальная	Плотно закрыта	Полуоткрыта			Открыта
Рефлексы	глоточный	+++	++++	++	–	–	–
	с кожи	+++	++++	+	–	–	–
	с брюшины	+++	++++	++	+	–	–
Пульс		Ускорен	Частый	Норм.	Норм.	Частый	Нитевидный
Артериальное давление		Норм.	Повышено	Норм.	Норм.	Понижено	Быстро падает
Тонус мышц		+++	++++	++	+	–	–

Рис. 14. Изменения основных показателей состояния больного в различные стадии эфирного наркоза

I. Стадия аналгезии. Эта начальная стадия наркоза характеризуется постепенной утратой болевых ощущений при частичном сохранении других видов чувствительности и сознания. В этот момент с больным можно вступить в контакт; он правильно ориентирован в окружающей обстановке. Однако в конце стадии у него развивается амнезия (потеря памяти) на события, происходящие в этом периоде, затем утрата сознания.

Продолжительность этой стадии составляет в обычных условиях 3—8 мин. Такое состояние может быть использовано для проведения нетравматичных операций (вскрытие флегмон, абсцессов, панарициев, удаление тампонов и дренажей, болезненная смена повязок и т. д.).

II. Стадия возбуждения. Эта стадия проявляется в виде двигательного беспокойства, речевого возбуждения, нарушения ритма дыхания, неосознанных попыток встать с операционного стола и т. п. Сознание полностью утрачено. Все виды

рефлекторной активности повышены, и любое раздражение усиливает симптомы этой стадии. Тонус скелетной мускулатуры также повышен. Указанным реакциям сопутствует ряд вегетативных сдвигов. В результате возбуждения (растормаживания) центров симпатической иннервации и усиленного выброса адреналина надпочечниками отмечаются: тахикардия, подъем АД, гипергликемия, расширение зрачков. Стадия возбуждения продолжается 1–3 мин. Никакое хирургическое вмешательство в этой стадии не допускается.

III. Стадия хирургического наркоза. По мере углубления наркоза симптомы возбуждения постепенно ослабевают, уступая место разлитому торможению, захватывающему кору и нижележащие отделы ЦНС. Наступление хирургического наркоза (примерно через 15–20 мин после начала ингаляции эфира) определяется по следующим признакам: дыхание становится регулярным, глубоким; АД нормализуется, пульс урежается; тонус мышц снижен (поднятая рука больного свободно падает, голова без сопротивления легко поворачивается, сохраняя приданное ей положение).

1-й уровень (III₁) — поверхностный наркоз. Сознание и ощущение боли утрачены, однако сильные болевые раздражения продолжают вызывать ответные двигательные и вегетативные реакции. Дыхание активное, спокойное, с участием межреберных мышц и диафрагмы. Мышечный тонус частично сохранен, непроизвольные движения глаз сохранены (нистагм), зрачки умеренно сужены, живо реагируют на свет.

2-й уровень (III₂) — наркоз средней глубины. Характеризуется дальнейшим ослаблением рефлекторных ответов на операционную травму. Глоточный и гортанные рефлексы подавлены. Дыхание регулярное, глубокое. Достаточная глубина дыхания обеспечивает необходимую степень газообмена. ЧСС и АД приближаются к исходным цифрам. Глазные яблоки неподвижны, роговичный рефлекс ослаблен, зрачки сужены, реакция их на свет вялая. Мышечный тонус конечностей значительно понижен.

3-й уровень (III₃) — глубокий наркоз. Характеризуется наиболее выраженным и вместе с тем предельно допустимым наркотическим торможением жизненно важных функций организма. Наступает полное расслабление мышц передней брюшной стенки. Дыхание становится более поверхностным, частым. В связи с прогрессирующим параличом межреберных мышц оно приобретает диафрагмальный характер. Зрачки не реагируют на свет. Этот уровень наркоза требует особого внимания, ибо он граничит с передозировкой.

4-й уровень (III₄) — сверхглубокий наркоз. Предостерегающим признаком служит внезапное изменение в ритме и амплитуде дыхания, особенно при сочетании с понижением АД.

IV. Стадия паралича (агональная). В случае передозировки эфира дыхание становится поверхностным, деятельность межреберных мышц постепенно угасает, нарушается согласованность в дыхательных движениях грудной клетки и диафрагмы. Развивается кислородная недостаточность с накоплением CO₂ в крови. Кровь темного цвета. Зрачки предельно расширены, на свет не реагируют. АД прогрессивно снижается, венозное давление нарастает. Если в организм будет и дальше поступать наркотическое вещество, наступит смерть от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Задачей наркотизатора является быстрое погружение больного в хирургический наркоз избранного уровня и удержание его без ослабления и дальнейшего углубления. Баланс между поступающим и выделяемым эфиром должен быть

стабильным после достижения требуемого уровня наркоза, чему способствует использование наркозных аппаратов с дозаторами (в об. %) подачи анестетика.

Выведение больного из наркоза начинается сразу же после прекращения ингаляции общего анестетика. Период выведения из эфирного наркоза длительный (до 40 мин), за это время все стадии наркоза (включая наиболее опасную стадию возбуждения) проходят в обратном порядке. Длительность этого периода зависит от степени насыщения тканей и крови эфиром, интенсивности газообмена и скорости кровотока. До 92 % эфира, поглощенного организмом, выводится легкими; остальное выделяется кожей, почками и кишечником. Эфир довольно прочно сорбируется тканями, и полная элиминация его растягивается на несколько дней. В какой-то мере этот процесс можно ускорить усиленной вентиляцией легких.

Приведенные стадии наркоза наиболее характерны для эфира, однако в той или иной мере они проявляются и при использовании других ингаляционных анестетиков.

Влияние эфира на отдельные системы и органы.

Дыхание. Эфир относится к общим анестетикам, которые существенно не угнетают функции дыхания. Более того, на 1–2-м уровнях стадии хирургического наркоза объем легочной вентиляции может даже возрасти за счет раздражающего действия эфира на легочные рецепторы. В случаях передозировки наблюдаются нарастающие расстройства дыхания и, наконец, паралич дыхательного центра.

Сердечно-сосудистая система. Эфир оказывает в принципе отрицательное влияние на деятельность сердца и тонус сосудов. Однако в целом организме это действие маскируется возбуждением симпатoadреналовой системы. В связи с последним отмечается повышение ударного и минутного объема сердца, учащение пульса, умеренное сужение периферических сосудов. Поэтому в стадии хирургического наркоза АД остается в пределах нормы и лишь при передозировке начинает снижаться.

Печень. Эфир относится к общим анестетикам, неблагоприятно влияющим на функции печени. Однако его гепатотоксическое действие менее выражено, чем у галогеносодержащих общих анестетиков (галотана и др.). Степень отрицательного влияния эфира на функцию этого органа в значительной мере зависит от его исходного состояния, глубины и длительности наркоза. Считают, что печень, богатая гликогеном, более устойчива к токсическому действию препарата. У лиц со здоровой печенью преходящие функциональные расстройства обычно исчезают к 5–7-му дню после эфирного наркоза.

Почки. Эфирный наркоз вызывает преходящее угнетение работы почек (уменьшение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и отделения мочи). Эти изменения носят временный характер и самостоятельно проходят после наркоза.

Обмен веществ. Ингаляция эфира, особенно длительная, сопровождается характерными сдвигами обмена веществ. В крови отмечается значительное увеличение уровня глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, реакция крови смещается в кислую сторону (ацидоз).

Недостатком эфира, кроме выраженной стадии возбуждения, является сильное раздражающее действие на слизистые дыхательных путей, что приводит к чувству удушья при введении в наркоз (при вполне достаточном содержании O_2 во вдыхаемой смеси), обильной секреции бронхиальных желез (ослабляется атропином в составе премедикации), которая может стать причиной спадения

ткани легкого ниже закупорки бронхов слизистой пробкой (ателектазы). У очень многих больных в послеоперационном периоде (редко — в ходе наркотизации) возникает рвота.

Большую проблему составляют физико-химические свойства эфира: он легко воспламеняется (в том числе пары), а в смеси с кислородом, воздухом, динитрогена оксидом — взрывоопасен; кроме того, эфир — нестабильное вещество, быстро разлагается при хранении. Таким образом, эфир — хорошо изученный, но далеко не идеальный общий анестетик.

Галотан (фторотан) относится к наиболее сильным галогенсодержащим общим анестетикам. По своей наркотической активности он примерно в 3 раза сильнее эфира.

Наркоз наступает при вдыхании 2—3 об. % галотана уже через 3—5 мин. Период введения протекает спокойно и не сопровождается чувством удушья. Галотан имеет неприятный запах, но слабо раздражает слизистые оболочки, не усиливает секреции бронхиальных желез, редко вызывает кашель, не дает ларингоспазма, подавляет гортанный рефлекс. Быстрое действие и высокая наркотическая активность (МАК 0,77 %), небольшая наркотическая широта галотана создают реальную опасность передозировки при ингаляции его с помощью обычных аппаратов. Поэтому для него создан специальный испаритель, который позволяет точно дозировать этот препарат в объемных процентах.

Пробуждение больных после галотанового наркоза быстрое: рвота, посленаркозная депрессия, как правило, отсутствуют. Подобно эфиру, основные количества поглощенного организмом анестетика выделяются легкими. До 10—20 % галотана подвергаются биотрансформации с образованием трифторуксусной кислоты и бромидов. Выделение последних производится почками.

Влияние галотана на отдельные системы и органы.

Дыхание. Галотан угнетает дыхательный центр. Это действие препарата быстро ликвидируется при прекращении ингаляции и активной вентиляции легких.

Сердечно-сосудистая система. Галотан пропорционально глубине наркоза ослабляет сократимость миокарда, уменьшает ударный и минутный объем сердца, снижает АД. Механизм гипотонии сложный — отчасти она зависит от угнетения деятельности сердца и вазомоторного центра, но главным образом связана с нарушением передачи сосудосуживающих импульсов в ганглиях и окончаниях симпатических нервов.

Галотан, как и другие галогенсодержащие общие анестетики (но не эфир), повышает чувствительность миокарда к адреналину, что может стать причиной аритмии и даже фибрилляции желудочков. Поэтому применение эпинефрина и норэпинефрина при галотановом наркозе опасно. При необходимости коррекции АД предпочтителен фенилэфрин.

Печень. Галотан неблагоприятно влияет на функцию печени. У лиц со здоровой печенью при правильном проведении наркоза серьезных осложнений обычно не встречается. Наблюдается лишь повышение активности трансаминазы сыворотки и некоторое ухудшение функциональных проб. Однако заболевания печени являются противопоказанием для галотанового наркоза.

Почки. Галотан несколько уменьшает почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и выделение мочи. Эти изменения самостоятельно проходят после прекращения наркоза.

Обмен веществ. Поскольку галотан не активирует симпатoadреналовую систему, а, напротив, угнетает ее, он не вызывает характерных для эфирного наркоза метаболических изменений.

К недостаткам галотана относят гипотонию (степень снижения АД пропорциональна глубине наркоза и концентрации анестетика во вдыхаемом воздухе), опасность аритмии, угнетение дыхания. Этот наркоз не считают показанным для больных с заболеваниями печени, почек. Отрицательное влияние на печень испытывают и анестезиологи, систематически использующие галотан в своей практике.

Галотан (и другие современные галогенсодержащие общие анестетики) не горит, взрывобезопасен, является химически более стойким веществом по сравнению с эфиром.

Изофлуран является изомером энфлурана¹. По свойствам похож на галотан, общеанестезирующая активность примерно в 1,5 раза ниже, чем у галотана (МАК 1,15 %). Наркоз наступает через 7–10 мин после начала ингаляции. Период введения сопровождается непродолжительным возбуждением, аналгезия выражена слабо, хорошо расслабляет мышцы. Изофлуран имеет резкий эфирный запах и умеренно раздражает дыхательные пути (может провоцировать кашель), однако чувства удушья не вызывает, так как обладает сильным бронхорасширяющим действием. Наркоз изофлураном хорошо управляем. Пробуждение после наркоза наступает быстро, посленаркозная депрессия отсутствует. В печени метаболизируется лишь около 0,2 % изофлурана, токсичных метаболитов при этом практически не образуется.

По сравнению с галотаном, изофлуран умеренно угнетает дыхательный центр, незначительно ослабляет сократимость миокарда, сильно понижает АД, вызывает тахикардию (особенно у молодых пациентов), слабо повышает чувствительность миокарда к катехоламинам (адреналину), при введении во время наркоза эпинефрина или норэпинефрина осложнения (аритмии) возникают редко. Неблагоприятное действие на функции печени, почек, обмен веществ выражено слабо.

Десфлуран — самый быстродействующий (через 1–2 мин), с большой наркотической широтой, но и самый маломощный фторсодержащий ингаляционный общий анестетик (МАК 6,0 %). Раздражает дыхательные пути и может вызывать кашель, ларингоспазм, повышение секреции, поэтому не рекомендуется применять для вводного наркоза. Аналгезия недостаточная, хорошо расслабляет мышцы. Незначительно, дозозависимо угнетает дыхание (в меньшей степени, чем изофлуран), ослабляет сократимость миокарда, понижает АД, возможна небольшая тахикардия, опасность аритмии минимальная. Метаболизируется в организме мало (0,02 %). Токсического влияния на печень, почки не оказывает. Используется в основном для поддержания общей анестезии.

Севофлуран — быстродействующий фторсодержащий ингаляционный общий анестетик, наркоз наступает через 2–3 мин после начала ингаляции, также быстро происходит выход из наркоза. Обладает большой наркотической широтой и хорошей управляемостью глубиной наркоза (МАК 2,05 %). Незначительно угнетает дыхание и сократимость миокарда, дозозависимо понижает АД, но в меньшей степени, чем изофлуран и десфлуран. Не образует токсичных метаболитов и редко провоцирует аритмии. Применяется для вводного наркоза и поддержания анестезии как в стационаре, так и в амбулаторной практике.

¹ Энфлуран менее активен и токсичен, чем галотан, значительно угнетает дыхание и кровообращение, повышает судорожную готовность мозга. В настоящее время не зарегистрирован в РФ.

Динитрогена оксид (азота закись). Этот газообразный ингаляционный общий анестетик обеспечивает почти моментальное наступление анестезии, как правило, без стадии возбуждения (иногда наблюдается у молодых физически крепких лиц и алкоголиков). Такой эффект объясняется высокой диффундирующей способностью газа и низкой растворимостью его в плазме. В силу этих качеств также быстро происходит выделение N_2O и пробуждение больного.

Посленаркозный период характеризуется очень быстрым восстановлением сознания, в связи с чем N_2O нередко используют при амбулаторных операциях (экстракция зубов и др.). Динитрогена оксид обладает слабым наркотическим действием (МАК 105 %) и не вызывает достаточного расслабления мышц. Для получения наркотического эффекта требуется высокое содержание N_2O во вдыхаемом воздухе (табл. 37).

Таблица 37

**Наркотический эффект динитрогена оксида
в зависимости от концентрации его во вдыхаемой смеси**

Концентрация N_2O и O_2 в ингаляционной смеси	Наркотический эффект	Степень кислородной недостаточности
70 % N_2O : 30 % O_2	Аналгезия, неполная амнезия. Наркоз практически отсутствует.	Кислородной недостаточности нет.
80 % N_2O : 20 % O_2	Амнезия, аналгезия, слабый наркотический эффект.	То же.
90 % N_2O : 10 % O_2	Поверхностный наркоз.	Гипоксия.
95 % N_2O : 5 % O_2	Наркоз, но не глубже 1-го уровня III стадии	Резкая гипоксия

При ингаляции 95 % динитрогена оксида (на долю кислорода остается только 5 %) удастся получить наркоз с явлениями тяжелой гипоксии. Поэтому для достижения хирургической анестезии безопасными концентрациями динитрогена оксида она практически всегда комбинируется с более сильными общими анестетиками (галотан, барбитураты и др.). По той же причине в наркотическую смесь вместо воздуха вводится чистый кислород. В этих условиях вполне удовлетворительная анестезия получается ингаляцией 60—80 об. % N_2O и 20—40 об. % O_2 .

Динитрогена оксид обладает весьма высокой аналгезирующей активностью. Так, вдыхание 30 об. % этого газа равноценно по болеутоляющему действию 15—17 мг морфина (обычная доза последнего — 10 мг). Обезболивающее действие N_2O широко используется при оказании первой помощи больным с обширными травмами, инфарктом миокарда, при родах, а также при послеоперационных болях. В настоящее время машины неотложной помощи оборудованы портативными ингаляторами N_2O . Раннее применение динитрогена оксида у лиц с тяжелыми повреждениями предупреждает развитие шока во время наложения повязок, шин и транспортировки пострадавших. Добавление 70 % динитрогена оксида к фторсодержащим ингаляционным общим анестетикам позволяет в 2—3 раза снизить МАК последних.

Влияние динитрогена оксида на отдельные системы и органы.

Дыхание. Динитрогена оксид не обладает раздражающим действием на слизистые дыхательных путей, не усиливает секрецию слюнных и бронхиальных желез. Ингаляция этого общего анестетика не вызывает чувства удушья и других непри-

ятных ощущений. Применение невысоких концентраций N_2O (40–50 об. %) сопровождается некоторым увеличением минутного объема дыхания.

Сердежно-сосудистая система. Применение динитрогена оксида не сопровождается существенными изменениями функции сердечно-сосудистой системы. Лишь в больших концентрациях (порядка 80 %) отмечается некоторое ослабление сократительной способности миокарда. АД при наркозе N_2O не только не снижается, но, напротив, имеет тенденцию к небольшому повышению. Последнее отчасти связано с некоторым увеличением выброса адреналина надпочечниками.

Пегень. Наркоз динитрогена оксидом не оказывает отрицательного влияния на функцию печени.

Погки. Преходящее снижение диуреза объясняется констрикцией почечных сосудов и повышением выхода антидиуретического гормона.

Обмен веществ. Динитрогена оксид не вызывает существенных сдвигов в обмене веществ. Уровень глюкозы и молочной кислоты в крови не меняется.

Система крови. Установившееся мнение о полной безвредности N_2O в последние годы поколеблено сообщениями о возможном неблагоприятном действии препарата на гемопоэз. При длительной ингаляции динитрогена оксида с лечебной целью (более суток) могут возникнуть тромбоцитопения, агранулоцитоз, мегалобластная анемия, снижается иммунитет. В экспериментах на культурах тканей обнаружено также цитостатическое действие, связанное с нарушением образования активной формы витамина B_{12} , что в какой-то степени раскрывает причину угнетения гемопоэза.

Ксенон — газообразный общий анестетик (инертный газ), который вошел в анестезиологическую практику в конце XX в. и является компонентом тяжелой фракции воздуха (в 1000 м³ воздуха содержится 86 см³ ксенона). Общеанестезирующее действие ксенона было изучено Н. В. Лазаревым в 40-е гг. прошлого века. По свойствам приближается к «идеальному» ингаляционному общему анестетику. Ксенон не имеет запаха, не вступает в химические реакции, не подвергается биотрансформации в организме, выводится через легкие в неизменном виде. Превосходит динитрогена оксид по общеанестезирующей (в 1,5 раза), анальгетической и миорелаксирующей активности. МАК ксенона составляет 65–70 %. Благоприятно действует на сердечно-сосудистую систему, возможна небольшая брадикардия и некоторое повышение АД. Немного урежает и углубляет дыхание. Применяется в виде кислородно-ксеноновой смеси (30 : 70), часто совместно с галогенсодержащими анестетиками (изофлураном, севофлураном). Недостатком ксенона является его высокая стоимость.

Неингаляционные общие анестетики

Определение понятия «неингаляционный наркоз» содержится в самом названии этого вида обезболивания: наркотический сон достигается введением анестетиков в организм любым путем, кроме ингаляционного. Чаще всего используется внутривенный путь, сравнительно редко — внутримышечный и прямокишечный.

В изучении неингаляционного пути введения наркотических средств большая роль принадлежит отечественным ученым: развитие современного неингаляционного наркоза заслуженно связывают с именем Н. П. Кравкова.

По предложению Н. П. Кравкова (1910), снотворное средство — гедонал — было с успехом испытано хирургом С. П. Федоровым в клинике. Особенно благоприятные результаты наблюдались при сочетанном применении гедонала с ин-

галяционными анестетиками (комбинированный наркоз). Неингаляционный наркоз отличается от ингаляционного технической простотой (необходим лишь шприц), быстрым наступлением общей анестезии без стадии возбуждения и рядом других достоинств. Существенным недостатком этого метода обезболивания является практическая неуправляемость эффектом.

В настоящее время широко применяются в качестве неингаляционных общих анестетиков производные барбитуровой кислоты. Используются представители и других химических групп (кетамин, пропофол, натрия оксибутират).

Общеанестезирующее действие неингаляционных общих анестетиков связано главным образом с аллостерическим усилением влияния тормозного медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на ГАМК_A-рецепторы и функции ЦНС (барбитураты, пропофол) или прямым ГАМК-миметическим действием на ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы (натрия оксибутират). Активация постсинаптических ионотропных ГАМК_A-рецепторов приводит к открытию хлорных каналов и усилению тока ионов хлора (Cl⁻) в клетки, что вызывает гиперполяризацию мембран и снижает возбудимость нейронов во всех отделах мозга. В результате этого нарушается межнейронная передача импульсов, выключается сознание, наступает наркоз. Активация пресинаптических ГАМК_B-рецепторов (натрия оксибутират) тормозит выброс активирующих медиаторов (глутаминовой кислоты и др.) из пресинаптических окончаний и способствует развитию наркоза.

Некоторые препараты (барбитураты, кетамин) блокируют рецепторы глутаминовой кислоты в определенных структурах мозга и подавляют процессы возбуждения. Барбитураты обладают хорошей липофильностью и в больших дозах могут оказывать мембраностабилизирующее действие, как ингаляционные общие анестетики.

При применении (внутривенно) неингаляционных общих анестетиков наркоз наступает быстро, стадия возбуждения отсутствует, отчетливой стадийности, как при ингаляционном наркозе, обычно не наблюдается, однако центры продолговатого мозга (дыхательный и сосудодвигательный) также выключаются в последнюю очередь.

БАРБИТУРАТЫ

Сама по себе барбитуровая кислота (малонилмочевина) наркотическим действием не обладает. Эти свойства появляются при замещении водорода у атома углерода в пятом положении различными радикалами. В настоящее время в мире синтезировано и изучено свыше 2500 производных барбитуровой кислоты.

Поскольку фармакологические свойства барбитуратов весьма сходны, они будут рассмотрены на примере *тиопентала натрия* как наиболее широко применяемого неингаляционного общего анестетика.

Тиопентал натрия. При внутривенном введении раствора тиопентала натрия действие его начинает проявляться через 10–15 с. До 80–90 % введенной дозы обратимо связывается с белками плазмы. Эта фракция вещества не проникает через клеточные мембраны и в фармакологическом эффекте не участвует. Наркотическое действие обусловлено свободной фракцией тиопентала в крови.

Максимальное количество тиопентала сразу после его введения обнаруживается в органах с богатым кровоснабжением (мозг, сердце, печень, почки). В последующие 10–20 мин происходит перераспределение препарата и до 80 % его переходит в органы с относительно бедным кровоснабжением (кожа и подкожная клетчатка, соединительная ткань, мышцы и др.). В результате этого концентрация тиопентала в мозге резко падает и наступает пробуждение больного, а анесте-

тик депонируется в жировых депо, откуда затем медленно возвращается в кровь, обуславливая посленаркозную депрессию.

Действие на отдельные системы и органы.

Нервная система. Тиопентал хорошо проникает через ГЭБ. Наркотический эффект его развивается быстро и незаметно для окружающих, без стадии возбуждения. Медленно вводя раствор препарата в вену, анестезиолог внимательно следит за выражением лица и дыханием больного. Вначале исчезает мимика, выражение лица становится спокойным, маскообразным, больной как бы засыпает. Он перестает отвечать на вопросы, нижняя челюсть отвисает. Введение общего анестетика прекращают.

При тиопенталовом наркозе, как и при эфирном, оказываются затронутыми все отделы ЦНС, причем автоматически работающие центры продолговатого мозга парализуются в последнюю очередь.

В отличие от эфира и динитрогена оксида, тиопентал и его аналоги лишены анагезирующего действия.

Дыхание. При наркозе равной глубины тиопентал угнетает дыхательный центр сильнее, чем эфир. Степень торможения дыхания находится в прямой зависимости от скорости введения препарата и примерно пропорциональна глубине наркоза. При этом отмечается уменьшение частоты и глубины дыхания. Выраженное ваготоническое действие тиопентала может быть причиной ларинго- и бронхоспазма, гиперсекреции желез.

Сердечно-сосудистая система. Тиопентал оказывает угнетающее влияние на сосудодвигательный центр. Компенсаторные сосудистые рефлексy подавляются. Расширение периферических сосудов приводит к перераспределению крови и некоторому снижению АД.

Печень. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что функция печени при тиопенталовом наркозе заметно не страдает.

Почки. Гистологическое изучение показывает отсутствие дегенеративных изменений в почках при тиопенталовом наркозе. Преходящее угнетение их функции вызвано в основном рефлекторными факторами.

Обмен веществ. Наркоз производными барбитуровой кислоты сопровождается снижением основного обмена на 20–30 %. При достаточной вентиляции легких не отмечается метаболического ацидоза, существенных изменений уровня глюкозы и катехоламинов в крови.

Кетамин относится к широко применяемым в анестезиологии общим анестетикам. Он обладает быстрым и непродолжительным (15–20 мин) действием. Кетаминный наркоз называют *диссоциативной анестезией*, так как в основе его лежит избирательное выключение таламокортикальных связей (блокада активирующих нейроны N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов глутаминовой кислоты) с дезорганизацией афферентной чувствительности мозга. Функции коры больших полушарий и ствола мозга, по-видимому, непосредственно кетамин не затрагиваются, изменения их носят вторичный характер.

При кетаминном наркозе наблюдается хорошая аналгезия, мышечный тонус несколько возрастает, глоточный и гортанный рефлексy сохранены. Выявляется активация сосудодвигательного центра и повышение тонуса симпатoadреналовой системы: увеличиваются АД, ЧСС и минутный объем сердца, внутричерепное и внутриглазное давление. Дыхание существенно не изменяется. Кетамин оказывает умеренное бронхорасширяющее действие. На функции печени и почек замет-

ного влияния не оказывает. Препарат подвергается быстрой биотрансформации в печени; один из его метаболитов — норкетамин — обладает длительным (до 2 ч) анальгезирующим действием.

После кетаминового наркоза в посленаркозном периоде у больных нередко отмечается дезориентация, галлюцинации, возбуждение. Эти явления в значительной мере ослабляются внутривенным введением диазепама или дроперидола непосредственно перед началом анестезии кетаминном.

Кетамин рекомендуется использовать для наркоза при кратковременных вмешательствах (в том числе аппендэктомия и грыжесечение), не требующих выраженного мышечного расслабления, при обработке ожоговых ран, перевязках, абортах. В сочетании с психоседативными средствами (диазепам, дроперидол), а при необходимости — с дополнительным введением анальгетика, кетамин может использоваться и для более продолжительного наркоза. Повторные дозы анестетика при этом уменьшают. В комбинации с ингаляционными анестетиками (динитрогена оксид, галотан и др.) кетамин можно применять для усиления анальгезии.

Кетамин обладает потенциальным наркогенным действием, в связи с чем его хранение и отпуск должны быть достаточно строгими.

Пропофол (диприван, рекофол) — производное фенола, в воде не растворяется и используется в виде эмульсии (ультраэмульсии), содержащей соевое масло, глицерол и яичный лецитин. Применение для наркоза было начато в 1980-е гг.

При внутривенном введении пропофол утрата сознания наступает очень быстро (через 30–60 с). Пробуждение также происходит быстро (через 4–8 мин), без последующей депрессии; после операции больные чувствуют себя лучше, чем при применении других неингаляционных общих анестетиков. Других признаков наркоза (аналгезии, миорелаксации, утраты рефлексов) пропофол не вызывает. При повторном или длительном капельном введении значительной кумуляции не наблюдается. Хорошая управляемость эффектом позволяет вводить пропофол для поддержания наркотического сна в течение всей операции, а также при проведении интенсивной терапии. Во время наркоза пропофол может угнетать дыхание и снижать АД, однако эти изменения носят кратковременный и умеренный характер. При больших дозах снижение АД может быть значительным. Пропофол уменьшает мозговой кровоток и внутричерепное давление, что позволяет использовать его при нейрохирургических операциях. В посленаркозном периоде рвоту не вызывает. Применяется для введения в наркоз и поддержания наркоза, седации больных, находящихся на искусственном дыхании во время интенсивной терапии, при проведении диагностических процедур.

Натрия оксибутират. Это вещество представляет собой нормальный метаболит мозга, родственник ГАМК — одному из медиаторов торможения.

В отличие от ГАМК оксибутират натрия хорошо проникает через ГЭБ и при внутривенном введении через 7–10 мин вызывает глубокий сон без признаков стадии возбуждения. Наркоз наступает через 30–40 мин. Натрия оксибутират является препаратом преимущественно коркового действия, обладает слабой анальгезирующей активностью. Вызывает небольшое урежение дыхания с увеличением его глубины. Нередко отмечается брадикардия и незначительное повышение АД. Препарат обладает выраженным антигипоксическим действием — повышает устойчивость организма (мозга, сердца и других органов) к кислородной недостаточности, что важно при проведении наркоза.

Применяется натрия оксибутират лишь в комбинации с сильными анальгетиками и другими общими анестетиками в основном для базисного, реже для ввод-

ного наркоза. Отличается большой длительностью общеанестезирующего действия (40–120 мин), не токсичен.

ДРУГИЕ НЕИНГАЛЯЦИОННЫЕ ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ

Для неингаляционного наркоза за рубежом применяется ряд других производных барбитуровой кислоты, в том числе *метогекситал (бриетал)*, отличающийся меньшей, чем у тиопентала, длительностью действия (7–10 мин).

В анестезиологической практике для обеспечения глубокого медикаментозного сна и надежной амнезии, облегчения проведения наркоза широко используют производные бензодиазепина — *мидазолам, диазепам (реланиум, сибазон)* и другие, хотя истинными общими анестетиками они не являются. При внутривенном введении бензодиазепины вызывают угнетение сознания, но менее глубокое, чем общие анестетики, хорошо расслабляют мышцы, потенцируют действие общих анестетиков, анальгетиков и миорелаксантов, стабилизируют кровообращение. Подробнее эта группа препаратов будет рассмотрена в других главах учебника.

Выбор и тактика применения общих анестетиков

Наличие довольно большого арсенала средств этой группы делает возможным выбор наиболее адекватного требованиям хирургического обезболивания препарата в конкретном случае. Этот выбор диктуется несколькими условиями:

- 1) характером патологии, объемом, предполагаемой длительностью, травматичностью плановой или неотложной операции;
- 2) состоянием больного — возрастом, конституцией, наличием дефицита ОЦК, дегидратации, величиной кровопотери, имеющимися нарушениями кислотно-основного и электролитного баланса, состоянием сердечно-сосудистой системы, сопутствующей патологией (прежде всего со стороны печени и почек);
- 3) реальным наличием ингаляционных и неингаляционных анестетиков и необходимой наркозной техники, владением анестезиолога тем и другим, имеющимися вспомогательными средствами.

Премедикация производится за 30–40 мин до наркоза.

Цели премедикации следующие: снятие тревоги перед предстоящей операцией, облегчение введения в наркоз, потенцирование наркоза (используют психоседативные средства — диазепам или мидазолам, иногда дроперидол); устранение боли (опиоидные анальгетики — фентанил); снижение секреции желез и предупреждение рефлекторных вагусных осложнений (М-холиноблокаторы — атропин или метоциния йодид); профилактика аллергических реакций (антигистаминные препараты — дифенгидрамин или хлоропирамин). Все препараты вводят парентерально.

При кратковременных и относительно малотравматичных операциях и манипуляциях (болезненные перевязки при ранах и ожогах, сложные инструментальные исследования, аборт и т. п.) предпочтение отдают неингаляционному наркозу препаратами с коротким или средней продолжительности действием. Если по ходу операции возникает необходимость продления наркоза, по мере уменьшения его глубины препарат вводят повторно, как правило, в половинной дозе, или наркоз продолжают капельным введением разведенного раствора.

Во всех других случаях вмешательств планового или неотложного характера наркоз одним анестетиком (моонаркоз) применяют сравнительно редко. Для проведения неингаляционного наркоза, как правило, используют два (иногда три) препарата с взаимодополняющими свойствами. Ингаляционный наркоз практически всегда начинают после внутривенного введения одного из неингаляционных ане-

стетиков (*вводный наркоз*), что позволяет произвести интубацию и контролировать дыхание оперируемого, избежать стадии возбуждения при продолжении наркоза ингаляционным анестетиком (*поддерживающий наркоз*), уменьшить его начальные концентрации. С учетом применения других препаратов (опиоидные анальгетики, миорелаксанты, психоседативные средства и пр.) общая анестезия в клиниках, по сути, всегда является *многокомпонентной*. Ингаляция низких концентраций 1–2 ингаляционных общих анестетиков, как правило, сочетается с капельным или фракционным введением уменьшенных доз неингаляционных препаратов, таким образом, современный наркоз является *комбинированным*. Правильный выбор препаратов и тактики их применения позволяет анестезиологу обеспечить общую анестезию необходимого качества в каждом конкретном случае.

В неотложной хирургии, особенно если операции проводятся в условиях, приближенных к полевым, общую анестезию вынужденно упрощают, но основные принципы комбинированного наркоза остаются теми же. В качестве иллюстрации анестезирующей активности различных препаратов могут служить сводные данные таблицы (табл. 38). Приведенные в ней дозы нельзя рассматривать как рекомендации — это всего лишь ориентировочные цифры (!), которые подлежат обязательной корректировке с учетом приведенных выше условий и опыта наркотизатора.

Таблица 38

**Сравнительные практические характеристики (ориентировочные!)
ингаляционных и внутривенных общих анестетиков**

Анестетик	Дозы в/в или концентрации во вдыхаемом воздухе, необходимые для введения в наркоз	Скорость наступления наркоза	Дозы (концентрации), требуемые для поддержания хирургического наркоза	Длительность наркоза после остановки ингаляции или после последней инъекции поддерживающей дозы
<i>Ингаляционные анестетики</i>				
Эфир этиловый	10–12 об. %	15–20 мин	2–4 об. %	20–40 мин
Галотан	2–4 об. %	3–5 мин	0,5–1,5 об. %	5–10 мин
Севофлуран	4–8 об. %	2–3 мин	0,5–3 об. %	1–2 мин
Динитрогена оксид	70–80 об. %	1–2 мин	70–80 об. %	30–60 с
Ксенон	65–70 об. %	4–5 мин	65–70 об. %	2–3 мин
<i>Неингаляционные анестетики (при внутривенном введении)</i>				
Тиопентал натрия	2–5 мг/кг	В ходе введения	Фракционное введение в половинных дозах	20–25 мин
Метогекситал	1–1,5 мг/кг	В ходе введения	Фракционно по 20–40 мг через 5–7 мин или капельно 0,1–0,15 мг/кг/мин	5–7 мин
Кетамин	1–1,5 мг/кг	20–60 с	Фракционно в половинных дозах через 5 мин	15–20 мин
Оксибутират натрия	100–120 мг/кг	30–40 мин	Фракционно в тех же дозах	90–120 мин
Пропофол	2–2,5 мг/кг	30–60 с	То же	8–10 мин

Основные осложнения при наркозе

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых осложнений наркоза. Особенно характерны они (40–60 %) для общих анестетиков, раздражающих слизистую оболочку верхних дыхательных путей (эфир этиловый). Этому способствует попадание слюны с растворенным в ней препаратом в полость желудка при ингаляции масочным способом. Кроме того, общие анестетики могут возбуждать рвотный центр рефлекторно и непосредственно (со слизистых дыхательных путей и за счет сенсibilизации вестибулярного аппарата). При использовании динитрогена оксида и галотана тошнота и рвота встречаются в меньшем проценте случаев (15–20 %). Для неингаляционных общих анестетиков это осложнение также характерно (кетамин). Чаще всего тошнота и рвота возникают в период пробуждения от наркоза, но могут иметь место и в стадии возбуждения. Рвота представляет опасность в связи с возможностью аспирации и при гемодинамических расстройствах. С целью профилактики этого осложнения перед наркозом и в послеоперационном периоде больному вводят противорвотные препараты (метоклопрамид, ондансетрон).

Осложнения со стороны органов дыхания. Не частым, но весьма опасным осложнением наркоза является ларинго- и бронхоспазм. Эти расстройства легче возникают у предрасположенных лиц (бронхиальная астма и др.) и имеют в основном рефлекторную природу. Для предупреждения данных осложнений перед наркозом вводят вещества, блокирующие парасимпатическую иннервацию (атропин и др.). Ингаляционные общие анестетики, которые значительно усиливают секрецию бронхиальных желез (эфир этиловый), нередко вызывают ателектазы. В результате закупорки слизи бронхиол дренаж участка легкого прекращается, а воздух ниже места закупорки всасывается в кровь. Эта часть легкого спадается. На почве ателектаза в посленаркозном периоде возможно развитие пневмонии. Преднаркозное применение атропина, активное дыхание и лечебная гимнастика в ближайшем послеоперационном периоде обычно предупреждают эти осложнения.

С раздражающим действием ингаляционных общих анестетиков (эфир, изофлуран, десфлуран) связаны более или менее выраженные изменения слизистой оболочки дыхательных путей. На этой почве в посленаркозном периоде могут развиваться ларингиты, фарингиты и воспалительные явления в бронхах.

В начальном периоде наркотизации эфир нередко вызывает рефлекторную остановку дыхания. Она не представляет большой опасности, так как по мере накопления CO_2 в крови функция дыхательного центра восстанавливается.

В отличие от эфирного наркоза, остановка дыхания при введении барбитуратов всегда является следствием передозировки. Она связана с прямым угнетающим действием препаратов на дыхательный центр. В силу малой наркотической широты барбитуратов дозы, вызывающие глубокий наркоз, относительно близки к дозам, парализующим активное дыхание. Остановка дыхания может возникнуть вследствие чрезмерно быстрого введения относительно малой дозы общего анестетика, и наоборот, она будет отсутствовать при медленной инъекции большей дозы. Это необходимо учитывать при практическом использовании барбитуратов. Другие неингаляционные общие анестетики (пропофол, натрия оксибутират) менее опасны в этом отношении, хотя при передозировке и они угнетают дыхательный центр. Лечение состоит в прекращении инъекции препарата, немедленной интубации и проведении искусственного дыхания.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Одним из наиболее грозных осложнений наркоза является остановка сердца. Это осложнение возникает чаще всего в периоде введения в наркоз и имеет рефлекторную природу, а при использовании барбитуратов может быть также следствием прямого токсического влияния на миокард. Предрасполагающими моментами могут служить: ваготонические свойства общих анестетиков (галотан, тиопентал), гипоксия, гиперкапния и, наконец, манипуляции анестезиолога (введение трубки в трахею). Преднаркозное применение атропина в какой-то степени уменьшает вероятность этого осложнения. В ряде случаев остановке сердца предшествует фибрилляция, связанная со значительным повышением уровня адреналина в крови и сенсibilизацией миокарда к нему определенными общими анестетиками (галотан). При возникновении остановки сердца решающими мерами являются массаж его с искусственным дыханием, внутрисердечное введение эпинефрина и электрическая дефибрилляция.

Гипотензия обычно имеет место при углублении галотанового, изофлуранового или десфлуранового наркоза. В связи с хорошей управляемостью наркозом уменьшение концентрации вещества во вдыхаемой смеси позволяет относительно легко справиться с этим осложнением. Большую трудность для терапии составляет гипотензия, вызванная неингаляционными препаратами. Для коррекции АД здесь приходится прибегать к введению сосудосуживающих веществ (фенилэфрин).

При применении общих анестетиков существует опасность развития реакций индивидуальной непереносимости препаратов, вплоть до анафилактического шока. В основе этих реакций нередко лежит действие растворителя. Поэтому перед наркозом следует вводить антигистаминные средства (дифенгидрамин, хлоропирамин) и иметь наготове препараты, позволяющие вести борьбу с анафилактическим шоком (эпинефрин, преднизолон).

Снотворные средства

Снотворными средствами называются лекарственные вещества, которые при определенных условиях способствуют наступлению сна.

Согласно статистическим данным, в наше время с высоким ритмом жизни и большими эмоциональными нагрузками нарушения сна — болезнь миллионов людей. Отсутствие сна в течение 5—7 дней может привести к галлюцинациям, психозу и другим, в том числе соматическим, нарушениям, включая язву желудка, инфаркт и т. п. В патогенезе этих нарушений немалую роль играет расстройство биологического ритма («биологические часы»), сложившегося в процессе длительной эволюции. Механизм сна очень сложен. В изучение его большой вклад внес И. П. Павлов.

В настоящее время установлено, что сон не является однородным состоянием и в нем выделяются две фазы, несколько раз сменяющие друг друга.

1. «Медленный», или «синхронизированный», сон (МС). Характеризуется синхронной работой нейронов коры, наличием медленной, правильной высоковольтной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), снижением обменных процессов, секреции эндокринных желез, температуры тела, АД и преобладанием тонуса блуждающего нерва при одновременном повышении мышечного тонуса, произвольными движениями тела. Эта фаза периодически повторяется на протяжении сна и занимает в целом примерно 75 % общего времени.

2. «Быстрый», или «десинхронизированный», сон. Он характеризуется быстрой, неправильной, низковольтной активностью на ЭЭГ (свойственной состоянию бодрствования), движениями глазных яблок, наличием сновидений, повышением тонуса симпатической иннервации, обмена веществ, секреции катехоламинов и кортикостероидов, активацией сосудистого тонуса и работы сердца, резким снижением мышечного тонуса, отсутствием движений (симптомы парадоксальные по сравнению с другими, вследствие чего эту фазу еще называют «парадоксальной»). Эта фаза сна также периодически повторяется и занимает примерно 25 % общего времени.

Различают *три основные формы нарушения сна*.

1. В первом случае (чаще у молодых лиц с явлениями неврастения или переутомления) нарушен процесс засыпания. Больному требуется несколько часов, чтобы заснуть. После этого наступает глубокий и достаточно длительный сон. Этот тип нарушений сна связан с ослаблением функций восходящей тормозной системы ствола мозга и относительным преобладанием активирующей системы. В соответствии с патогенезом здесь предпочтение отдают снотворным короткой или средней продолжительности действия.

2. При другой форме бессонницы нарушен как процесс засыпания, так и сон в целом. Сон в этом случае поверхностный, беспокойный, с частыми пробуждениями. Здесь имеет место изменение соотношений «медленного» и «быстрого» сна в пользу последнего. Больной отмечает, что «он всю ночь проворочался в постели», что сон «не принес освежения». Очевидно, в этом случае помощь могут оказать снотворные длительного действия, прицельно угнетающие фазу «быстрого» сна.

3. И, наконец, третья форма бессонницы (чаще встречается у пожилых больных со склерозом сосудов мозга) характеризуется затрудненным засыпанием и кратковременностью сна. При этом больной просыпается через 2–5 ч и больше заснуть не может («сон стариков»). Таким больным показаны снотворные короткого действия в момент пробуждения ночью (что имеет определенный риск) либо снотворные длительного действия — перед сном.

К снотворным средствам предъявляются вполне *определенные требования*:

- 1) быстрота и надежность действия;
- 2) отсутствие неприятного вкуса, запаха и раздражающего влияния на ЖКТ;
- 3) достаточно быстрая инактивация и выведение из организма, отсутствие кумулятивных свойств и последствия;
- 4) снотворные не должны оказывать отрицательного влияния на различные органы и системы, а также вызывать привыкание и зависимость;
- 5) отсутствие тератогенного действия, поскольку снотворные нередко назначаются беременным женщинам.

Для действия снотворных средств, как и для наступления естественного сна, необходимы определенные условия. Снотворные должны приниматься в привычное для больного время отдыха. Кроме того, необходимо, чтобы больной находился в спокойном состоянии. Если бессонница связана с болевым синдромом, то следует, наряду со снотворными средствами, обязательно назначать болеутоляющие. В противном случае снотворный эффект не наступит.

Применяемые *снотворные средства по химическому строению подразделяются на следующие группы*:

- производные бензодиазепина и бензодиазепиноподобные средства;

- производные барбитуровой кислоты;
- препараты других химических групп (табл. 39).

Таблица 39

Классификация снотворных средств

Производные бензодиазепина и бензодиазепиноподобные средства	Производные барбитуровой кислоты	Препараты других групп
Нитразепам Оксазепам (нозепам) Мидазолам (дормикум) Залеплон (анданте) Золпидем (ивадал) Зопиклон (имован)	Фенобарбитал Циклобарбитал + + диазепам (реладорм)	Доксиламин (донормил, реслип) Мелатонин (мелаксен, циркадин) Бромкамфора

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Препараты этой большой и популярной сейчас группы характеризуются в первую очередь противотревожным (анксиолитическим) действием и в этом качестве будут подробно рассмотрены в соответствующей главе. Кроме того, многим из них присущи выраженное снотворное, противосудорожное действие, а при внутривенном введении больших доз — свойства, близкие к общим анестетикам. Противотревожный эффект их как дополнение к снотворному действию оказывается весьма полезным, так как бессонница очень часто возникает на невротическом фоне (психоэмоциональное напряжение, тревога, конфликтные ситуации, умственное переутомление и т. п.). Вторым аргументом в пользу снотворных этой группы является меньшее по сравнению с барбитуратами влияние на структуру сна. Однако ранее существовавшее мнение о полном отсутствии такого влияния, как и синдрома «отдачи», сейчас оставлено.

Из производных бензодиазепина в качестве снотворных средств применяются препараты, имеющие наиболее короткий период $T_{1/2}$. По продолжительности собственно снотворного эффекта бензодиазепины подразделяются на препараты длительного действия (~8 ч) — *нитразепам* и короткого действия (~4 ч) — *оксазепам*, *мидазолам*. Оптимальным был бы $T_{1/2}$ (включая $T_{1/2}$ активных метаболитов) до 8 ч, в этом случае на следующий день можно практически избежать нежелательных остаточных явлений сонливости, вялости и других, однако таких препаратов мало. $T_{1/2}$ нитразепама (и его активных метаболитов) составляет 16–48 ч, оксазепама — 5–11 ч (активных метаболитов не образует), наиболее короткий $T_{1/2}$ (1,5–5 ч) у мидазолама. У других производных бензодиазепина — диазепама, хлордиазепоксида, феназепама, — которые также могут иногда назначаться при нарушениях сна, $T_{1/2}$ вместе с активными метаболитами достигает 48–100, 30–95 и 10–18 ч соответственно.

Механизм снотворного действия (и других эффектов) бензодиазепинов связан с усилением тормозного влияния ГАМК в ЦНС. ГАМК — основной тормозной медиатор, выполняющий эту функцию во всех отделах мозга, включая гипоталамус, гиппокамп, кору головного мозга, спинной мозг и т. д. По данным нейрохимиков, от 30 до 50 % нейронов мозга являются тормозными ГАМКергическими. Выделяют два типа ГАМК-рецепторов — ГАМК_A и ГАМК_B. Структура ГАМК_A-рецептора, с которым взаимодействует ГАМК, во многом похожа на структуру N-холинорецептора (см. рис. 10, Б), но в центре ГАМК_A-рецептора находится хлорный канал. Производные бензодиазепина, взаимодействуя со *специфическим*

бензодиазепиновым рецептором, входящим в состав одной из субъединиц ГАМК_A-рецептора, повышают чувствительность последнего к своему медиатору. При этом под влиянием ГАМК происходит более частое открытие хлорного канала, усиленный вход в клетку ионов хлора вызывает гиперполяризацию мембраны и снижение активности нейронов во многих отделах мозга. Предполагают, что тормозной медиатор ГАМК, а также серотонин и пептид «дельта-сна» отвечают за возникновение и поддержание «медленного» сна.

Производные бензодиазепа укорачивают период засыпания, уменьшают число ночных пробуждений, увеличивают общую продолжительность сна, при этом «медленный» сон характеризуется преобладанием его неглубокой 2-й стадии; «быстрый» сон под влиянием *нитразепама* укорачивается, под действием *оксазепама* и *мидазолама* изменяется незначительно. Эффект наступает через 20–30 мин. Продолжительность снотворного действия у нитразепама в среднем 6–8 ч, у мидазолама и оксазепама — около 4 ч. Производные бензодиазепа могут быть рекомендованы при затруднении засыпания (особенно связанном с повышенной тревожностью) — *оксазепам* и *мидазолам*, а также при нарушении сна в целом; при коротком сне у пожилых людей — *нитразепам*.

После пробуждения от препаратов длительного и в меньшей степени короткого действия остается типичный *синдром последействия*: вялость, мышечная слабость, головокружение, нарушение координации, затруднение концентрации внимания, снижение настроения, нарушение памяти, сонливость и пр. По этой причине нитразепам и тем более диазепам, феназепам и другие бензодиазепины длительного действия не следует назначать в качестве снотворных средств водителям транспорта, строителям, работающим на высоте, а также операторам, у которых работа требует внимания и точности психомоторных реакций, и людям сходных профессий.

При длительном применении (более 1 мес.) бензодиазепинов к ним постепенно развивается привыкание, что требует увеличения дозы. Имеется опасность развития лекарственной зависимости и *синдрома «отдачи»*. Синдром «отдачи» как результат нарушения структуры сна (сокращение продолжительности «быстрого» сна) чаще развивается на 2–3-й неделе после прекращения приема бензодиазепинового снотворного и проявляется бессонницей, беспокойством, потерей аппетита, тремором, расстройством восприятия и т. д. (мидазолам может вызывать синдром «отдачи» через несколько часов).

Следует иметь в виду, что бензодиазепины значительно потенцируют депрессивный эффект алкоголя. Прием их на фоне алкогольного опьянения может привести к глубокому угнетению ЦНС и к дыхательной недостаточности.

БЕНЗОДИАЗЕПИНОПОДОБНЫЕ СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Залеплон, *золпидем*, *зопиклон* имеют другую химическую структуру, но также взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами и повышают чувствительность ГАМК_A-рецепторов к медиатору. Препараты отличаются более избирательным действием на бензодиазепиновые рецепторы подтипа 1 (омега-1) в области лимбической системы (гипногенных структур мозга). Обладают снотворным действием и слабо выраженными седативным, противотревожным, миорелаксирующим эффектами. Улучшают качество сна: ускоряют засыпание, нормализуют «медленный» сон (восстанавливают его наиболее глубокую 4-ю стадию), не укорачивают «быстрый» сон. Снотворный эффект наступает обычно через 30 мин после приема препарата.

Залеплон (анданте) — препарат короткого действия (2–4 ч), $T_{1/2}$ около 1 ч, применяется при затруднении засыпания.

Золпидем (ивадал) имеет среднюю продолжительность действия (6 ч), $T_{1/2}$ 1,4–4,5 ч, применяется при различных нарушениях сна, в том числе хронических.

Зопиклон (имован) взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами подтипов 1 и 2 (омега-1 и омега-2), обладает более выраженным седативным, противотревожным, миорелаксирующим действием, $T_{1/2}$ 5,5–6 ч, длительность снотворного действия около 8 ч. Применяется при различных тяжелых нарушениях сна (затрудненном засыпании, частых ночных и ранних утренних пробуждениях).

Бензодиазепиноподобные снотворные средства не обладают способностью к кумуляции, практически не вызывают последствий. Побочные эффекты возникают редко (слабость, головная боль, нарушение памяти, сонливость, психические расстройства и др.). Однако их не рекомендуется применять непрерывно длительно (не более 4 нед., залеплон — 7–10 дней), возможно развитие привыкания, лекарственной зависимости, синдрома «отдачи» (отменять препараты следует постепенно). Возможны индивидуальные реакции непереносимости.

ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Ранее эта группа снотворных средств была очень многочисленной. С появлением более безопасных производных бензодиазепаина и других снотворных препаратов основная часть производных барбитуровой кислоты была исключена из медицинской практики. В настоящее время в качестве снотворных средств применяются лишь два препарата:

1) барбитурат средней продолжительности действия, эффект которого длится около 6 ч, — *циклобарбитал* — в составе комбинированного препарата *реладорма* (содержит циклобарбитала 100 мг и диазепама 10 мг);

2) барбитурат длительного действия (8 ч) — *фенобарбитал*.

Основными недостатками этой группы снотворных средств, ограничивающими их применение, являются следующие:

— малая терапевтическая широта (доза, в 5–10 раз превышающая снотворную, вызывает глубокий наркоз с опасным угнетением дыхания);

— негативное влияние на структуру сна с тяжелым синдромом «отдачи» после прекращения приема;

— быстрое развитие лекарственной зависимости;

— барбитураты (особенно фенобарбитал) являются мощными индукторами ферментативных систем печени, поэтому при повторном применении снотворное действие их падает; ускоряется также метаболизм ряда других лекарственных веществ при комбинированной терапии.

Механизм снотворного действия барбитуратов сложен. По-видимому, они имеют много точек приложения в ЦНС. Показано, что барбитураты усиливают тормозное влияние ГАМК в ЦНС за счет взаимодействия со специфическим барбитуратным рецептором, входящим в состав ГАМК_A-рецептора. Кроме того, блокируют действие активирующих аминокислотных медиаторов (глутамата, аспартата). Снотворный эффект связывают с угнетающим влиянием барбитуратов на восходящую активирующую систему ствола мозга. Поток тонизирующих импульсов в кору ослабевает, функциональная активность ее снижается, и при отсутствии сильных внешних раздражителей возникает состояние сна.

Барбитураты укорачивают период засыпания, уменьшают число ночных пробуждений, увеличивают общую продолжительность сна и долю «медленного» сна в его структуре, при этом (как это ни парадоксально) укорачивают наиболее глу-

бокую стадию «медленного» сна; *избирательно подавляют фазу «быстрого» сна* и все связанные с ней физиологические проявления. Именно поэтому барбитураты целесообразно применять при нарушении сна в целом, где явно преобладает фаза «быстрого» сна.

Следствием нарушения структуры сна является характерный синдром «отдачи», возникающий сразу после отмены препарата. В той или иной мере он свойствен любому снотворному, но наиболее выражен при применении барбитуратов в течение 5–7 дней подряд. Отмена препарата сопровождается:

- отягчением проявлений бессонницы по сравнению с долечebным периодом;
- резким увеличением доли ранее подавленного барбитуратами «быстрого» сна — с 4–5 эпизодов в норме до 10–15 и даже до 20–30 (длительный прием) эпизодов за ночь;
- медленным восстановлением обычной физиологической структуры сна;
- повышением частоты и длительности эпизодов пробуждения среди ночи, преобладанием поверхностного сна, что в сочетании с обрывками сновидений часто создает у больного впечатление, что он не спал вообще;
- раздражительностью, тревожностью, угнетенным настроением, утомляемостью, снижением работоспособности, что можно трактовать как следствие дефицита «медленного» сна, особенно глубоких его стадий.

Снотворный эффект барбитуратов наступает обычно через 30–40 мин (после приема фенobarбитала — через 60–90 мин). Продолжительность снотворного действия во многом определяется скоростью инактивации препаратов в печени и выведения их почками и зависит от функционального состояния этих органов. В среднем $T_{1/2}$ для фенobarбитала составляет 85 ч, циклобарбитала — 12–24 ч. После пробуждения все барбитураты оставляют длительное и более выраженное, чем у бензодиазепинов, последствие: вялость, сонливость, нарушение работоспособности и т. д.

В дозах порядка $1/2 - 1/3$ снотворной барбитураты оказывают лишь успокаивающее (седативное) действие. Для получения последнего выгоднее применять препарат длительного действия — фенobarбитал (входит в состав *корвалола* и аналогичных комбинированных препаратов).

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА ДРУГИХ ГРУПП

Доксиламин (донормил) — снотворное средство средней длительности действия (6 ч), $T_{1/2}$ 11–12 ч. Обладает выраженным седативным и снотворным эффектом за счет центрального H_1 -антигистаминного и М-холиноблокирующего действия. Сокращает время засыпания, увеличивает продолжительность и улучшает качество сна, при этом не нарушает структуру сна, вызывает последствие (сонливость, слабость в течение следующего дня). Побочные эффекты препарата и противопоказания к применению связаны с периферическим М-холиноблокирующим действием (сухость во рту, нарушение зрения, задержка мочеиспускания, запор и т. д.).

Мелатонин (мелаксен, циркадин, меларена) — синтетический аналог гормона эпифиза мелатонина, производное серотонина. Мелатонин вырабатывается эпифизом в темное время суток. Считается, что он обеспечивает синхронизацию биологических (циркадных) ритмов (цикла сон-бодрствование, фаз сна, температуры тела, колебаний обменных процессов, иммунных реакций и др.). Мелатонин усиливает синтез ГАМК и серотонина в структурах мозга, способствует наступлению сна, улучшает качество сна, уменьшает количество ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения. Применяется при нарушении

цикла сон-бодрствование в случае быстрой перемены часового пояса (например, при перелете на дальнее расстояние).

Образование эндогенного мелатонина с возрастом снижается, поэтому препарат мелатонин (мелаксен) может применяться для лечения бессонницы у пациентов старше 55 лет. Назначается внутрь в таблетках по 2 или 3 мг 1 раз в сутки перед сном. Имеет короткий период полувыведения ($T_{1/2}$ 3,5–4 ч). Не вызывает последствий, привыкания и лекарственной зависимости. Побочные эффекты возникают редко (головная боль, утренняя сонливость, тошнота, отеки в первую неделю приема), возможны аллергические реакции. Противопоказан при беременности. Мелатонин, кроме снотворного, проявляет адаптогенное, иммуномодулирующее и выраженное антиоксидантное действие.

Из других снотворных средств при нетяжелой эпизодической бессоннице иногда используют *бромкамфору* (*камфору бромистую*). Однако препарат обладает скорее седативным и очень слабым и ненадежным снотворным действием, улучшает сердечную деятельность. При затруднении засыпания можно использовать и другие седативные средства: настойку валерианы, пустырника, экстракт пассифлоры жидкий, комбинированные препараты ново-пассит, корвалол и др.

Осложнения и токсические эффекты снотворных средств:

1. *Последствие* — вялость, сонливость, нарушение работоспособности и другие проявления возникают при применении снотворных средств средней продолжительности и длительного действия, имеющих большой (более 8 ч) период полувыведения ($T_{1/2}$). При непрерывном повторном приеме таких препаратов симптомы последствия могут усиливаться. Не вызывают этого явления препараты быстро метаболизирующиеся, не образующие активных метаболитов и быстро выводящиеся из организма (залеплон, золпидем, мелатонин, мидазолам).

2. *Синдром «отдаги»* — продолжительное (до нескольких недель) нарушение сна, ухудшение общего состояния больного. Возникает после прекращения приема снотворных средств. Этот синдром может возникать уже после непродолжительного (несколько дней) приема барбитуратов, реже — производных бензодиазепина (см. выше).

3. *Привыкание*. При непрерывном длительном применении снотворных средств одной химической группы их терапевтический эффект постепенно ослабевает и для получения необходимого действия дозу препарата приходится увеличивать. Развитие устойчивости отчасти связывают с усилением продукции ферментов, которые участвуют в инаktivации этих снотворных. Скорость обезвреживания последних может резко возрастать. Особенно быстро привыкание возникает к производным барбитуровой кислоты. Если такому больному необходимо назначать снотворные средства, то следует обратиться к препаратам других групп (бензодиазепинам, золпидему). С целью предупреждения этого осложнения в терапии снотворными средствами необходимо делать перерывы и не применять подобных средств без достаточных оснований.

4. *Лекарственная зависимость*. При длительном употреблении снотворных (для барбитуратов примерно через 2 нед. после начала систематического приема) возможно развитие лекарственной зависимости (психической и физической), что вызывает необходимость в определенном ограничении их отпуска из аптек. Чаще зависимость вызывают препараты короткого (мидазолам) и средней продолжительности (циклобарбитал) действия. Вероятность этого осложнения возрастает с увеличением дозировки препарата. В случаях далеко зашедшей зависимости

(наркомании) лишение снотворного может вызывать тяжелые судороги и психические нарушения (бред, галлюцинации). Лечение зависимости от снотворных производится психиатрами.

5. *Аллергические реакции.* У 3–5 % больных, систематически принимающих снотворные средства, развиваются осложнения аллергической природы (кожные высыпания, лихорадка, желтуха и др.). Более характерны они для фенобарбитала.

6. *Острое отравление снотворными.* Картина интоксикации различными препаратами этой группы довольно сходна. Ведущими симптомами ее являются коматозное состояние с резким угнетением дыхания и нарастающими признаками кислородного голодания. Все виды рефлекторной активности подавлены. Зрачки вначале узкие и реагируют на свет; в последующем наступает их паралитическое расширение. АД понижено. В результате нарушения дыхания и кровообращения развивается ацидоз и резко страдает функция почек. Застойные явления в легких могут вызывать ателектазы, пневмонию и отек. Смерть наступает в результате паралича дыхательного центра, но чаще является следствием острого расстройства кровообращения. **Отравление снотворными требует неотложной помощи.** Выведение барбитуратов при интоксикации в значительной степени определяется функцией почек. Но даже при сохраненной функции почек скорость элиминации не превосходит 50–60 мг/сут для барбитуратов средней продолжительности действия и 150–180 мг/сут — для барбитуратов длительного действия. Выведение ускоряется при назначении щелочей (раствора натрия гидрокарбоната внутривенно капельно).

При отравлении снотворными — производными бензодиазепина и бензодиазепиноподобными средствами — в качестве антидота используют антагонист бензодиазепиновых рецепторов *флумазенил (анексат)*, вводят внутривенно медленно.

Этанол

Этанол (спирт этиловый, винный спирт, алкоголь) известен человечеству на протяжении тысячелетий. С незапамятных времен его пытались использовать как обезболивающее средство при хирургических операциях, а позднее — как антимикробное. И сегодня в медицинской практике этанол довольно широко используется. Большой вклад в изучение действия этанола на организм внесли представители отечественной физиологии И. М. Сеченов и И. П. Павлов.

При местном применении этанол вызывает дегидратацию и денатурацию белков цитоплазмы клеток, в том числе микробных (бактерицидное действие).

Антисептические свойства этанола используются для обеззараживания кожи при подготовке операционного поля, обработки рук хирурга и стерилизации инструментария. При обработке кожи наибольшей противомикробной активностью обладает 70 % этанол. Более высокие концентрации оказывают меньший эффект, так как быстрая денатурация белка препятствует проникновению спирта в глубокие слои кожи. Для стерилизации инструментария применяют 90–96 % этанол.

Этанол обладает раздражающими свойствами, вследствие чего может назначаться для *растираний и компрессов* (40 %). Широко используется этанол в химико-фармацевтической промышленности в качестве *консерванта и растворителя* для лекарственных веществ, *извлекающей жидкости* при приготовлении настоев, экстрактов.

При приеме внутрь этанол оказывает *раздражающее действие на слизистые оболочки полости рта и желудка, усиливая секрецию их желез*. Изменения секре-

торной деятельности желудка и переваривающая активность желудочного сока зависят от концентрации принятого алкоголя. Установлено, что малые концентрации этанола (ниже 10 %), усиливая секрецию желудочных желез, существенно не влияют на переваривающую активность сока. Поэтому для повышения аппетита и стимуляции сокоотделения (в большой мере активируется секреция HCl) можно применять лишь очень слабые растворы алкоголя. С этой целью рекомендуются сухие вина, пиво и кумыс. В то же время крепкие растворы этанола (от 20 % и выше) подавляют продукцию пепсина и значительно снижают переваривающую силу желудочного сока. По этой причине и вследствие раздражающего действия на слизистые оболочки у лиц, постоянно употребляющих алкоголь, обнаруживается хронический гастрит.

Всасывание алкоголя осуществляется в желудке и тонком кишечнике. Наиболее быстро всасываются 10–20 % растворы этанола, тогда как всасывание более крепких растворов задерживается на 2–6 ч. Кроме того, скорость всасывания зависит от характера и количества пищи, времени ее приема. Иногда крепкие растворы этанола вызывают пилороспазм, что также способствует замедлению всасывания.

После поступления в кровь этанол сравнительно *равномерно распределяется в организме*. Концентрации его в мозге и других тканях несколько ниже, чем в крови. Он хорошо проникает через плацентарный барьер и может оказывать токсическое влияние на плод. Установлено, что дети, родившиеся от матерей, употребляющих алкоголь, отличаются резко замедленным развитием психики.

До 10 % принятого алкоголя *выводится из организма* в неизмененном виде, преимущественно легкими (5–7 %) и почками (1–5 % с мочой). Остальные 90 % принятой дозы полностью *окисляются в организме*. Этот процесс идет с постоянной скоростью, в среднем 100–120 мг/кг/ч у мужчин и 75–90 мг/кг/ч у женщин. Окисление в основном (75 %) осуществляется печенью, которая имеет фермент алкогольдегидрогеназу. Этот процесс успешно протекает лишь в условиях аэробноза. Заболевания печени могут резко задерживать процесс окисления.

В результате первичного окисления образуется ацетальдегид, дальнейшие превращения которого (окисление NAD^+ -зависимой альдегиддегидрогеназой в митохондриях) идут гораздо медленнее, особенно у алкоголиков. С накоплением ацетальдегида связывают многие симптомы интоксикации этанолом и похмелье (головная боль, перебои в работе сердца и т. п.). Пик сердечно-сосудистых нарушений после приема алкоголя (в зависимости от количества выпитого) приходится на 6–36 ч. С ацетальдегидом связывают и психические нарушения при алкоголизме, белой горячке.

Этанол обладает высокой *энергетической эффективностью*: 1,0 спирта при сгорании дает 7 ккал (для сравнения — 1,0 белка и 1,0 углеводов — 5,1; 1,0 жиров — 9,3). Таким образом, при приеме 100,0 этанола освобождается 700 ккал, т. е. примерно одна треть основного обмена. Это свойство алкоголя иногда используется в клинике у лихорадящих больных, когда идет усиленный распад собственных белков. Скорость последнего при этом замедляется. Кроме того, этанол может назначаться как энергетическое средство истощенным больным, требующим парентерального питания (после операции на ЖКТ, при упорной рвоте, бессознательном состоянии и т. д.). В этом случае небольшие количества этанола 50,0–70,0 добавляются в растворы для внутривенных капельных вливаний. Однако этанол не может заменить собой ни белки, ни углеводы пищи, так как не является пластическим материалом для организма.

После приема алкоголя значительно *возрастает теплопродукция с одновременным повышением теплоотдачи*. В связи с расширением кожных сосудов создается ощущение тепла. Тем не менее алкоголь не может быть рекомендован для борьбы с переохлаждением при выходе на холод, так как вследствие усиления потоотделения и радиации тепла потеря последнего организмом резко увеличивается, кроме того, у человека снижается психический контроль за степенью переохлаждения.

При резорбтивном действии этанол, подобно общим анестетикам, оказывает в целом *угнетающее влияние на ЦНС*. В действии этанола можно различить четыре стадии (те же, что и в действии эфира этилового):

- 1) аналгезия;
- 2) возбуждение;
- 3) наркоз;
- 4) паралич.

Алкогольное опьянение чаще проявляется в виде состояния возбуждения. Оно не является результатом усиления возбудительного процесса и возникает вследствие ослабления внутреннего торможения, что приводит к нарушению дифференцировок, утрате критического отношения к своим поступкам и поступкам окружающих. «Мы пробовали самые малые дозы алкоголя и ни разу не получали возбуждающего действия. Это надо понимать так, что с самого начала действие алкоголя есть действие парализующее, а не возбуждающее» (И. П. Павлов).

Большие дозы этанола оказывают уже прямое угнетающее влияние на возбудительный процесс в коре. Продолговатый и спинной мозг более устойчивы к парализующему влиянию его. Однако в больших дозах этанол угнетает и эти отделы ЦНС. Наступает мышечное расслабление, потеря сознания, резкое угнетение дыхания и сердечной деятельности. В дальнейшем может наступить паралич дыхательного центра.

Этанол обладает малой наркотической широтой. По этой причине, а также в связи с выраженной и длительной стадией возбуждения он не применяется для общей анестезии. Однако довольно высокие болеутоляющие свойства алкоголя иногда пытаются использовать для снятия приступа стенокардии. Хотя боли при этом и исчезают, ЭКГ не нормализуется, что свидетельствует о сохранении кислородного голодания сердца.

Алкоголь иногда используется как противошоковое средство при тяжелых травматических повреждениях и входит в состав многих противошоковых жидкостей. При шоке имеет значение анальгетическая активность этанола, седативное действие (успокаивает, способствует наступлению сна), стресс-протективное (уменьшает тревогу, страх, снижает остроту восприятия стрессовых ситуаций) и калоригенное действие.

Влияние этанола на сердечно-сосудистую систему. Установлено, что $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ всех сердечно-сосудистых заболеваний связана с употреблением алкоголя. Этанол способствует агрегации тромбоцитов и эритроцитов, из-за чего возникают микротромбозы и нарушения микроциркуляции в тканях (головном мозге, сердце, почках), развиваются микроинсульты, микроинфаркты (впоследствии — кардиосклероз).

Этанол оказывает прямое токсическое действие на миокард, нарушает обменные процессы и сократимость (за счет снижения активности дегидрогеназ, цитохромоксидаз, количества гликогена, АТФ и др.). Вследствие угнетения сосудодвигательного центра и прямого действия ацетальдегида на артериолы кожные

сосуды расширяются (характерно покраснение кожи, потливость) и первоначально АД понижается. В больших дозах этанол и ацетальдегид усиливают выброс катехоламинов, вызывают спазм сосудов (в том числе коронарных), тахикардию, аритмию, повышение АД. Пик сердечно-сосудистых нарушений приходится на 6–36 ч после однократного употребления крепкого алкоголя.

При хроническом алкоголизме развиваются кардиомиопатия, дилатация левого желудочка, явления сердечной недостаточности, повышается риск развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Острое отравление алкоголем. Отравленный этанолом находится в бессознательном состоянии, кожные покровы бледные, дыхание редкое, пульс частый, температура тела понижена. Тяжесть отравления зависит от принятой дозы этанола и его концентрации в крови. Определение последней нередко имеет важное судебно-медицинское и прогностическое значение.

Концентрация алкоголя в крови (‰)

Содержание в норме	0,018
Легкое опьянение	0,05–0,1
Средняя степень опьянения	1,0–2,0
Тяжелая степень опьянения	2,5–3,0

Смертельный исход:

— бывает	3,0
— как правило	6,0

В связи с тем, что алкоголь частично выводится легкими, его можно определять в выдыхаемом воздухе (проба Раппопорта). Проба может иметь лишь ориентировочное значение, так как не является специфической. Поэтому для точной экспертизы необходимо определение концентрации алкоголя в крови.

Лечение острых отравлений этанолом проводится по тем же принципам, что и отравлений угнетающими ЦНС веществами вообще.

Хроническое отравление алкоголем (алкогольная наркомания). Кардинальным признаком алкоголизма является болезненная потребность в опохмелении. Клинически у алкоголика развиваются явления неустойчивого настроения, раздражительность, расстройство сна, пищеварения. Контроль над своими поступками теряется. Пропадают чувства долга и стыда. Постепенно снижаются память, внимание, умственная и физическая работоспособность. В дальнейшем у больного возникают алкогольные психозы, нарушения со стороны периферической нервной системы (невриты, полиневриты и др.). Алкоголизм сопровождается тяжелыми заболеваниями внутренних органов: ожирение сердца, хронический гастрит, циррозы печени. Последние встречаются у алкоголиков в 8 раз чаще, чем у лиц, не употребляющих алкоголь. Нарушение питания вызывает явления полигиповитаминоза.

Лечение алкоголиков производится в специальных учреждениях. Наряду с лекарственной терапией (глюкоза, витамины, инсулин, стимуляторы ЦНС, снотворные и др.), широко применяют психотерапию и гипноз. Для лечения алкоголиков с успехом используются *дисульфирам (тетурам)*, *эспераль* (препарат дисульфирама пролонгированного действия) и *цианамид*. Эти препараты задерживают окис-

ление алкоголя в организме на уровне ацетальдегида (ингибируют фермент альдегиддегидрогеназу) и увеличивают содержание в крови этого метаболита. Накопление ацетальдегида сопровождается неприятными субъективными ощущениями (боли в области сердца, чувство страха, тошнота, нехватка воздуха и др.), а также гипотонией, покраснением лица, рвотой. При последующих приемах алкоголя на фоне применения дисульфирама или цианамида постепенно вырабатывается отвращение к этанолу и напиткам, содержащим его. Лечение этими препаратами проводится только в стационаре.

Противосудорожные средства

В эту группу входят вещества, угнетающие функцию двигательных центров и применяемые для легения судорожных состояний различного происхождения, эпилепсии, спастичности, паркинсонизма.

Причины и характер нарушений двигательных функций могут быть различными. Среди них выделяют следующие:

1. Судороги при интоксикации некоторыми лекарственными веществами и ядами. В этих случаях причиной судорог является активация моторных зон коры больших полушарий и спинальных рефлексов.

2. Судорожные приступы при эпилепсии — заболевании, которое связано с периодическим возникновением в мозге очага разрядов на почве травм, сосудистых и инфекционных повреждений и т. п.

3. Резкое повышение тонуса скелетных мышц (спастичность), связанное, как правило, с выпадением нисходящих тормозных влияний и усилением сегментарных рефлексов.

4. Паркинсонизм — симптомокомплекс, характеризующийся ригидностью скелетной мускулатуры, скованностью движений и постоянным непроизвольным дрожанием (тремор). Это состояние может возникать на почве склероза сосудов мозга, перенесенного энцефалита или быть следствием применения некоторых антипсихотических лекарственных средств (трифлуоперазин, хлорпромазин, галоперидол и др.).

Классификация противосудорожных средств. В соответствии с рассмотренными выше типовыми нарушениями двигательной активности противосудорожные средства могут быть разделены на следующие группы:

- 1) средства, применяемые для симптоматической терапии судорог;
- 2) противосудорожные средства (ПЭС);
- 3) средства лечения спастичности;
- 4) противопаркинсонические средства.

Средства симптоматической терапии судорог

Причинами возникновения судорожного приступа могут быть интоксикации как лекарственными веществами (стрихнин, кофеин, прокаин и др.), так и ядами (фосфорорганические вещества и инсектициды). Течение некоторых инфекционных заболеваний (менингит, токсический грипп и др.) также нередко осложняется судорогами. Возникающие судороги могут носить клонический (попеременное сокращение и расслабление больших групп мышц) или тонический характер. В последнем случае имеет место длительное и одновременное сокращение как сгибателей, так и разгибателей.

Симптоматическое лечение судорог может осуществляться с помощью общих анестетиков и некоторых снотворных средств. В основе противосудорожного действия лежит их способность угнетать моторные зоны коры головного мозга и подавлять рефлекторную активность ЦНС.

Чаще всего для этой цели используются производные бензодиазепина — *диазепам* (сибазон, реланиум), барбитураты — *тиопентал натрия*, препараты из других групп (в основном для поддержания противосудорожного эффекта) — *магния сульфат* (табл. 40). В момент судорожной реакции внутривенное введение растворов обычно затруднено или невозможно. В этом случае используют внутримышечный или ректальный пути. Изредка при судорогах применяют хлоралгидрат, его вводят только ректально вместе с обволакивающими веществами (слизью из крахмала). Если судороги продолжаются, прибегают к ингаляционному наркозу динитрогена оксидом (азота закись).

Таблица 40

Препараты, применяемые для купирования судорог

Препарат	Путь введения	Концентрация раствора, %	Количество, мл
Диазепам (сибазон, реланиум)	Внутривенно	0,5*	2—4 (еще 2 через 10—15 мин)
	Внутримышечно	0,5	2—6
Тиопентал натрия	Внутривенно	1	10 (не более 1 г/сут)
	Внутримышечно	10	1 мл/10 кг массы больного
Магния сульфат	Ректально	5	10—20
	Внутривенно	25	5—10 (очень медленно)
	Внутримышечно	25	5—15
Динитрогена оксид + + кислород (2 : 1)	Ингаляционный наркоз через маску		

* Развести в 20—40 мл 40 % глюкозы, вводить медленно (за 1—1,5 мин).

Крайней мерой, сопряженной с необходимостью интубации трахеи и перевода больного на ИВЛ, является применение комбинированного наркоза и миорелаксантов (пипекурония и др.). К последним прибегают в тех случаях, когда справиться с тяжелым судорожным синдромом другими средствами не удастся.

Противоэпилептические средства

Эпилепсия относится к числу весьма распространенных хронических заболеваний: согласно статистике, ею страдает примерно 1 % населения, и эта цифра имеет тенденцию роста. Диагностику, выбор средств лечения, их комбинаций, оптимальных для данного больного доз и режимов приема определяет специалист-невропатолог в условиях стационара. За этим следует многолетнее непрерывное амбулаторное лечение под наблюдением специалистов профильного диспансера, участкового врача или фельдшера с периодической (по мере необходимости) госпитализацией больного. Поэтому каждый медик должен быть осведомлен о проявлениях болезни (они сильно различаются) у его больного, следить за строгим соблюдением режима фармакотерапии, возможными ее осложнениями. Он должен уметь оказать неотложную помощь при повторно следующих друг за другом

судорожных припадках (эпилептический статус), требующих срочного и энергичного прерывания их парентеральным введением описанных выше противосудорожных средств.

Эпилепсия проявляется в разных формах, что отражается на выборе средств лечения. В РФ принята весьма сложная Международная классификация (1989) эпилепсии и эпилептических синдромов, которая является руководством для дифференциальной диагностики болезни невропатологами и психиатрами, специализирующимися в лечении этого страдания.

Для описания фармакологии собственно противоэпилептических средств (ПЭС) (при разных проявлениях болезни дополнительно используются препараты и других фармакологических классов) достаточно выделить несколько основных (групповых) форм болезни:

1. Генерализованные припадки.

а) *Генерализованные тонико-клонические судороги, или «большие» судорожные припадки (grand mal)* в виде приступов судорог с потерей сознания, падением с ушибами и травмами, в том числе головы, последующим выпадением этого периода из памяти, возможным прикусыванием языка. Судороги длятся несколько минут и протекают непрерывно или в виде повторяющихся пароксизмов с короткими интервалами; дыхание останавливается. Затем наступает расслабление мышц, дыхание постепенно восстанавливается, возможно западение языка с нарушением газообмена (необходимо приподнять и повернуть голову на бок, прижать язык). В момент судорожного приступа какие-либо воздействия бесполезны и опасны, так как могут вызвать усиление и удлинение приступа. После приступа еще до восстановления сознания обычно наступает короткий сон. Повторные приступы судорог через несколько часов или более кратких интервалов времени свидетельствуют о возможном развитии смертельно опасного эпилептического статуса, требующего немедленной терапии с помощью противосудорожных препаратов (см. предыдущий раздел), вводимых парентерально; средством выбора сегодня считается диазепам (сибазон, реланиум).

б) *Абсансы, или «малые» припадки (petit mal)*, при которых больной на короткое время (3–15 с) теряет сознание, выключается из окружающего мира, взгляд его неподвижен, наступает атония или подергивание отдельных мышц без судорог, возможно падение и травма. Специалисты различают достаточно много частных вариантов абсансов со своими проявлениями. Несмотря на менее грозную картину приступов по сравнению с предыдущей формой, отклонения психики при абсансах прогрессируют быстрее.

в) Другие формы генерализованных припадков — миоклонические, атонические, клонические приступы и др.

2. **Парциальные (очаговые, фокальные) припадки** происходят обычно на фоне сохраненного сознания и без признаков судорог или миоклонуса. У больного внезапно возникают различные зрительные, слуховые или двигательные, вегетативные нарушения; иногда припадки протекают с нарушением психических функций в виде эмоционально-аффективных расстройств (с немотивированным беспокойством, агрессивностью и пр.), расстройств памяти и мышления, с ощущением уже виденного или слышанного или, наоборот, никогда не виденного и не слышанного, нарушением поведения, включая внешне осмысленные и упорядоченные действия (например, поездки на транспорте), полностью выпадающие в дальнейшем из памяти больного. Клинических вариантов течения парциальных припадков много, и точная диагностика доступна лишь специалисту-невропатологу.

Возникновение болезни связывают с повреждением вещества мозга — группы нейронов и трофически связанных с ней клеток нейроглии. Причинами могут быть черепно-мозговые травмы (чаще всего), инфекционно-воспалительные процессы (менингиты, арахноидиты, энцефалиты), локальные и общие расстройства мозгового кровообращения (инсульты, энцефалопатии разной природы и т. п.), токсические повреждения. Определенную роль играет наследственная предрасположенность к судорожным реакциям, гипоксия плода, травма при родах. В очаге повреждения часть нейронов погибает, но между ними и по периферии остаются жизнеспособные, но функционально и морфологически измененные нейроны — они и образуют эпилептогенный очаг. Локализация последнего (разные отделы коры, гиппокамп, миндалина) и его связи (аксонов, дендритов) с определенными зонами коры больших полушарий — двигательной, зрительной, слуховой, лобными долями, височными и другими — определяет и форму приступов, и их симптоматику.

В патогенезе эпилепсии независимо от локализации эпилептогенного очага сейчас выделяют *три основных фактора*:

1) изменение свойств мембран нейронов очага — нарушение функции энергозависимого натриевого «насоса» и «откачки» ионов натрия и кальция из клетки. В результате повышается возбудимость мембраны и для возникновения распространяющегося потенциала действия нужен лишь минимальный дополнительный вход ионов натрия через потенциалзависимые натриевые каналы. Нейроны эпилептогенного очага взаимно возбуждают друг друга (установлено, что в очаге их должно быть не менее 10) и генерируют серии автоматических разрядов, не требующих дополнительной активации извне по афферентным связям. В таламокортикальной области в возникновении таких разрядов, провоцирующих малые припадки эпилепсии, участвуют низкопороговые кальциевые каналы Т-типа;

2) выпадение или резкое ослабление физиологического тормозного контроля за интенсивностью и длительностью потока импульсов в цепях нейронов внутри эпилептогенного очага и вне его в воспринимающих зонах коры — этот контроль осуществляется с помощью ГАМКергических нейронов через рецепторы к ГАМК в передающей цепи нейронов;

3) освобождение повышенных количеств медиаторов из окончаний аксонов клеток эпилептогенного очага вследствие длительного и повторного их возбуждения; активация воспринимающих нейронов в различных зонах коры (с которыми у них есть функциональные связи и у которых есть соответствующие рецепторы) — к таким медиаторам относят прежде всего возбуждающие аминокислоты — глутамат и аспартат, им может быть также ацетилхолин. В зависимости от того, в каких зонах коры располагаются воспринимающие нейроны (двигательной, зрительной, в лобных долях и др.), формируются конечная картина и симптоматика приступа (припадка).

Такова в упрощенном виде картина нарушений, которые лежат в основе разных форм эпилепсии. Она же удовлетворительно объясняет механизм действия широко применяемых и перспективных ПЭС.

Относительно успешная фармакотерапия эпилепсии (генерализованной судорожной формы) началась в 1912 г. с эмпирического применения *фенобарбитала*, который и сегодня сохранил свое значение. Лишь в 1938 г., с большой задержкой (синтезирован в 1907 г.), в практику лечения был введен *фенитоин (дифенин)*, который в отличие от фенобарбитала лишен снотворного и седативного действия,

считавшегося залогом успеха. Однако весьма активный и осмысленный поиск новых ПЭС, опирающийся на сложившиеся представления о патогенезе эпилепсии, начался лишь в последние 25–30 лет.

Противоэпилептические средства (ПЭС) классифицируют в зависимости от их принадлежности к тому или иному классу химических соединений:

1. Барбитураты и их производные — фенobarбитал, бензобарбитал (бензонал), примидон (гексамидин).
2. Производные гидантоина — фенитоин (дифенин).
3. Производные карбоксамида (иминостильбены) — карбамазепин (тегретол), окскарбазепин (трилептал).
4. Производные сукцинимиды — этосуксимид (суксилеп).
5. Производные бензодиазепа — клоназепам.
6. Производные жирных кислот — вальпроовая кислота (депакин, финлепсин).
7. Препараты других групп — топирамат (топамакс), ламотриджин (ламиктал), габапентин (нейронтин), прегабалин (лирика).

Кроме собственно ПЭС, при лечении эпилепсии как дополнительные применяются препараты других фармакологических классов.

Так, с учетом роли избытка ионов кальция в цитоплазме нейронов эпилептогенного очага в патогенезе припадков дополнительно используют блокаторы кальциевых каналов в мембране (нимодипин). Важное значение сейчас придают также агрессивным свободным радикалам, которые образуются в физиологически измененной ткани эпилептогенного очага, повреждают мембраны клеток, усиливают деструктивные изменения, увеличивают очаг и препятствуют процессу восстановления. Для противодействия этим повреждениям в терапию эпилепсии включают антиоксиданты (токоферол и др.). При нарушениях оттока спинномозговой жидкости из желудочков мозга и повышении внутричерепного давления при арахноидитах — мочегонное средство ацетазоламид (диакарб), специфически снижающее продукцию жидкости (ликвора).

Механизм действия разных ПЭС различается, но в целом он связан с воздействием препаратов на то или иное из описанных выше звеньев патогенеза припадков. По механизму действия ПЭС подразделяются на следующие группы:

1. *Средства, блокирующие потенциалзависимые натриевые каналы.* Эти препараты восстанавливают свойства нейронных мембран в очаге в результате нормализации потенциала покоя, блокады (по типу местных анестетиков тормозят деинактивацию натриевых каналов) входящих токов ионов через натриевые каналы, подавления автоматизма нейронов эпилептогенного очага. Подобным прямым действием обладают: *фенитоин, карбамазепин и окскарбазепин, топирамат, ламотриджин, вальпроовая кислота.*

2. *Средства, блокирующие нейрональные кальциевые каналы Т-типа.* Подавляют эпилептическую активность таламических нейронов, в которых деполяризующий ток ионов кальция через медленные низкопороговые кальциевые каналы Т-типа участвует в генерации и проведении импульсов при малых припадках эпилепсии (абсансах). К таким препаратам относятся *этосуксимид* (препарат выбора для лечения малых припадков), а также отчасти *вальпроовая кислота* и *топирамат.*

3. *Средства, усиливающие тормозные ГАМКергические влияния в ЦНС.* Такой механизм оказался наиболее результативным (по числу базовых ПЭС). Усиление

(восстановление) ослабленного тормозного контроля за интенсивностью и продолжительностью потоков возбуждающих импульсов в цепях нейронов с помощью включения тормозного ГАМКергического контроля достигается несколькими путями:

а) за счет повышения чувствительности ГАМК-рецепторов в нейронных цепях к их медиатору; поскольку ГАМК_A-рецептор представляет собой сложный комплекс и кроме собственно рецептора для ГАМК с хлорным каналом включает несколько участков, являющихся рецепторами для бензодиазепинов и барбитуратов, воздействие на них возможно с помощью препаратов этих двух групп; в результате ГАМК_A-рецептор начинает работать, и через открывшийся канал внутрь нейрона поступают ионы хлора, вызывая гиперполяризацию нейронной мембраны и снижение возбудимости эпилептогенного очага. Таким способом действуют *клоназепам, фенобарбитал, бензобарбитал, примидон, топирамат*;

б) путем торможения биохимических механизмов инактивации ГАМК, в результате чего возрастает концентрация тормозного медиатора в синаптической щели и продолжительность его действия — ингибитором инактивирующего ГАМК фермента (ГАМК-аминотрансферазы) является *вальпроевая кислота*;

в) непрямым агонистическим действием на ГАМК-рецепторы, связанным со способностью усиливать высвобождение ГАМК из пресинаптических окончаний и создавать в тормозных синапсах нужную концентрацию медиатора, надежно и долго активирующего ГАМК-рецепторы с их хлорными каналами. Предполагается, что таким механизмом действия могут обладать *габапентин* и *прегабалин*, которые имеют структурное сходство с ГАМК, однако свойствами медиатора не обладают; вероятно, могут влиять и на метаболизм ГАМК.

4. Средства, угнетающие действие возбуждающих аминокислот на нейроны эпилептогенного очага — в механизме действия ряда ПЭС имеется такой компонент. Это *ламотриджин, барбитураты (фенобарбитал и др.), топирамат*. Считают, что ламотриджин препятствует избыточному выбросу возбуждающих аминокислот (прежде всего глутамата) терминалями активирующих нейронов. Барбитураты и топирамат блокируют глутаматные рецепторы, что в комплексе с другими механизмами действия препаратов приводит к подавлению активности эпилептогенного очага.

ПЭС различаются между собой по эффективности при том или ином виде припадков, а также при каждом из них, по переносимости в терапевтически необходимых дозах. Некоторые из них обладают широким спектром (универсальным) действия. Эффективность препаратов при генерализованных тонико-клонических припадках (наиболее тревожный вариант болезни) хорошо коррелирует с их активностью при парциальных припадках, хотя индивидуальные проявления болезни могут вносить существенные поправки. Имеет значение также раннее или запоздалое начало фармакотерапии, соблюдение режима приема препаратов и т. п. Каждый пропущенный до лечения или не предупрежденный припадок усугубляет патологические изменения в эпилептогенном очаге, затрудняет достижение ремиссии. Деление ПЭС на четыре группы (табл. 41) имеет важное значение для их выбора. Так, фенитоин и фенобарбитал предупреждают судорожные припадки, но могут увеличить частоту абсансов; этосуксимид контролирует абсансы, но может провоцировать генерализованные судорожные приступы. Поэтому большое значение приобретают препараты широкого спектра действия.

Таблица 41

Клиническая классификация противоэpileптических средств

Для лечения «больших» судорожных припадков	Для лечения парциальных припадков	Для лечения «малых» припадков (абсансов)	ПЭС широкого спектра действия
Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, бензобарбитал, примидон, топирамат		Этосуксимид	Вальпроевая кислота, клоназепам, ламотриджин
—	Габапентин, прегабалин		

Мировой опыт лечения эпилепсии вполне согласуется с выделением базовых ПЭС, практически одинаковых во всех странах. В ряду препаратов, применяемых для лечения той или иной формы болезни, существует примерно одинаковая (с минимальными различиями) рубрикация препаратов 1, 2, 3-го выбора. Она позволяет достаточно уверенно выбирать препарат в начале лечения, т. е. после установления первичного диагноза, заменять один препарат на другой, а при необходимости проводить комбинированную терапию (табл. 42).

Таблица 42

Последовательность (ранжирование) выбора ПЭС в зависимости от типа эпилептического припадка (препараты 1, 2, 3-го выбора и т. д.)

Форма эпилепсии	Ранжирование препаратов выбора*
Генерализованные тонико-клонические судорожные припадки (Grand mal)	Фенитоин Фенобарбитал Карбамазепин Вальпроевая кислота Примидон Бензобарбитал Топирамат
Абсансы (типичные и атипичные) (Petit mal)	Этосуксимид Вальпроевая кислота Клоназепам Карбамазепин + этосуксимид
Миоклонические судороги и атонические припадки	Вальпроевая кислота Клоназепам
Парциальные припадки (простые, сложные, со вторичной генерализацией)	Карбамазепин Фенитоин Фенобарбитал Примидон Топирамат Вальпроевая кислота Клоназепам

* В рекомендациях разных авторов первые 2–3 ПЭС часто меняются местами. Здесь приведен наиболее частый вариант приоритетов. Окончательный выбор зависит от реагирования больного, переносимости того или иного ПЭС и других причин.

При прочих равных условиях монотерапия любой формы эпилепсии всегда предпочтительнее комбинированного лечения. Она позволяет лучше учесть индивидуальные особенности фармакокинетики, раньше и точнее диагностировать побочные реакции и осложнения, часто исключает труднопрогнозируемое взаимодействие препаратов.

Побочные эффекты при длительном применении ПЭС наблюдаются редко. Большинство ПЭС вызывают одностипные дозозависимые расстройства, такие как нарушения зрения, головокружение, атаксия (шаткость походки), седативный эффект, сонливость, изменения со стороны крови (лейкопения и др.), тошнота, рвота. Карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин в терапевтических дозах практически не оказывают седативного действия. Фенитоин может вызывать гиперплазию десен, избыточное оволосение (гирсутизм), кожную сыпь. Вальпроевая кислота чаще других оказывает гепатотоксическое действие.

Многие ПЭС (барбитураты, фенитоин, карбамазепин) индуцируют активность ферментов печени, которые отвечают за метаболизм как самих препаратов, так и других лекарственных средств. С этим свойством связано постепенное ослабление и уменьшение длительности действия, т. е. развитие привыкания к ПЭС, в том числе при их комбинированном применении.

Лечение эпилепсии начинают с назначения $1/3$ средней рекомендованной дозы препарата для данной категории больных, затем ее повышают на $1/3$ каждые последующие 5–7 дней до полной. Это позволяет больному лучше адаптироваться к ПЭС, а при плохой переносимости (без серьезных побочных реакций) принимать суточную дозу в 4–6 приемов. Если побочные реакции не сглаживаются, а нарастают, это служит показанием к замене препарата на другой из этой же группы. Замена всегда осуществляется постепенно в течение 3–7 дней, т. е. постепенно уменьшают суточную дозу (число приемов) первого ПЭС и увеличивают дозу второго. Показанием к комбинированной терапии является сочетание нескольких форм припадков и недостаточная эффективность каждого из средств выбора для монотерапии одной формы эпилепсии. Наиболее оправдавшими себя комбинациями при лечении парциальных припадков считают: карбамазепин + фенитоин; карбамазепин + фенobarбитал (или примидон); карбамазепин + вальпроевая кислота. При лечении тонико-клонических судорожных форм эпилепсии рекомендуются: карбамазепин (или фенитоин) + вальпроевая кислота; карбамазепин (или фенитоин) + примидон. При этих двух формах болезни используют и ряд других менее популярных комбинаций. При лечении абсансов выбор невелик: если больной не поддается контролю с помощью этосуксимида или вальпроевой кислоты (препараты выбора), успешной обычно бывает терапия комбинацией этих двух ПЭС.

При комбинированной терапии, помимо фармакокинетического взаимодействия ПЭС, существует опасность внезапного появления серьезных осложнений на препарат, который ранее хорошо переносился при монотерапии, а также вероятность нейротоксического действия (атаксия, дизартрия, расстройства сознания и др.) двух препаратов, имеющих общие точки приложения в синапсах мозга.

Поскольку успешный лечебный эффект требует достижения и очень длительного поддержания терапевтической концентрации ПЭС в крови, допускающего минимальные отклонения в течение суток, к препаратам предъявляется требование медленной элиминации, т. е. высоких значений $T_{1/2}$. Этому требованию удовлетворяют практически все ПЭС. К тому же они должны обладать достаточно хорошей биодоступностью. Большинство ПЭС относительно быстро всасываются

ся после перорального приема и достигают пиковой концентрации в крови через 3–4 ч. Соответственно $T_{1/2}$ у них варьирует между 30 и 50 ч, а фенобарбитала — до 100 ч. Относительно малое значение $T_{1/2}$ у примидона не имеет значения, так как он является пролекарством и в печени превращается в фенобарбитал, который и оказывает лечебное действие. Для стабилизации суточной концентрации в крови препаратов с низкими значениями $T_{1/2}$ (вальпроевая кислота) выпускают таблетки с продленной резорбцией (ретард-таблетки), которые достаточно принимать дважды в сутки. Следует иметь в виду, что почти все ПЭС обезвреживаются в печени и при этом индуцируют синтез обезвреживающих их ферментов. Индукция неограничена, и спустя 2–4 нед. с учетом ступенчатого увеличения дозировок до эффективных в эти же сроки достигается стационарная концентрация ПЭС в крови. За этот срок обычно удается определить и переносимость терапии больным; случаи индивидуальной непереносимости по аллергическому типу (кожная сыпь, тошнота, рвота, острые неврологические симптомы и пр.) на разные ПЭС наблюдаются редко и требуют срочной замены препарата. Особенно ответственной задачей является лечение детей, страдающих эпилепсией (чаще судорожными формами). Доза для них разных ПЭС, режимы лечения, возможности комбинирования препаратов, первые признаки интоксикации и осложнений лечения приводятся в специальных руководствах и справочниках.

Успешность фармакотерапии эпилепсии выражается в сокращении числа припадков до полного их исчезновения. Ремиссия считается полной, если припадки отсутствуют более чем год, и устойчивой, когда их нет на протяжении 3–5 лет. В течение всего этого срока больной продолжает прием ПЭС в постепенно снижающихся дозах. Для полной отмены терапии необходимо провести тщательный клинический контроль (отсутствие электроэнцефалографических эквивалентов несостоявшихся припадков, в том числе при их провокации, нормализация психологического статуса и др.). Лишь после этого решается вопрос о прекращении приема препаратов. Результаты лечения зависят от многих причин: степени повреждений мозговой ткани, в том числе вторичных, своевременного начала лечения и отсутствия нарушений режима приема ПЭС и т. п. Дети в целом лучше реагируют на рациональную терапию, однако полное излечение болезни в большинстве случаев остается проблематичным.

Другие показания к применению ПЭС:

1) в качестве обезболивающих средств при невралгии тройничного нерва (карбамазепин, фенитоин), нейропатической боли (фенитоин, габапентин, прегабалин);

2) в качестве стабилизаторов настроения при маниакальном состоянии (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин);

3) лечение мигрени (вальпроевая кислота, ламотриджин).

Средства лечения спастичности

Большое значение в развитии спастичности имеет повышение рефлекторной возбудимости сегментарного аппарата. Это состояние поддерживается рефлекторно с участием вставочных нейронов спинного мозга и ствола. Естественно, что вещества, которые снижают возбудимость системы вставочных нейронов и угнетают спинальные рефлексы, оказывают положительное действие при спастичности. К числу таких веществ относятся центральные миорелаксанты: *толперизон* (мидокалм), *tizанидин* (сирдалуд), производное ГАМК — *баклофен*, производные бензодиазепина — *клоназепам*, *диазепам*, *феназепам* и др. По локализации дей-

ствия и активности они несколько отличаются друг от друга. Если толперизон в большей степени действует на вставочные нейроны ствола, в частности на нисходящую облегчающую систему, то тизанидин, баклофен и бензодиазепины преимущественно угнетают рефлекторную деятельность на уровне спинного мозга. Они устраняют явления спастичности и в больших дозах вызывают значительное снижение тонуса скелетной мускулатуры. По этой причине их называют **миорелаксантами центрального действия**. В отличие от мышечных релаксантов периферического действия (пипекурония и др.), они не вызывают тотального расслабления поперечнополосатой мускулатуры, слабо угнетают произвольные движения и не выключают дыхания. Последнее обстоятельство позволяет применять их у больных столбняком и при отравлении стрихнином и другими судорожными ядами без перевода на искусственную вентиляцию легких.

Центральным миорелаксантом — толперизону, тизанидину и баклофену — присуще, как и бензодиазепинам, умеренное седативное и снотворное действие.

Показаниями к применению этих препаратов являются:

- 1) спастичность скелетных мышц различного происхождения;
- 2) интоксикация стрихнином, столбняк (бензодиазепины в больших дозах);
- 3) оперативные вмешательства на конечностях — вправление вывихов, репозиция отломков кости, гипсование, а также операции на органах брюшной полости под местной анестезией (бензодиазепины);
- 4) болезненно повышенный тонус скелетных мышц, часто сопровождающий заболевания опорно-двигательного аппарата, невралгии, некоторые гинекологические болезни.

Противопаркинсонические средства

В 1817 г. Д. Паркинсон описал заболевание пожилых людей, которое проявляется в виде мышечной скованности (ригидности), бедности движений, нарушений двигательной функции («*минус-симптомы*») и в постоянном непроизвольном дрожании (треморе) кистей рук, нижней челюсти, языка, головы («*плюс-симптомы*»). В основе болезни, названной его именем, по-видимому, лежит склероз мозговых артерий с нарушением функций экстрапирамидной системы (черного вещества, базальных ядер). В дальнейшем подобная симптоматика была обнаружена у некоторых больных, перенесших энцефалит, травмы мозга, инсульты, и получила название *паркинсонизма*. Сходную картину дает прием ряда лекарственных препаратов в процессе лечения психических заболеваний (хлорпромазин, трифлуоперазин, галоперидол и др.), гипертонической болезни (резерпин, метилдопа).

Установлено, что при паркинсонизме в экстрапирамидной системе резко снижено содержание дофамина, ослаблено его тормозное влияние на холинергические нейроны, участвующие в регуляции функции двигательных нейронов спинного мозга. Расторможенные холинергические активирующие влияния, по-видимому, ответственны за развитие основных проявлений паркинсонизма (главным образом «плюс-симптомов»).

Таким образом, *фармакологические подходы к лечению паркинсонизма* включают:

- а) улучшение тормозной дофаминергической передачи в экстрапирамидной системе за счет восстановления фонда дофамина, прямой или непрямой активации дофаминовых рецепторов;
- б) подавление с помощью М-холиноблокаторов избыточной активности холинергических нейронов (табл. 43).

Таблица 43

Классификация противопаркинсонических средств

Препараты, улучшающие дофаминергическую передачу		Центральные холиноблокаторы
Восстанавливающие уровень дофамина	Центральные дофаминомиметики	
[Леводопы (L-дофа)] <i>Комбинированные препараты:</i> Леводопы + карбидопы (наком) Леводопы + бенсеразид (мадопар) Селегилин (юмекс) Разагилин (азилект)	Бромокриптин (парлодел) Прамипексол (мирапекс) Пирибедил (проноран) Амантадин (мидантан)	Тригексифенидил (циклодол) Бипериден (акинетон)

Препараты, устраняющие дефицит дофамина и улучшающие за счет этого дофаминергическую передачу в экстрапирамидной системе, являются основными при лечении паркинсонизма.

Леводопа (L-дофа) рассматривается как наиболее эффективное средство. Это вещество является нормальным метаболитом — биохимическим предшественником дофамина, в отличие от которого лишено прямого фармакологического действия и хорошо проникает в мозг, где под влиянием ДОФА-декарбоксилазы нейронов (в которых этот фермент имеется) превращается в дофамин, восполняя его дефицит. Тем самым восстанавливается тормозная дофаминергическая передача в ядрах экстрапирамидной системы. Однако декарбоксилирование леводопы может происходить не только в ЦНС, но и в крови и в соматических тканях, в результате чего образуются дофамин и (в норадренергических структурах) норадреналин. Они вызывают ряд нежелательных реакций (тахикардию, нарушение ритма сердца и др.). Для предупреждения их леводопу сочетают с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы — карбидопой (препарат *наком*) или бенсеразидом (препарат *мадопар*) в соотношении 10 : 1 или 4 : 1. Ингибитор не проникает через ГЭБ, и его эффект ограничивается периферией.

Комбинированные препараты дают значительно меньше осложнений, однако не исключают их полностью, так как образование дофамина и норадреналина активируется не только в экстрапирамидной системе, но и в других структурах мозга. Вследствие этого могут иметь место осложнения уже центральной природы: рвота, ортостатическая гипотония, потеря аппетита, бессонница, иногда галлюцинации и др.

Дозы накома и мадопара индивидуальны; их подбирают и удерживают на грани «максимально достижимый эффект — минимум осложнений». Короткие перерывы в лечении допустимы и целесообразны. В целом достаточно высокий терапевтический эффект наблюдается у 70—80 % больных. Длится он у большинства из них от 2 до 5—7 лет, после чего постепенно утрачивается, несмотря на продолжающуюся терапию. Препарат неэффективен при паркинсонизме, вызванном психотропными средствами, блокирующими дофаминовые рецепторы.

Препараты леводопы целесообразно использовать совместно со средствами, препятствующими разрушению дофамина. Это позволит уменьшить дозу леводопы, что важно для профилактики и борьбы с побочными эффектами. Тормозят

разрушение дофамина, удлиняют и усиливают эффект леводопы и дофамина следующие препараты:

а) энтакапон — ингибитор фермента КОМТ (катехол-орто-метилтрансферазы), который превращает леводопу и дофамин в неактивные метаболиты, — входит в состав комбинированного препарата леводопы + карбидопы + энтакапон (*сталево*);

б) селегилин и разагилин — селективные ингибиторы фермента МАО-В (моноаминоксидазы типа В), разрушающего дофамин в ЦНС.

В последние годы разработаны *прямые активаторы дофаминовых рецепторов* (дофаминомиметики) центрального действия, из которых при паркинсонизме чаще других применяются *бромокриптин*, *прамипексол*, *пирибедил*. Их можно комбинировать с леводопой. Это позволяет уменьшить дозы препаратов и выраженность побочных эффектов. Бромокриптин и прамипексол дают выраженный лечебный эффект примерно у половины больных и в небольших дозах хорошо переносятся. Терапевтический эффект сохраняется дольше, чем леводопы.

Амантадин (мидантан) по механизму своего действия относится к *центральным дофаминомиметикам непрямого действия*. Применение препарата также позволяет улучшить тормозную дофаминергическую передачу в экстрапирамидной системе при паркинсонизме. Первоначально амантадин был разработан как противовирусное средство для профилактики гриппа. В дальнейшем выяснилось, что он увеличивает выброс дофамина тормозными терминалями, блокирует его обратный захват. Таким образом, при той же продукции дофамина эффективность передачи возрастает. Кроме того, амантадин блокирует NMDA-рецепторы глутаминовой кислоты и устраняет активирующее влияние этого медиатора на холинергические нейроны экстрапирамидной системы. Амантадин проявляет эффективность у 50—60 % больных. Число побочных эффектов значительно, вплоть до острого психоза и судорог при передозировке, в связи с чем этот препарат обычно используют в комбинированной терапии паркинсонизма. Это позволяет уменьшить дозы каждого препарата. Назначают амантадин преимущественно больным, которым противопоказаны препараты леводопы.

Тригексифенидил, бипериден — *центральные холиноблокаторы*, широко применяющиеся при паркинсонизме. Такой же терапевтический эффект принципиально можно получить от применения обычных М-холиноблокаторов (атропин, скополамин), которые в недалеком прошлом и использовались при паркинсонизме, однако число побочных реакций и их выраженность при этом очень велики (тахикардия, сухость слизистых рта и глотки, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, задержка мочеотделения, запоры). Центральные холиноблокаторы во много раз слабее, чем атропин, действуют на периферические холинорецепторы. Их действие характеризуется уменьшением у больных ригидности мускулатуры, увеличением объема и точности движений, координации их, улучшением позы и речи. Влияние на тремор непостоянное, иногда он усиливается.

Следует иметь в виду, что избирательность действия рассматриваемых холиноблокаторов на ЦНС не абсолютная и при повышении дозировок возникают характерные периферические атропиноподобные эффекты. Поэтому противопоказания к применению центральных холиноблокаторов такие же, как и для атропина.

Анальгетики (болеутоляющие средства)

Чувство боли выработалось в процессе эволюции как сигнал о грозящей опасности. В этом смысле оно играет, несомненно, положительную роль, так как заставляет организм сосредоточить все силы на устранении причины, вызывающей боль, а вместе с ней иногда и угрозы жизни. При определенных заболеваниях болевой синдром может приобретать доминирующее значение и резко утяжелять течение основного патологического процесса (инфаркт миокарда, почечная колика и др.). Во всех этих случаях прибегают к назначению болеутоляющих средств. Последние принято делить на две группы:

- а) опиоидные (или наркотические) анальгетики;
- б) неопиоидные (или ненаркотические) анальгетики.

Опиоидные (наркотические) анальгетики

В эту группу входят вещества, способные при резорбтивном действии избирательно подавлять чувство боли за счет влияния на ЦНС, а при регулярном применении — вызывать психическую и физическую зависимость (наркоманию).

Болеутоляющие свойства опия — высохшего на воздухе млечного сока незрелых головок снотворного мака (*Papaver somniferum*) — были известны еще древним арабам. Из стран Среднего Востока эти сведения распространились в Грецию, Китай, Индию и другие государства. Вплоть до начала XIX в. в медицине применялись лишь более или менее очищенные препараты опия. В 1806 г. немецкий фармацевт Ф. Сертюрнер выделил в чистом виде и описал свойства главного алкалоида опия, после приема которого наступал своеобразный безмятежный сон. В честь древнегреческого бога сновидений (Морфея) этот алкалоид был назван морфином.

Полный синтез морфина осуществлен лишь в 1952 г. Однако он оказался промышленно невыгодным. Поэтому во всем мире морфин продолжают получать из опия, где его содержится 10–11 %. В настоящее время из опия выделено свыше 25 алкалоидов, относящихся к двум химическим группам:

- 1) производные фенантрена (морфин, кодеин и др.);
 - 2) производные изохинолина (папаверин и др.).
- Вещества последней группы анальгезирующими свойствами не обладают, но способны устранять спазмы гладкомышечных органов (спазмолитический эффект).

На основе химической структуры морфина было синтезировано более 250 препаратов, часть из которых обладают выраженными анальгезирующими свойствами (бупренорфин и др.). Кроме того, вещества с подобным действием были обнаружены также среди производных пиперидина, бензморфана и морфинана. Поиски новых болеутоляющих средств ведутся во всем мире, эта группа непрерывно пополняется препаратами. В зависимости от химического строения опиоидные анальгетики делят на несколько групп:

- производные фенантрена;
- производные фенилпиперидина;
- производные морфинана;
- препараты других химических групп (табл. 44).

Таблица 44

Классификация опиоидных анальгетиков

Производные фенантрена	Производные фенилпиперидина	Производные морфина	Производное циклогексанола
Морфин Кодеин Бупренорфин (бупранал) Омнопон (новогаленовый препарат опия)	Тримеперидин (промедол) Просидол Фентанил	Буторфанол Налбуфин	Трамадол (трамал)

Специфическое действие наркотических анальгетиков связано с существованием в организме физиологической противоболевой (антиноцицептивной) системы, которая сложилась в процессе эволюции для временной самозащиты от парализующего действия сильной боли. Эта система позволяет «отсрочить» все переживания, связанные с болью, ради спасения организма: продолжение борьбы, бегство и т. п. Противоболевая система была открыта и исследована в процессе изучения фармакологии опиоидных (наркотических) анальгетиков, обогатив физиологической и нейрохимической базой представление о механизме действия известных и новых препаратов.

Анальгетическое действие. Наиболее характерной чертой в действии опиоидных анальгетиков является то, что они устраняют боль без существенного нарушения сознания. Влияние этих веществ на восприятие боли весьма избирательно. Другие виды чувствительности страдают мало.

Несмотря на длительный опыт клинического применения и многочисленные экспериментальные исследования, механизм болеутоляющего действия опиоидных анальгетиков полностью не выяснен. Установлено, что препараты этой группы нарушают процесс внутрицентральной передачи болевых импульсов на различных уровнях. Опиоиды связываются в ЦНС со *специфическими тормозными «опиоидными» рецепторами* (ОР) — они являются агонистами (активаторами) этих рецепторов.

Наибольшее количество ОР выявлено в областях мозга, связанных с проведением и восприятием боли: спинной мозг (спинальный уровень), ствол мозга, таламус и гипоталамус, лимбическая система, гиппокамп, кора мозга (супраспинальный уровень). Располагаются ОР в синапсах преимущественно на пресинаптической мембране, есть они и на постсинаптической мембране и, по-видимому, вне синапсов. Выяснилось, что ОР участвуют в регуляции многих функций мозга, обнаружены они и в других органах, например в ЖКТ.

Выделяют *четыре основных типа опиоидных рецепторов*: μ - (имеют подтипы μ_1 и μ_2), δ - (дельта-), κ - (каппа-) и σ - (сигма-). Эндogenous лигандами (медиаторами) — активаторами (агонистами) этих рецепторов — являются особые пептиды (опиоидные пептиды): мет-энкефалин, лей-энкефалин, бета-эндорфин, динорфин и др. Усиленный выброс эндогенных противоболевых пептидов отмечается только при возникновении сильных болевых ощущений.

ОР различаются по своему функциональному значению, имеют разную преобладающую локализацию и количественное представительство в тех или иных структурах мозга и других органах; отличаются сродством к разным эндогенным лигандам, опиоидным анальгетикам и антагонистам ОР (табл. 45).

Таблица 45

Характеристика основных типов опиоидных рецепторов

Свойство рецепторов	Мю-ОР	Дельта-ОР	Каппа-ОР	Сигма-ОР
Функциональное значение	Мю ₁ -ОР: тормозный контроль за проведением и восприятием боли преимущественно на супраспинальном уровне, эйфория, седация, психическая зависимость, повышение тонуса гладких мышц, миоз; Мю ₂ -ОР: угнетение дыхания	Участие в регуляции проведения и восприятия боли, эмоционального поведения, в судорожных реакциях	Тормозной контроль за проведением и восприятием боли преимущественно на спинальном уровне, выраженная седация, слабый миоз	Дисфория, галлюцинации, стимуляция дыхания и сердечно-сосудистой системы
Преимущественная активация:				
эндогенные пептиды	Мет-энкефалин, бета-эндорфин	Лей-энкефалин	Динорфин	Не установлен
опиоидные анальгетики	Морфин, тримеперидин, фентанил, трамадол и др.			
Отношение к налоксону	Бупренорфин Антагонизм	Слабый антагонизм	Буторфанол, налбуфин Слабый антагонизм	Слабый антагонизм

По характеру действия на ОР все опиоидергические средства подразделяются на следующие группы:

а) **агонисты**, активирующие все типы ОР, к ним относятся *морфин, кодеин, тримеперидин (промедол), просидол, фентанил, трамадол*;

б) **частичные агонисты**, активирующие преимущественно μ -ОР (μ_1 больше, чем μ_2), — *бупренорфин*;

в) **агонисты-антагонисты**, активирующие *каппа*- и *сигма*-ОР и блокирующие μ - и *дельта*-ОР, — *буторфанол, налбуфин*;

г) **антагонисты**, блокирующие все типы ОР, — *налоксон, налтрексон*.

На клеточном уровне активация ОР проявляется гиперполяризацией мембраны воспринимающей клетки за счет активации калиевых каналов и усиления выхода ионов калия, в результате чего тормозится активация потенциалзависимых кальциевых каналов и уменьшается поступление ионов кальция в клетку. Кроме того, происходит ингибирование аденилатциклазы и уменьшение образования цАМФ. Взаимодействие опиоидных анальгетиков и эндогенных опиоидных пептидов с пресинаптическими ОР приводит к торможению высвобождения «болевых» медиаторов из пресинаптических окончаний (здесь наиболее значимым медиатором является пептид, состоящий из 11 аминокислот, — вещество Р). Активация *постсинаптических* ОР сопровождается снижением возбудимости нервных клеток, воспринимающих болевые импульсы. Важным компонентом в механизме анальгезирующего действия опиоидов является феномен «растормаживания» подкорковых противоболевых систем и усиление нисходящих тормозных влияний к нейронам спинного мозга, участвующим в передаче боли.

Обезболивающее действие опиоидных анальгетиков-агонистов (морфин и др.) связано с их взаимодействием с μ_1 -, *дельта*- и *каппа*-ОР, частичных агонистов (бупренорфин) — с μ_1 -ОР, агонистов-антагонистов (буторфанол и др.) — только с *каппа*-ОР.

На системном уровне обезболивающее действие опиоидных анальгетиков характеризуется:

— относительно малым повышением болевого порога и низкой эффективностью препаратов при надпороговых раздражениях, например при разрезе кожи (требуются большие дозы);

— глубоким угнетением процесса суммации подпороговых болевых раздражений на всех уровнях проведения боли, что, собственно, и составляет физиологическую основу опиоидной анальгезии;

— преимущественной эффективностью при хронических болях, исходящих из внутренних органов с относительно редкими болевыми интерорецепторами, т. е. в условиях, где процесс суммации раздражений особенно важен для их проведения;

— наличием противотревожного и эйфоризирующего действия, которое подавляет ожидание боли, психическую «готовность» к ней, сглаживает восприятие и оценку болевых ощущений.

Влияние на психическую сферу. Психотропные свойства опиоидных анальгетиков (главным образом агонистов) являются основной причиной развития зависимости и отнесения этих препаратов к наркотическим средствам. Выделяют три последовательно сменяющие друг друга фазы действия опиоидных анальгетиков на психическую сферу. Особенно ярко эти фазы выражены при применении морфина.

1. *Фаза морфинной эйфории* у ненаркомана выражена слабее и меньше длится (рис. 15). Она проявляется в приглушении отрицательных эмоций, тревоги, страха, в переключении внимания на переживания и мысли приятной или нейтральной окраски, в некоторой спутанности мышления. Эйфоризирующий эффект морфина вносит вклад в феномен анальгезии, особенно у тревожных, возбужденных больных, однако прямой зависимости в ряду опиоидных анальгетиков не имеется. У больных, впервые получающих морфин, выраженная эйфория встречается довольно редко — примерно в 8 % случаев; у больных, впервые получающих тримеперидин (промедол), — в 22 % случаев.

2. *Фаза морфинного сна* более ярко выражена у ненаркомана. Сон сопровождается приятными, иногда фантастическими сновидениями и необходим больным, которые из-за болей измучены и не в состоянии заснуть.

3. *Фаза морфинной абстиненции* может быть скрытой или отсутствовать у ненаркомана и обычно носит тяжелый характер у пристрастившегося. Она проявляется в обострении болевой чувствительности, возобновлении тревоги, страха, отрицательных эмоций, в появлении ряда нежелательных вегетативных сдвигов (нарушения сердечного ритма, тахикардия, тошнота и др.). Эти сдвиги могут быть опасными у больных с инфарктом миокарда, после операций. Антипсихотические средства, бета-адреноблокаторы, клонидин, центральные М-холиноблокаторы сглаживают симптомы абстиненции.

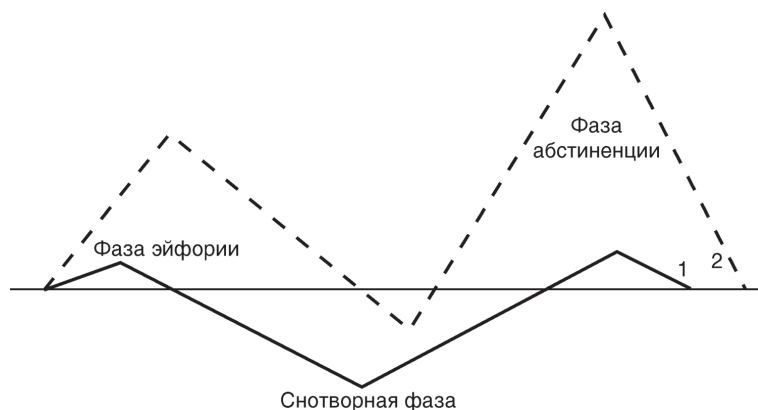


Рис. 15. Относительная выраженность фаз действия морфина у лиц, впервые принимающих препарат (1) и пристрастившихся к нему (2), по В. А. Горовому-Шалтану

У опиоидных анальгетиков агонистов-антагонистов (*буторфанол*, *налбуфин*) иной характер действия на психические функции. Эйфории они практически не вызывают, характерна, наоборот, дисфория (отрицательные эмоции, психический дискомфорт); седативный эффект и фаза сна умеренно выражены, фаза абстиненции сглажена. Зависимость от этих препаратов возникает медленнее, чем от препаратов группы морфина. Слабо выражена или отсутствует эйфория и при применении трамадола.

Влияние на дыхание. При введении морфина и других опиоидных анальгетиков всегда имеет место угнетение дыхания той или иной степени. Оно проявляется в уменьшении частоты и глубины дыхания. Чувствительность дыхательного

центра к углекислоте резко снижается. В связи с гиповентиляцией отмечается накопление CO_2 в альвеолярном воздухе и крови; возникает дыхательный ацидоз. Все это приводит к расширению сосудов мозга и повышению внутричерепного давления. У бодрствующих больных угнетение дыхания при введении терапевтических доз анальгетиков обычно невелико, но оно резко увеличивается при погружении в сон, наркоз, в бессознательном состоянии. По времени пик угнетающего действия морфина на дыхание проявляется на 7–10-й минуте после внутривенной инъекции, на 30-й минуте после внутримышечного и на 60–90-й минуте после подкожного введения в терапевтических дозах. Активность дыхательного центра и минутный объем вентиляции полностью восстанавливаются через 4–5 ч. К сожалению, практически все лекарственные вещества, усиливающие опиоидную анальгезию, потенцируют и угнетающее действие препаратов на дыхательный центр. Опиоидные анальгетики хорошо проникают через плацентарный барьер и могут оказать неблагоприятное действие на дыхательный центр плода. Это следует иметь в виду при обезболивании родов, поскольку применение анальгетиков (особенно агонистов) увеличивает частоту асфиксии новорожденных.

Угнетение морфином дыхания находит лишь одно полезное применение: он вводится при резко выраженной одышке (сердечная астма, отек легких), в результате которой воздух в основном «гоняется» в мертвом долежном пространстве и резко расстраивается газообмен.

Большинство опиоидных анальгетиков в равнозначных по болеутоляющему эффекту дозах практически в такой же степени, как и морфин, угнетают дыхательный центр. Лишь у некоторых новых препаратов удалось достичь диссоциации обезболивающего действия и влияния на дыхание, в терапевтических дозах они мало влияют на легочную вентиляцию (буторфанол, трамадол). Это, по-видимому, не относится к больным и пострадавшим с уже имеющимися расстройствами дыхания.

Морфин является анальгетиком, оказывающим слабое **влияние на функции сердечно-сосудистой системы**. Даже при внутривенном введении отмечается небольшое и преходящее снижение АД, уменьшение ЧСС, что в сочетании с другими свойствами препарата (противотревожное действие, надежная анальгезия) делает его одним из анальгетиков выбора при инфаркте миокарда. Более значительное влияние на сосудистый тонус оказывают анальгетики группы фенилпиперидина (тримеперидин, фентанил). Мало меняя уровень АД в нормальных условиях, они способствуют развитию гипотензии у людей со сниженным ОЦК, сердечно-сосудистой недостаточностью. Фентанил вызывает выраженную брадикардию. В механизме сосудорасширяющего действия анальгетиков определенную роль играет их способность высвобождать гистамин из его депо в тучных клетках.

Опиоидные анальгетики группы агонистов-антагонистов (буторфанол, в меньшей степени налбуфин) повышают АД и давление в легочной артерии, увеличивают ЧСС, повышают потребность миокарда в кислороде, особенно у больных с гипертензией и при сужении периферических сосудов. Бупренорфин и трамадол мало влияют на показатели гемодинамики.

Спазмогенное действие. В целом опиоидные анальгетики (в наибольшей степени морфин) повышают тонус многих гладкомышечных органов, что должно расцениваться как недостаток этих препаратов. Отмечается сокращение сфинктеров ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей, сужение бронхов. В результате спазма начального отдела двенадцатиперстной кишки эвакуация содержимого желудка вместо обычных 3–4 ч растягивается на 8–12 ч. Гладкомышечные элементы тол-

стого кишечника под влиянием опиоидов сокращаются. Все это ведет к задержке пищевых масс в кишечнике и усиленному всасыванию воды. Рефлекс на опорожнение кишечника угнетается (обстипация, или «запирающий» эффект). Запирающий эффект самого опия (порошок опия, сухой экстракт, настойка) ранее использовался для симптоматического лечения неинфекционного поноса (диареи) и после оперативных вмешательств на прямой кишке. В настоящее время для этих целей применяется синтетический заменитель опиатов (производное фенилпиперирина) — *лоперамид (имодиум)* — с избирательным действием на ЖКТ (при приеме внутрь он не всасывается из ЖКТ). Применение таких средств при диарее не исключает соответствующей противомикробной терапии.

В терапевтических дозах морфин вызывает также спазм сфинктера Одди и значительное повышение давления в общем желчном протоке (в 10–15 раз против нормы). Спазм желчных путей продолжается свыше 2 ч. Столь же интенсивно спазмогенное действие опиоидов проявляется по отношению к мочевыводящим путям. Выделение мочи задерживается, хотя позывы на мочеиспускание имеют место. Уменьшение диуреза отчасти связано с повышенной секрецией антидиуретического гормона гипофиза.

Механизм спазмогенного действия опиоидных анальгетиков обусловлен:

- повышением тонуса парасимпатической иннервации (вероятно, за счет тормаживания центров вагуса);
- прямым тоногенным действием на стенку гладкомышечных органов через имеющиеся там опиатные рецепторы.

При использовании морфина и других опиоидных анальгетиков для купирования болей спастического происхождения их следует обязательно комбинировать с препаратами, блокирующими постганглионарные парасимпатические синapses (атропин и другие М-холиноблокаторы), и миотропными спазмолитиками.

Другие эффекты опиоидных анальгетиков. Морфин вызывает *тошноту* (у 20–40 % больных) и *рвоту* (у 10–15 % больных), что обусловлено возбуждающим влиянием препарата на хеморецепторы триггер-зоны продолговатого мозга. Другие опиоидные анальгетики реже вызывают эти побочные эффекты. Тошнота и рвота чаще встречаются при использовании анальгетиков в амбулаторных условиях и при эвакуации пострадавших транспортом, что объясняется вовлечением в реакцию вестибулярного аппарата. Повышением его чувствительности к раздражителям объясняется и другой часто встречающийся побочный эффект — головокружение (у 60–85 % больных).

Морфин и другие опиоиды сильно *угнетают кашлевой центр*, что значительно ухудшает дренаж дыхательных путей и вредно в послеоперационном периоде (увеличение частоты ателектазов и пневмоний). Активное откашливание больными мокроты и настойчивая ингаляционная терапия считаются необходимыми. Однако противокашлевое действие опиоидов (*кодеин*) находит применение при сухом мучительном кашле, хотя сейчас они вытесняются другими препаратами (*бутамират, глауцин* и др.).

Возбуждая центр глазодвигательного нерва, опиоидные анальгетики способны вызывать значительное *сужение зрачка (миоз)*, что может иметь диагностическое значение при отравлениях, наркомании.

Опиоидные анальгетики в терапевтических дозах вызывают покраснение кожи, ощущение тепла (особенно морфин), при этом иногда отмечается кожный зуд и усиление потоотделения. Связаны названные явления с усилением *выброса гистамина* из тучных клеток, а также с центральными эффектами. Гистамин в со-

четании с возросшим вагусным тонусом может стать причиной приступов бронхиальной астмы у предрасположенных больных.

Сравнительная характеристика опиоидных анальгетиков. Различия препаратов группы по некоторым позициям отмечались выше. При сопоставлении морфина с новейшими анальгетиками они выступают еще более рельефно (табл. 46). На основании фармакодинамических различий между препаратами осуществляется выбор наиболее подходящего анальгетика для лечения больного.

Несмотря на часто постулируемые в рекламных проспектах и справочниках различия между препаратами по способности вызывать наркоманию, отношение ко всем опиоидным анальгетикам в практике должно быть одинаковым: *любой из них является наркотиком, и его хранение, отпуск, прописывание и применение подлежат одинаковым ограничениям.*

Показания к применению опиоидных анальгетиков:

1. Тяжелые травмы и ожоги при ограниченных и массовых катастрофах. В порядке оказания неотложной помощи для аналгезии и предупреждения шока на этапах медицинской эвакуации принципиально может использоваться любой из препаратов. Если угнетение дыхания отсутствует, обычно предпочитают морфин (одно-двухразовое применение). Однако включать его в повседневную практику скорой помощи с неизбежным расширением сферы обращения опасно с наркологической точки зрения. Поэтому обычно применяют тримеперидин (промедол) или просидол, хотя данные об их меньшей опасности как наркотиков сомнительны. Несколько лучше в этом отношении бупренорфин, буторфанол, налбуфин, трамадол, к тому же они меньше угнетают дыхание и мало влияют на гемодинамику. Может использоваться и фентанил с учетом длительности его действия (в пределах 1 ч), угнетающего влияния на дыхательный центр. Как правило, анальгетики по этим показаниям вводят подкожно или внутримышечно в средних терапевтических дозах. Для устранения психогенного компонента шока (стресса) показано введение психоседативного препарата (диазепам, дроперидол) с учетом состояния дыхания.

2. Перед предстоящей операцией в составе медикаментозной подготовки (премедикации) и в послеоперационном периоде. Здесь практически любой из анальгетиков в обычных дозах удовлетворяет необходимым требованиям (с учетом противопоказаний).

3. Инфаркт миокарда — чаще используется морфин или фентанил, внутривенный путь введения является наилучшим.

4. Приступы почечной колики, желчнокаменной болезни, острый панкреатит. Опиоидные анальгетики при болях спастической природы применяются, если приступ не удастся купировать спазмолитиками и пероральным приемом неопиоидного анальгетика, теплом. При почечных коликах анальгетиком выбора считают тримеперидин (промедол). Близкий к тримеперидину просидол в виде зашечных (буккальных) таблеток также действует быстро и эффективно. Может использоваться новогаленовый препарат опия — омнопон (содержит спазмолитический алкалоид папаверин). Сочетание с холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками все равно остается обязательным.

5. Злокачественные неоперабельные опухоли. Опиоидные анальгетики вводят без ограничений с целью облегчить страдания больного. Здесь предпочтительнее препараты, которые эффективны при пероральном (трамадол), сублингвальном (бупренорфин), буккальном (просидол) приеме или в виде ТТС (фентанил, бупренорфин). По мере развития привыкания дозы препаратов приходится увеличивать и комбинировать их с анксиолитиками, снотворными.

Таблица 46

Сравнительная характеристика опиоидных анальгетиков

Показатель	Морфин*	Бупренорфин (бупранал)	Тримеперидин (промедол)	Фентанил	Буторфанол	Трамадол (трамал) ****
Средние анальгетические дозы, мг (парентерально)	10	0,3	20—40	0,1	2	50—100
Длительность действия, ч	4—5	6—8***	3—4	0,5***	6—8	4—6
Активность при пероральном приеме	Низкая	Высокая	Низкая	Не используется	Низкая	Высокая
Эйфория, противотревожное действие	+++	++	++	+	+	+
Угнетение дыхания	+++	+++	++	++++	+	+
Гемодинамика	Брадикардия	Не изменяет	Мало изменяет	Брадикардия, гипотензия	Гипертензия, редко тахикардия	Редко тахикардия, гипотензия
Спазмогенное действие	+++	++	++**	+++	+	+
Тошнота, рвота, %	35—46	5—10	2—35	Редко	6	5
Явления абстиненции (выраженность)	+++	++	+++	++	+	+

* Новогаленовый препарат опия — *омиолон* — содержит 48—50 % морфина и соответственно вдвое менее активен. Наличие большого количества алкалоидов с мнотропным спазмолитическим действием (папаверин и др.) мало сказывается на спазмогенной активности препарата — в этом отношении он слабее морфина спазмирует гладкомышечные органы. По остальным свойствам совпадает с морфином.

** Оказывает слабое спазмолитическое действие на мочевыводящие пути, расслабляет шейку матки, повышает тонус и усиливает сократительную активность миометрия.

*** Выпускаются в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС) — пластырь с длительностью действия 72 ч.

**** Трамадол имеет слабое средство к ОР, дополнительный механизм анальгетического действия связан с усилением влияния тормозного адренергического и серотонинергического контроля за проведением боли в ЦНС (уменьшает обратный захват норадреналина и серотонина пресинаптическими окончаниями).

Выраженность эффекта: «++++» — очень сильный; «+++» — сильный; «++» — умеренный; «+» — слабый.

Противопоказаны опиоидные анальгетики при угнетении дыхания, острых заболеваниях органов брюшной полости (до решения вопроса об операции), при черепно-мозговых травмах. В последнем случае назначение анальгетиков опасно в связи с высокой вероятностью угнетения дыхания и провокации отека мозга. Все препараты этой группы противопоказаны детям до 2,5 лет, буторфанол — до 18 лет.

Острое отравление опиоидными анальгетиками. Установлено, что морфин в дозе 60 мг (и более) вызывает отравление у взрослого человека. Основные признаки интоксикации: спутанное сознание, поверхностное уреженное дыхание (иногда патологического типа Чейна — Стокса), гипотония, резко суженные зрачки, понижение температуры тела. Смерть наступает в результате паралича дыхательного центра. В связи с этим при оказании помощи основное внимание должно быть направлено на устранение расстройства дыхания. Специфическим полным антагонистом морфина (и других опиоидных анальгетиков) на уровне дыхательного центра и по всем другим эффектам является *налоксон*, конкурентно блокирующий ОР всех типов (начальная доза 0,1—0,2 мг в вену — $\frac{1}{2}$ ампулы, при недостаточном эффекте инъекцию повторяют). Одновременно проводится симптоматическая терапия, промывание желудка 0,02 % раствором калия перманганата, согревание отравленного, опорожнение мочевого пузыря (с помощью катетера). Для устранения спазмогенного влияния анальгетика на ЖКТ и мочевыводящие пути рекомендуется вводить спазмолитики.

Налоксон при введении опиоидзависимым пациентам вызывает синдром абстиненции длительностью 2—4 ч, что используют для диагностики опиоидной наркомании. Налтрексон — длительно действующий антагонист ОР (24—48 ч), назначается внутрь при комплексной терапии опиоидной зависимости.

Хроническое отравление опиоидными анальгетиками (наркомания). Возникновение зависимости от опиоидных анальгетиков потенциально возможно у каждого человека, если препараты принимаются длительно. У тех лиц, у которых морфин при первых же приемах дает эйфорию и приятные субъективные ощущения, наркомания развивается легко. Напротив, у лиц с отрицательной эмоциональной реакцией на препарат (тошнота, рвота, головокружение и др.) зависимость развивается редко. Во многих случаях этой наркомании повинны медицинские работники, порой назначающие опиоидные анальгетики слишком щедро, без достаточных оснований и контроля и допускающие хищения препаратов. Особенно опасна и разрушительна наркомания у детей. Жизнь состоявшегося наркомана убога и коротка.

В первое время наркоманы еще сохраняют работоспособность и практически ведут обычный образ жизни. По мере прогрессирования болезни психика резко изменяется. Они становятся нервными и раздражительными, воля слабеет, теряется инициатива, чувство долга и собственного достоинства. Больные становятся вялыми. Круг их интересов ограничивается лишь добыванием наркотика. Физические силы истощаются, работоспособность падает, нарушается сон. Отмечаются расстройства кожной чувствительности, усиление потоотделения, тахикардия и другие вегетативные сдвиги. Потеря аппетита ведет к быстрому исхуданию (кахексия).

После введения опиоида пристрастившийся к нему человек испытывает приятное чувство, сходное с тем, которое возникает при приеме алкоголя. Он оживлен, глаза блестят, движения и речь быстрые. Настроение повышено, человек ста-

новится веселым, словоохотливым, смелым. Эта фаза эйфории у наркомана гораздо ярче и длительнее, чем у человека, впервые принявшего опиат (см. рис. 15). Снотворная фаза у наркомана кратковременна.

Характерной особенностью опиоидной наркомании является крайне выраженная и мучительная для больного фаза абстиненции. Лишение наркомана привычного наркотика вызывает тяжелые изменения психики, функций внутренних органов. Больные резко возбуждены, стонут, кричат, пытаются любыми путями достать наркотик. Иногда в фазе абстиненции возникает коллапс. Инъекция морфина или его заменителя тотчас же снимает симптомы абстиненции. Таким образом, если в начале наркомании прием наркотика осуществляется ради получения эйфории (психическая зависимость), то в дальнейшем главной целью применения опиата становится снятие абстиненции (физическая зависимость от наркотика).

Параллельно с развитием наркомании появляется привыкание к препарату. Для получения соответствующего эффекта наркоман вынужден вводить себе все возрастающие дозы морфина или его заменителя. Описаны случаи, когда наркоманы вводили себе по 10,0–14,0 морфина при обычной смертельной дозе 0,3. Зависимость от морфина может удовлетворяться любым препаратом этой группы. Среди опиоидных препаратов самым опасным в смысле развития зависимости является **героин**. Производство и применение последнего запрещено законом. Терапия наркоманов осуществляется психиатрами, стойкое излечение достигается далеко не всегда.

Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики

Синтетические вещества, оказывающие умеренное обезболивающее действие за счет торможения образования тканевых биологически активных веществ (простагландинов), участвующих в возникновении боли при воспалении и травматизации тканей. В отличие от опиоидных (наркотических) анальгетиков они не вызывают лекарственной зависимости.

Многочисленным препаратам этой группы присущи *три вида активности: анальгетическая, противовоспалительная и жаропонижающая*. Обезболивающий эффект неопиоидных анальгетиков в значительной мере является производным их противовоспалительного действия и проявляется преимущественно (но не исключительно) там, где раздражение болевых окончаний в тканях вызвано воспалительным процессом либо растяжением оболочки, капсулы органа. Потенциально анальгетиками являются все противовоспалительные средства, способные подавлять воспалительную реакцию при артритах, артрозах, миозитах, невралгиях и т. п. Однако круг препаратов, традиционно относимых к неопиоидным анальгетикам, уже, чем противовоспалительных средств вообще. Отчасти это оправдано тем, что механизм их действия не ограничивается прямым влиянием на очаг воспаления, и они находят применение для противоболевой терапии состояний не только явно воспалительной природы. Несомненным достоинством подобных средств является отсутствие эйфоризирующего эффекта, к ним не возникает лекарственной зависимости, в связи с чем их широко применяют амбулаторно и как средства «домашней аптечки».

К неопиоидным анальгетикам относятся препараты разной химической структуры, все они имеют множество аналогов, поступающих в нашу страну под разными названиями (синонимы). Знать наиболее ходовые синонимы также необходи-

мо. В табл. 47 приведены лишь основные из них. Промышленность выпускает также большое число комбинированных препаратов на основе ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, метамизола натрия с некоторыми добавками (аскофен-П, цитрамон, пенталгин, солпадеин, спазмалгон и др.).

Таблица 47

Классификация неопиоидных (ненаркотических) анальгетиков

Химическая группа	Препарат
<i>Производные:</i> салициловой кислоты* аминофенола пиразолона	Ацетилсалициловая кислота (аспирин) Парацетамол (панadol, эффералган) Метамизол натрия (анальгин, баралгин М) Пропифеназон (в комбинациях)
уксусной кислоты*	Кеторолак (кетанов, кетоллак, кеторол) Диклофенак (вольтарен, ортофен) Индометацин (метиндол)
пропионовой кислоты*	Ибупрофен (нурофен, МИГ 400) Кетопрофен (кетонал, фастум) Напроксен (налгезин)
оксикамы*	Пироксикам, Лорноксикам (ксефокам) Мелоксикам (мовалис)**
сульфонамиды*	Нимесулид (найз, нимесил)** Целекоксиб (целебрекс)**
<i>Комбинированные препараты (состав):</i> Залдиар, Форсодол — парацетамол, трамадол Нурофен плюс — ибупрофен, кодеин Ибуклин, Некст — ибупрофен, парацетамол Солпадеин — парацетамол, кодеин, кофеин Седалгин-Нео — парацетамол, метамизол натрия, кодеин, кофеин, фенobarбитал Пенталгин-Н — метамизол натрия, напроксен, кодеин, кофеин, фенobarбитал Пенталгин Плюс — парацетамол, пропифеназон, кодеин, кофеин, фенobarбитал Пенталгин — парацетамол, дротаверин, кофеин, напроксен, фенирамина maleат Аскофен-П, Кофицил-плюс, Цитрамон-П — ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин; в составе цитрамона-П дополнительно — порошок какао и лимонная кислота Спазмалгон, Брал, Бралангин, Максиган — метамизол натрия, питофенона гидрохлорид (М-холиноблокатор), фенпивериния бромид (ганглиоблокатор)	

* Применяются в качестве нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

** Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Все эффекты неопиоидных анальгетиков связаны с их способностью *тормозить синтез простагландинов* — веществ, обладающих очень высокой биологической активностью. Простагландины образуются из арахидоновой кислоты (отщепляются от фосфолипидов клеточных мембран фосфолипазой A_2), которая под влиянием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) обеспечивает первый этап синтеза простагландинов. Известно два типа (изомера) этого фермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ-1 обеспечивает в физиологических условиях постоянный синтез необходимых количеств простагландинов, которые выполняют регуляторную функцию во многих тканях организма. Они участвуют в местной регуляции кровообращения, функций ЖКТ, почек, матки и других органов.

ЦОГ-2 активируется в клетках при повреждении, воспалении, ишемии. Образующиеся под ее влиянием простагландины (преимущественно серий E_2 и F_{2a}) проявляют себя как наиболее активные медиаторы воспаления. С ними связаны такие явления, как:

- повышение чувствительности болевых рецепторов к действию раздражающих и вызывающих боль («альгогенных») эндогенных веществ (брадикинин, гистамин, серотонин и др.), экзогенных химических и механических факторов, что проявляется резким усилением болевой чувствительности в месте повреждения тканей;

- расширение сосудов, повышение их проницаемости для воды и возникновение местного отека тканей, усиление выхода жидкости в полость сустава. Из-за накопления межклеточной и внутрисуставной жидкости повышается внутритканевое давление, усиливается растяжение капсул (оболочек), что является источником раздражения болевых механорецепторов (рис. 16).

На мембранах клеток в периферических тканях, на окончаниях чувствительных нервов и в ЦНС имеются *специализированные простагландиновые рецепторы (ПГ-рецепторы)*. В отличие от опиоидных, большинство ПГ-рецепторов выполняют не тормозную, а активирующую функцию. Усиленное локальное образование простагландинов в ЦНС облегчает проведение болевых импульсов, приводит к выраженной и длительной гипералгезии (чрезмерной реакции на болевые раздражения), повышению температуры тела и другим эффектам.

Большинство неопиоидных анальгетиков неизбирательно ингибирует ЦОГ-2 и ЦОГ-1. Обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты этих препаратов связаны с угнетением ЦОГ-2, тогда как многочисленные побочные эффекты обусловлены ингибированием ЦОГ-1. Выяснение этого обстоятельства и длительный целенаправленный поиск привели к созданию и внедрению в практику селективных ингибиторов ЦОГ-2 — новых неопиоидных анальгетиков (*мелоксикам, нимесулид, целекоксиб*), у которых побочные эффекты менее выражены.

Анальгетическое действие. Неопиоидные анальгетики в основном подавляют слабую и умеренную боль, в происхождении которых ведущую роль играют простагландины. Обезболивающий эффект объясняется периферическим и центральным действием препаратов (парацетамол преимущественно ингибирует ЦОГ в ЦНС). В тканях из-за торможения образования простагландинов они устраняют повышенную чувствительность болевых окончаний к «алгогенам», уменьшают воспалительный отек, ослабляют внутритканевое давление и растяжение капсул, что является источником болевых ощущений. В ЦНС неопиоидные анальгетики тормозят облегчающее влияние простагландинов на проведение болевых импульсов, устраняют гипералгезию.

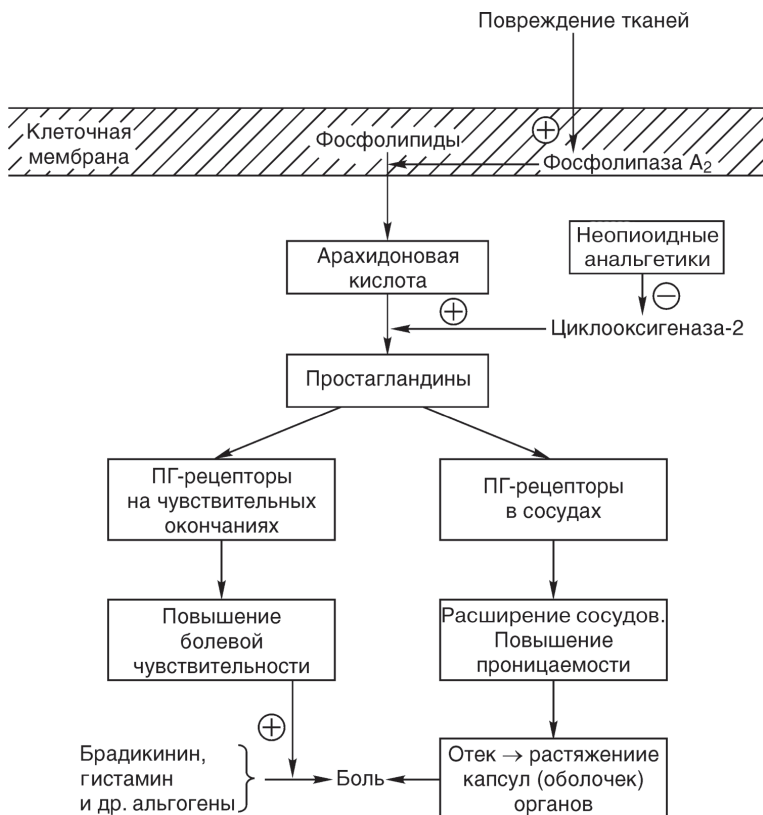


Рис. 16. Механизм анальгезирующего действия неопиоидных анальгетиков

При болях явно воспалительной природы анальгетический эффект неопиоидных анальгетиков коррелирует с противовоспалительной активностью, хотя здесь имеется временное несоответствие: ослабление болей при первом приеме препаратов наблюдается примерно через 1 ч и длится 3–4 ч, тогда как отчетливое противовоспалительное действие при острых процессах регистрируется лишь спустя 36 ч в условиях повторного приема.

По выраженности обезболивающей активности неопиоидные анальгетики весьма приблизительно могут быть построены в следующий ряд:

кеторолак > лорноксикам > диклофенак > метамизол натрия > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > парацетамол.

Однако перечисленные препараты сильно различаются по своей переносимости, а различия в обезболивающем действии в значительной мере могут быть нивелированы дозировками.

По обезболивающему действию неопиоидные анальгетики значительно уступают опиоидным (в 15–100 раз). При тяжелом болевом синдроме, связанном с травмой, инфарктом миокарда, их нельзя серьезно рассматривать в качестве средств неотложной помощи, хотя к их назначению иногда прибегают (внутри-

венно спазмалгон, метамизол натрия). В подобных случаях неопиоидные анальгетики обычно комбинируют с анксиолитиками (диазепам), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин). Но и в таких комбинациях они уступают по надежности опиоидным анальгетикам.

Противовоспалительное действие. В основе противовоспалительного действия неопиоидных анальгетиков также лежит торможение синтеза простагландинов, в результате чего устраняются основные признаки воспаления. Однако механизм противовоспалительного действия, по-видимому, этим не ограничивается и у разных препаратов имеет свои особенности. Отличаются препараты и по степени выраженности этого эффекта. Парацетамол, например, таким действием практически не обладает. У других неопиоидных анальгетиков (диклофенак, ибупрофен и др.) противовоспалительный эффект выражен и, наряду с анальгетическим, является основным, поэтому эти препараты широко используются в качестве нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при лечении воспаления суставов, мышц, нервных стволов, а также ревматоидного артрита.

Жаропонижающее действие. Установлено, что различные пирогены — продукты разрушенных клеток, бактерий, белки и т. п. — вызывают лихорадку в результате запуска синтеза простагландинов. Простагландины действуют на центр терморегуляции в ЦНС и вызывают быстрый подъем температуры тела вследствие активации теплопродукции и торможения теплоотдачи. Неопиоидные анальгетики подавляют синтез простагландинов в клетках терморегулирующего центра, активированного пирогенами. На фоне лихорадки это действие проявляется в виде усиления теплоотдачи радиацией (расширение кожных сосудов) и испарением (усиленное потоотделение) и, что более существенно, но скрыто от наблюдения, за счет торможения дальнейшей гиперпродукции тепла в результате мышечного дрожательного термогенеза (озноб) и выделения его жировой тканью и внутренними органами. Быстрое снижение температуры тела в основном обусловлено усилением теплоотдачи, более стабильное во времени — уменьшением теплопродукции.

Как известно, лихорадка представляет собой один из элементов адаптации организма к тем патологическим сдвигам, которые сопровождаются появлением в крови пирогенов. На ее фоне усиливаются фагоцитоз, функция иммунной системы, достигается оптимум действия большинства ферментов, т. е. растет противомикробная защита организма. Поэтому не каждое повышение температуры требует применения жаропонижающих средств. Последние назначаются лишь при так называемой гиперпиретической лихорадке, когда повышение температуры переходит полезный (и индивидуальный) оптимум и ведет к функциональному перенапряжению сердечно-сосудистой, центральной нервной и других систем. Как правило, это температура в подмышечной впадине 38 °C и выше.

Лихорадка центральной природы, связанная с разрегулированием работы центров теплопродукции и теплоотдачи, гипертермия в условиях высокой температуры внешней среды, в результате воздействия некоторых психостимулирующих средств (мезокарба) совсем не обязательно должна быть подвержена корригирующему влиянию неопиоидных анальгетиков.

Показания к применению неопиоидных анальгетиков:

1. Болевой синдром при «малом травматизме» — ушибы костей и суставов, травмы мягких тканей, растяжения и разрывы связок, вывихи, трещины костей, несложные переломы и т. п. Здесь достаточно непродолжительного перорального приема (в течение 1—2 дней) любого неопиоидного анальгетика: *метамизола на-*

трия, ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена, диклофенака, пенталгина, кеторолака (наиболее эффективный). Одновременно проводят и другие мероприятия (холод, местная анестезия, иммобилизация).

2. Послеоперационные боли средней интенсивности. При благоприятном течении послеоперационного периода они имеют тенденцию самостоятельно ослабевать до вполне переносимых или проходить за 1–3 сут. Преимуществами неопиоидных анальгетиков в этих случаях по сравнению с опиоидными являются: отсутствие угнетения дыхания и дренажной функции бронхов, противовоспалительный эффект, отсутствие проблемы возникновения наркомании. Из препаратов чаще всего используют те, которые можно вводить парентерально, — *метамизол натрия*, *лорноксикам*, *кеторолак* — внутримышечно; *парацетамол* — внутривенно. Затем метамизол натрия, пенталгин-плюс, кеторолак и другие препараты назначают внутрь (кеторолак из-за высокой токсичности нельзя применять более пяти дней подряд).

3. Головная боль — *парацетамол*, *метамизол натрия*, *ацетилсалициловая кислота*, *ибупрофен*, комбинированные препараты, в состав которых входит кофеин, — *цитрамон*, *аскофен-П*, *пенталгин* и др. При болях сосудистого происхождения (мигрень, гипертоническая болезнь) лечение проводят специальными цереброваскулярными и антигипертензивными средствами, а неопиоидные анальгетики служат лишь дополнением.

4. Зубная боль, в том числе после стоматологических вмешательств, — *метамизол натрия*, *пенталгин-Н*, *диклофенак*, *лорноксикам*, *кеторолак*.

5. Миозиты, невралгии, радикулиты. В этих случаях применяют любые неопиоидные анальгетики, начиная с более слабых (*ацетилсалициловая кислота*, *ибупрофен*) и продолжая при необходимости самыми активными с выраженными противовоспалительными свойствами (*диклофенак*, *кетопрофен*, *нимесулид* и др.). Местно применяют готовые мазь/гель диклофенака, кетопрофена (Фастум гель), нимесулида (Найз гель). Как правило, лечение продолжается до 10–15 дней и требует учета противопоказаний к применению неопиоидных анальгетиков и возможных осложнений.

6. Болевой синдром при спазме мочевыводящих, желчевыводящих путей (колики), панкреатите. Одним из наиболее надежных при лечении спастических болей является комбинированный препарат *спазмалгон* и его аналоги (*максиган*, *брал*), их вводят внутримышечно. Часто для этой же цели применяют *метамизол натрия* в вену (при умеренно выраженных болях — внутрь) в сочетании со спазмолитиками (*атропином*, *дротаверином*) парентерально.

7. Ревматические заболевания (ревматоидный артрит) и другие воспалительные заболевания суставов и позвоночника — *диклофенак*, *ибупрофен*, *индометацин*, *мелоксикам* и другие НПВС.

8. Гиперпиретические состояния (лихорадка) при инфекционных заболеваниях, инфузионной терапии, переливании крови — *парацетамол*, *ацетилсалициловая кислота*, *метамизол натрия*, *ибупрофен*, *нимесулид*.

Побочные эффекты и осложнения. Обычно при кратковременном приеме неопиоидные анальгетики хорошо переносятся. Однако иногда, главным образом при длительном их использовании или при применении больших доз, могут возникать серьезные нежелательные эффекты:

1. Тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, возникновение язвы желудка (ульцерогенное действие) и эрозий в кишечнике, желудочное и кишечное кровотечение. Эти явления характерны для всех неопиоидных анальгетиков, но

выражены они по-разному и наблюдаются с различной частотой. Связаны они с торможением синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка (простагландины в желудке выполняют защитные функции: снижают секрецию соляной кислоты, усиливают секрецию слизи и бикарбонатов, регулируют микроциркуляцию, способствуют регенерации слизистой). Наибольшую ulcerогенную опасность представляют ацетилсалициловая кислота, индометацин, кеторолак; наименьшую — ибупрофен, парацетамол.

2. Шум и звон в ушах, головокружение, расстройства слуха и зрения и другие нарушения со стороны ЦНС характерны в большей степени для ацетилсалициловой кислоты («салициловое опьянение»), индометацина, кеторолака.

3. Нарушение свертываемости крови вследствие торможения агрегации тромбоцитов. Раньше всего проявляется кровоточивостью десен (при чистке зубов), возможно появление крови в моче и признаков желудочно-кишечного кровотечения. Этот эффект имеет самостоятельное значение для ацетилсалициловой кислоты, которая в малых дозах применяется в качестве антиагреганта для предупреждения тромбообразования, например при ишемической болезни сердца.

4. Нарушение кроветворения. Проявляется снижением содержания в крови лейкоцитов (лейкопения, агранулоцитоз), тромбоцитов (тромбоцитопения), реже — эритроцитов (анемия). В наибольшей степени эти нарушения выражены при применении метамизола натрия и других производных пиразолона. Контроль за состоянием крови — обязательное условие длительной терапии неопиоидными анальгетиками.

5. Нарушение функции почек и печени. Возникает при длительном бесконтрольном приеме неопиоидных анальгетиков, чаще на фоне уже имеющейся патологии. Наибольшую опасность представляют парацетамол, ацетилсалициловая кислота, метамизол натрия.

6. Аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек, приступ бронхоспазма) могут возникать уже при первом приеме препаратов этой группы, чаще других их вызывает ацетилсалициловая кислота.

Противопоказанием к применению является язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, беременность. С осторожностью следует назначать эти препараты лицам со склонностью к аллергическим реакциям и детям.

Психотропные средства

Психофармакология — молодая и чрезвычайно быстро развивающаяся область науки. Своими корнями она уходит в народную медицину и научное наследие прошлого, но дату ее «рождения» определяют очень точно — 1952 г., когда группе французских психиатров впервые удалось с успехом применить хлорпромазин (аминазин) для купирования психомоторного возбуждения и некоторых проявлений шизофрении. Двумя годами позднее сходные свойства были открыты у резерпина — одного из алкалоидов растения раувольфии змеиной. К настоящему времени насчитываются многие сотни соединений, оказывающих лечебное действие при различных нарушениях высших функций ЦНС.

К психофармакологическим (психотропным) лекарственным средствам относят препараты, влияющие на психические функции человека. Они подразделяются на следующие группы:

1. Антипсихотические средства (нейролептики).
2. Анксиолитические средства (транквилизаторы).

3. Седативные средства.
4. Антидепрессанты.
5. Нормотимические средства.
6. Психостимуляторы.
7. Ноотропы.
8. Общетонизирующие средства и адаптогены.

Психофармакологические свойства представителей других фармакологических групп (опиоиды, алкоголь, барбитураты, холиноблокаторы) были описаны выше. Вещества, качественно нарушающие психические функции (они же психодислептики, психозомиметики, галлюциногены), имеют лишь токсикологическое значение и в лечебной практике не используются.

Антипсихотические средства (нейролептики)

Антипсихотические средства (нейролептики) — это психотропные средства, обладающие способностью купировать психомоторное возбуждение различного происхождения и ослаблять расстройства восприятия, мышления и социального поведения в рамках психоза.

Препараты данной группы довольно сильно различаются между собой как по особенностям действия на разные формы психопатологии, так и по химическому строению. Последнее положено в основу классификации, которая дается в сокращенном виде (табл. 48).

Таблица 48

Классификация антипсихотических средств

<i>Типичные антипсихотические средства</i>		
Производные фенотиазина	Производные бутирофенона	Производные тioxантена
Хлорпромазин (аминазин)	Галоперидол	Хлорпротиксен (труксал)
Левомепромазин (тизерцин)	Дроперидол	
Трифлуоперазин (трифтазин)		Зуклопентиксол (клопиксол)
Перфеназин (этаперазин)		Флупентиксол (флюанксол)
Флуфеназин (модитен депо)		
Перициазин (неулептил)		
Тиоридазин (сонапакс, тисон)		
<i>Атипичные антипсихотические средства</i>		
Производные дибензодиазепина	Производные бензамида	Другие группы
Клозапин (лепонекс)	Сульпирид (эглонил)	Рisperидон (рисполепт)
Оланзапин (зипрекса)	Амисульприд (солиан)	Палиперидон (инвега)
Кветиапин (сероквель)	Тиаприд (тиапридал)	Сертиндол (сердолект)

Исторически первой, наиболее многочисленной и практически важной группой типичных антипсихотических средств (АПС) являются производные фенотиазина (хлорпромазин, трифлуоперазин и др.). Им принадлежит особое место при оказании неотложной психиатрической помощи, а также в систематическом лече-

нии больных данного профиля. Другую не менее важную и широко используемую в психиатрической, общетерапевтической и анестезиологической практике группу составляют производные бутирофенона (*галоперидол*, *дроперидол*) — вещества с очень сильным антипсихотическим действием.

Как правило, второстепенное значение имеют препараты других химических классов. Однако среди них есть так называемые атипичные антипсихотические средства — *клозапин*, *сульпирид*, *рисперидон* и другие, действие которых отличается отсутствием характерных для большинства типичных АПС осложнений со стороны экстрапирамидной системы (они практически не вызывают симптомов паркинсонизма при длительном применении).

Механизм действия антипсихотических средств на клеточном уровне сложен и недостаточно изучен. Установлено, что АПС обладают способностью блокировать рецепторы многих медиаторов мозга. У различных представителей группы в разной степени выражены следующие свойства: дофаминоблокирующее, альфа-адреноблокирующее, серотониноблокирующее, М-холиноблокирующее, H₁-антигистаминное. Разное сочетание этих свойств определяет спектр психотропной активности препаратов и показания к их применению как в психиатрии, так и в других областях медицины.

Центральные проявления соответствующей активности у АПС явно преобладают над периферическими. Главным и определяющим их психотропный эффект является конкурентная блокада дофаминовых (отчасти серотониновых) и альфа-адренорецепторов мозга. Дофаминергические нейроны в основном сосредоточены в структурах среднего мозга, лимбической системы (включает ядра гипоталамуса, таламуса, связанные с определенными участками коры мозга), адренорецепторы большей частью находятся в ретикулярной формации. Восходящие аксоны этих клеток достигают коры мозга и оканчиваются на дофамино- и адреночувствительных рецепторах ее нейронов. Через эти рецепторы нижележащие структуры мозга оказывают на кору модулирующее влияние. Функциональная избыточность какой-либо из модулирующих систем (возможно, локальная) потенциально может привести к резкому ослаблению деятельности определенного участка коры, ответственного, например, за критическую оценку события, ощущения, или, наоборот, к гиперактивности, невывключению другого участка, «заикливанию» («персистированию») образа, идеи и т. п. Имеются доказательства того, что характерные психотические расстройства при шизофрении (бред, галлюцинации, мания, острые расстройства мышления и поведения) обязаны своим появлением прежде всего гиперфункции дофаминергических систем. Применение антипсихотических средств ведет к устранению избыточной дофаминергической и норадреналиновой медиации, нормализует патологический сдвиг баланса модулирующих систем мозга.

Психотропное действие АПС определяется соотношением двух основных эффектов: *антипсихотического* и *седативного* (*затормаживающего*, *нейролептического*). Первый в основном обусловлен дофаминоблокирующим и отчасти серотониноблокирующим действием; второй — центральным альфа-адреноблокирующим, в меньшей степени М-холиноблокирующим и антигистаминным свойствами; седативный эффект рассматривается часто как побочный (нежелательный), осложняющий применение АПС.

Антипсихотический эффект характеризуется:

— устранением галлюцинаций, бреда, мании, асоциальных черт поведения и стойких изменений личности;

— усилением побуждений и инициативы, интереса к окружающему, некоторым растормаживанием поведения, повышением активности.

Антипсихотический эффект при применении типичных АПС сопровождается развитием экстрапирамидных двигательных расстройств по типу паркинсонизма, нарастающих по ходу лечения. У атипичных АПС этот эффект слабо выражен или отсутствует.

Преобладающим антипсихотическим действием обладают следующие АПС (расположены в порядке убывания активности):

галоперидол, трифлуоперазин, флупентиксол, амисульприд, зуклопентиксол, рисперидон, флуфеназин, перфеназин, оланзапин, сульпирид.

Это наиболее ценные средства для лечения больных со стойкой психотической симптоматикой: галлюцинациями, бредом, маниями, нарушениями поведения и мышления. Седативный (затормаживающий) компонент у перечисленных препаратов сильно редуцирован или отсутствует (у сульпирида, амисульприда).

Седативный эффект АПС характеризуется:

- устранением психомоторного возбуждения, общей психической и двигательной заторможенностью, апатией, сонливостью, снижением мышечного тонуса;
- ослаблением побуждений, эмоциональных проявлений (страха, агрессивности и др.), инициативы, «параличом воли», потерей интереса к окружающему.

Седативному эффекту неизбежно сопутствуют вегетативные нарушения, связанные с периферическим альфа-адреноблокирующим и М-холиноблокирующим действием препаратов: снижение АД (возможны коллаптоидные реакции), тахикардия, сухость во рту, нарушение зрения, снижение тонуса кишечника и мочевого пузыря и др.

Седативный эффект явно преобладает над антипсихотическим у следующих АПС (в порядке убывания активности):

дроперидол, хлорпромазин, левомепромазин, клозапин, хлорпротиксен, кветиапин, перициазин, тиоридазин, тиаприд.

Действие перечисленных препаратов развивается быстро — это средства начальной терапии психозов с выраженным общим возбуждением, беспокойством, агрессивностью, средства первой помощи при остром психомоторном возбуждении разной природы.

Разделение АПС на антипсихотические и седативные имеет важное значение для клиники при выборе препаратов. Психиатры часто не удовлетворяются таким делением и дополнительно различают группы успокаивающе-стимулирующих АПС, антипсихотических с избирательным и общим действием; такая классификация представляет уже специальный интерес. Однако следует иметь в виду, что при увеличении дозировок различия между препаратами стираются и все они начинают оказывать «глобальное» угнетающее действие на психику и рефлекторную активность.

АПС обладают и другими важными эффектами, имеющими применение в медицинской практике.

Потенцирование наркоза и аналгезии. Это свойство проявляется в усилении и удлинении действия общих анестетиков, анальгетиков, снотворных средств и других депрессантов ЦНС (в том числе алкоголя). Совместное назначение таких препаратов с АПС безопасно, так как одновременно усиливается угнетающее влияние депрессантов на жизненно важные центры. Потенцирующее действие

обусловлено главным образом блокадой альфа-адренорецепторов ретикулярной формации ствола мозга и снижением потока активирующих влияний на кору. Наиболее выражено оно у седативных АПС (дроперидола, хлорпромазина и др.). Чаще других для потенцирования наркоза и аналгезии используется дроперидол.

Противорвотное действие. АПС предупреждают рвоту, возникающую в результате раздражения рецепторов триггер-зоны (пусковой зоны рвотного центра), заложенных в продолговатом мозге на дне четвертого желудочка. Раздражителями этих рецепторов могут быть продукты нарушенного обмена веществ (рвота при беременности, азотемии, лучевой болезни), некоторые фармакологические агенты (апоморфин, морфин, отдельные противоопухолевые препараты и др.). АПС эффективны также при рвоте, возникающей во время и после общей анестезии. Механизм противорвотного действия связан с блокадой дофаминовых и серотониновых рецепторов триггер-зоны, в результате чего сигналы не поступают в рвотный центр. Рвотный акт, путь которого «обходит» эту зону, довольно устойчив к АПС (например, при раздражении вестибулярного аппарата, рецепторов слизистой желудка).

По выраженности противорвотной активности АПС можно расположить в следующий ряд:

галоперидол > дроперидол > флуфеназин > перфеназин > сульпирид > хлорпромазин.

Кроме того, АПС способны подавлять икоту.

Гипотензивное действие характерно для седативных АПС (хлорпромазина, дроперидола и др.), особенно в начале лечения (для предупреждения коллаптоидных реакций рекомендуется постельный режим в течение 1–2 ч после инъекции); понижение АД сопровождается рефлекторной тахикардией. Гипотензивное действие связано с блокадой альфа-адренорецепторов в гипоталамусе и в периферических сосудах. Сосудорасширяющий эффект имеет самостоятельное значение при шоке (для предупреждения централизации кровообращения и улучшения кровоснабжения органов), при гипертоническом кризе. АПС наиболее эффективны в тех случаях, когда гипертонический криз сопровождается общим возбуждением, беспokoйством, страхом смерти.

Понижение температуры тела (гипотермическое действие) характерно для всех АПС, особенно выражено при низкой температуре окружающей среды, при применении общих анестетиков. Обусловлено снижением активности терморегулирующих центров гипоталамуса (в результате блокады адрено- и серотониновых рецепторов) и уменьшением теплопродукции, а также расширением сосудов и увеличением отдачи тепла. В наибольшей степени выражено у хлорпромазина и других седативных АПС.

АПС разных групп различаются по выраженности основных и побочных эффектов. Даже внутри одной группы каждый препарат имеет свой индивидуальный спектр активности, определяющий его применение.

Показания к применению антипсихотических средств:

1. Психозы с бредом, галлюцинациями, маниями, агрессивностью, имеющие, как правило, хроническое течение (разные формы шизофрении, маниакально-депрессивный психоз в маниакальной фазе, нарушения психики при органических поражениях мозга, эпилепсии и т. п.).

Фармакотерапия проводится специалистами-психиатрами. Препараты подбирают индивидуально. Назначают АПС с преобладающим антипсихотическим дей-

ствием (*галоперидол, трифлуоперазин, рисперидон* и др.). При остром галлюцинозе препараты вводят внутримышечно или внутривенно капельно; для поддерживающей терапии назначают внутрь, постепенно увеличивая дозы. В ряде случаев для поддержания ремиссии предпочтительнее применять АПС длительного действия. Выпускаются пролонгированные формы некоторых препаратов: *флуфеназин-деканоат* (внутримышечно 1 раз в 2–4 нед.), *галоперидол-деканоат* (внутримышечно 1 раз в 4 нед.), *рисперидон* (внутримышечно 1 раз в месяц).

2. Психомоторное возбуждение, возникающее при обострении психических заболеваний; реактивные психозы с аффективными проявлениями при травмах, инфекциях, в послеоперационном периоде, при психотравмирующих ситуациях (стихийные бедствия, массовые катастрофы и т. п.); алкогольный делирий, тяжелый абстинентный синдром.

Острые нарушения поведения, мышления и сознания представляют опасность для самих больных и окружающих. Задача неотложной терапии и изоляции больного может возникнуть перед врачом общего профиля, фельдшером, медсестрой, а не только перед специалистом-психиатром. Выбор препарата в таких случаях остается весьма узким: в большинстве ситуаций предпочтение отдается седативным АПС (*хлорпромазин, левомепромазин, дроперидол*) или *галоперидолу* в больших дозах. Обычный путь введения — внутримышечный. Конечная доза корректируется в ходе лечения за счет дробного введения с интервалами 40–60 мин. Наиболее типичные варианты назначения приведены в табл. 49.

Таблица 49

Наиболее типичные варианты назначения АПС

Состояние	Препараты и дозы*
Психомоторное возбуждение разного генеза, «дебют» или рецидив шизофрении с возбуждением; психопатическое возбуждение с агрессивностью; алкогольный делирий, тяжелый абстинентный синдром	Хлорпромазин (2,5 % по 2–5 мл) Левомепромазин (2,5 % по 2–4 мл) Галоперидол (0,5 % по 2–3 мл)
Возбуждение с явлениями галлюциноза, психического автоматизма; острый галлюциноз, паранойд, бредовые идеи преследования, отравления, ревности и т. п.	Галоперидол (0,5 % по 2–3 мл) Трифлуоперазин (0,2 % по 1–2 мл)

* Приведены альтернативные назначения (внутримышечно, дробно, начиная с меньшего объема).

После купирования состояния острого психомоторного возбуждения при необходимости лечение продолжают уже в стационаре антипсихотическими средствами или другими психотропными препаратами (анксиолитиками, антидепрессантами).

3. Некоторые пограничные состояния: психопатии, повышенная возбудимость, агрессивность, нарушения поведения у детей, подростков, пожилых людей. В качестве «корректоров поведения» назначают коротким курсом мягко действующие АПС — *перiciaзин (неулептил), тиоридазин*. При тяжелых и острых психопатических нарушениях — *хлорпротиксен, клозапин* и более сильные препараты. При нарушениях поведения у больных хроническим алкоголизмом и наркоманией, при абстинентном синдроме — *тиаприд*.

4. Тошнота и рвота центрального происхождения, икота. Назначают *перфеназин*, *сульпирид*, реже *галоперидол* и др. Применение АПС в первой половине беременности (рвота беременных) не рекомендуется в связи с возможной тератогенной активностью препаратов. В последнее время по этому показанию АПС вытесняются препаратами с более избирательным действием на триггерную зону рвотного центра (*метоклопрамид* и др.).

5. Травматический и ожоговый шок, при котором для улучшения кровоснабжения органов (только после ликвидации дефицита ОЦК) используется капельное вливание в вену *дроперидола* или других АПС с выраженным альфа-адреноблокирующим действием на сосуды (*хлорпромазин*, *левомепромазин*); дозы препаратов должны быть предельно низкими (например, 0,1–0,15 мг/кг хлорпромазина или левомепромазина).

6. Гипертонические кризы с явлениями энцефалопатии (*дроперидол*, *хлорпромазин*, *левомепромазин*), часто в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

7. Вегетоневрозы, сопровождающие ишемическую болезнь сердца, язвенную болезнь желудка, климактерический период; при дискинезиях невротической природы — иногда вместе с основными средствами в небольших дозах назначают «мягкие» АПС, обладающие умеренным анксиолитическим и антидепрессивным действием, — *перициазин*, *хлопротиксен*, *сульпирид*.

8. Нейролептаналгезия как метод хирургического обезболивания (*дроперидол* в сочетании с опиоидным анальгетиком *фентанилом*). Потенцирование анальгезии при тяжелых ожогах, неоперабельных опухолях и т. п. (*дроперидол*, *хлорпромазин* и другие в комбинации с опиоидными анальгетиками).

Побочные эффекты и осложнения. Они зависят от принадлежности АПС к той или иной химической группе, преобладающего механизма действия, длительности применения.

Экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, мышечные дистонии, дискинезии разной локализации и выраженности), обусловленные длительной блокадой дофаминовых D_2 -рецепторов в нейронах экстрапирамидной системы. При длительной терапии типичными АПС эти нарушения наблюдаются у 25–38 % больных. Обычно ярко выражены, быстро возникают и трудно поддаются обратному развитию при применении сильных антипсихотических препаратов (*галоперидола*, *трифлуоперазина*, *перфеназина* и др.). Выражены слабее, медленно развиваются и быстро исчезают при лечении седативными АПС (*хлорпромазином*, *левомепромазином*). Чем сильнее сопутствующие М-холиноблокирующие свойства препарата, тем экстрапирамидные нарушения меньше (у *хлорпротиксена*, *перициазина*, *тиоридазина*). Практически отсутствуют экстрапирамидные расстройства при применении атипичных АПС — *клозапина*, *оланзапина* (оказывают значительное центральное М-холиноблокирующее действие, слабо выражено дофаминоблокирующее), *сульпирида*, *тиаприда*, *рисперидона* (не блокируют дофаминовые рецепторы нейронов экстрапирамидной системы).

Для симптоматической терапии экстрапирамидных двигательных расстройств при длительном лечении АПС используют антипаркинсонические средства — центральные М-холиноблокаторы (*тригексифенидил*, *бипериден*).

Эндокринные нарушения довольно быстро развиваются при применении больших доз АПС. Проявляются они снижением продукции половых гормонов, развитием импотенции и бесплодия. Из-за избыточной продукции пролактина у женщин отмечается аменорея, галакторея, у мужчин — увеличение молочных желез

(гинекомастия). Снижается секреция многих гормонов гипофиза (АКТГ, СТГ, ТТГ, гонадотропных гормонов, окситоцина и др.). Замедляется обмен веществ, возникает ожирение. Эндокринные нарушения нередко являются причиной отказа больных от продолжения необходимой терапии.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД вплоть до коллапса (особенно при парентеральном введении препаратов), тахикардия. Эти явления наиболее характерны для АПС с выраженным альфа-адреноблокирующим действием (хлорпромазин, левомепромазин, клозапин, хлорпротиксен) и особенно легко возникают у больных с дефицитом ОЦК.

Часто возникают и *другие вегетативные сдвиги*, связанные с периферическим М-холиноблокирующим действием многих препаратов: сухость во рту, расширение зрачков, повышение внутриглазного давления, атонический запор, затруднение мочеиспускания и т. д. Производные бутирофенона и родственные соединения М-холиноблокирующим действием практически не обладают.

Гепатотоксическое действие чаще имеет место при лечении производными фенотиазина. Нарушение функции печени, как правило, сопровождается желтухой.

Аллергические реакции в виде различных кожных проявлений (зуд, сыпь). Самыми опасными осложнениями терапии АПС считают агранулоцитоз и гемолитическую анемию. Их вызывают производные фенотиазина и клозапин. Аллергические реакции требуют отмены препаратов и соответствующего лечения.

Осложнения со стороны глаз: помутнение роговицы и хрусталика (у 20–30 % больных, длительно получающих АПС).

Злокачественный нейролептический синдром (синдром злокачественной гипертермии) — это редко встречающееся, опасное для жизни осложнение, развивается при длительном применении больших доз типичных АПС (галоперидола, флуфеназина и др.). Проявляется напряжением (ригидностью) мышц, высокой температурой, достигающей критических значений, учащением дыхания, нарушением сердечного ритма, быстрым развитием коматозного состояния. Препаратом выбора для борьбы с этим осложнением является *дантролен (дантриум)*. Назначают также агонисты дофамина (*бромокриптин*), *диазепам*; проводят симптоматическую терапию.

Анксиолитические средства (транквилизаторы)

Анксиолитические средства (транквилизаторы)¹ — это психотропные средства, способные избирательно устранять тревогу, страх, явления эмоциональной неустойчивости, напряженность. Эффективны при нарушениях невротического уровня (неврозах) и при пограничных состояниях.

Первые анксиолитические средства (транквилизаторы, атарактики, антифобические средства) (лат. *anxius* — тревожный, охваченный страхом; *tranquillium* — покой; греч. *ataraxia* — невозмутимость, спокойствие духа; *phobos* — страх) появились в 1955 г. и быстро приобрели популярность у больных и здоровых людей как средства коррекции психоэмоционального состояния при различных соматических заболеваниях, неврозах, жизненных неудачах, конфликтах, робости и т. п. В настоящее время анксиолитики по частоте применения вышли на первое место в мире.

¹ Любопытно, что термин «транквилизатор» («успокоитель») появился во Франции более 100 лет назад. Им обозначали специальное кресло, к которому привязывали больных с психомоторным возбуждением, не поддающихся уговорам.

К постоянно расширяющемуся классу анксиолитических средств относятся препараты разной химической структуры, с разным механизмом действия. Однако основными, наиболее важными и многочисленными на сегодняшний день являются производные бензодиазепина.

Бензодиазепины по спектру действия существенно различаются между собой, некоторые препараты были рассмотрены ранее как снотворные средства (*нитразепам*, *мидазолам* и др.); другие — в группе средств купирования судорог (*диазепам*), противоэпилептических (*клоназепам*), антиспастических средств (*феназепам*, *диазепам*).

Общим свойством всех анксиолитиков является наличие у них анксиолитического, или противотревожного, действия. Различная выраженность последнего и сопутствующих эффектов позволяет разделить анксиолитики на две группы:

1) «большие» (сильные), обладающие наиболее быстрым, надежным и ярким противотревожным и седативным действием, как правило, отрицательно влияющие на скорость и точность психомоторных реакций, тонкую координацию движений, умственную и физическую работоспособность;

2) «малые» (дневные), обладающие избирательным противотревожным действием, слабой седативной активностью; они оказывают минимальное влияние на умственную и физическую работоспособность, точность и скорость психомоторных реакций (табл. 50).

Таблица 50

Классификация анксиолитических средств — производных бензодиазепина

«Большие» (сильные) анксиолитики	«Малые» (дневные) анксиолитики
<i>Производные бензодиазепина</i>	
Феназепам Диазепам (сибазон, седуксен, реланиум) Хлордиазепоксид (хлзепид, элениум) Оксазепам (нозепам) Лоразепам (лорафен) Алпразолам (алзолам, хелекс)	Медазепам (мезапам) Тофизопам (грандаксин)
<i>Препараты других групп</i>	
Гидроксизин (атаракс)	Фенибут (анвифен) Мебикар (мебикс, адаптол) Фабомотизол (афобазол) Буспирон (спитомин) — атипичный анксиолитик

Механизм действия производных бензодиазепина на клеточном уровне был рассмотрен ранее (см. «Снотворные средства», «Противосудорожные средства»). Производные бензодиазепина взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами, повышают чувствительность ГАМК_A-рецепторов к тормозному медиатору ГАМК, что приводит к усилению тормозных процессов в ЦНС.

Бензодиазепиновые рецепторы разных структур мозга имеют разную плотность и обладают неодинаковой чувствительностью к препаратам этого ряда. Наибольшая плотность высокочувствительных рецепторов обнаружена в комплексе взаимосвязанных структур, представляющих собой «нервный субстрат

эмоций», который включает лимбическую систему (прежде всего — миндалину, гиппокамп) и кору мозга. В меньшем количестве и в основном низкочувствительные бензодиазепиновые рецепторы находятся в некоторых ядрах гипоталамуса, таламуса, мозжечке, ретикулярной формации, спинном мозге («малые» бензодиазепиновые анксиолитики практически не взаимодействуют с низкочувствительными рецепторами).

Спектр фармакологического действия. Производные бензодиазепина несколько различаются по спектру фармакологической активности, имеют индивидуальные особенности психотропного действия и поэтому используются в медицине в разных направлениях. Действие препаратов во многом зависит от дозы; по мере увеличения доз различия между отдельными представителями группы ослабевают.

Анксиолитическое (противотревожное) действие является основным свойством бензодиазепинов, определяющим их применение. Оно обусловлено влиянием препаратов на бензодиазепиновые рецепторы в «нервном субстрате эмоций», с участием которого формируется комплексный эмоциональный ответ с различными психическими, двигательными, вегетативными проявлениями. Анксиолитический эффект характеризуется уменьшением тревоги, страха, эмоциональной лабильности, снятием психического напряжения, стабилизацией вегетативных функций.

Эмоции отрицательного характера (тревога, страх, психическая напряженность, конфликтность, гнев и т. п.), связанные с трагедиями, жизненными неудачами, конфликтами, воздействием опасной, враждебной среды, психическими и физическими травмами, соматическими болезнями (перечисленные ситуации объединяет общее понятие — «стресс»), ведут к мобилизации защитно-приспособительных механизмов и сопровождаются моторными, вегетативными и эндокринными сдвигами. Часто повторяясь, отрицательные эмоции могут создавать доминантный очаг в структурах лимбической системы и приводить к стойким невротическим состояниям (неврозам) с соответствующими соматическими проявлениями. Эти эмоции «отрицательны вдвойне» у людей с патологией сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, кожных покровов и т. п.

При применении бензодиазепиновых анксиолитиков жизненные ситуации, которые ранее воспринимались как стрессовые, получают более спокойную, трезвую оценку, в результате чего психика и функции вегетативных систем защищаются от избыточного и не оправданного обстоятельствами участия в стрессовых реакциях. Таким образом, анксиолитический эффект лежит в основе надежного стресс-протективного действия этих препаратов. Критическое отношение к событиям и собственным поступкам сохраняется полностью (в отличие от действия алкоголя).

При приеме малых доз бензодиазепинов со слабым седативным эффектом (*диазепам, оксазепам, алпразолам*) и особенно «малых» транквилизаторов (*медазепам, тофизопам*) анксиолитическое действие сопровождается некоторой активацией поведения. Наблюдается повышение (восстановление) инициативы, контактности, смелости принятия ответственных решений. По своей природе это — результат растормаживания, «расковывания» мозга в трудных, опасных стрессовых ситуациях. Уменьшается значение таких личностных качеств, как робость, неуверенность в себе, боязнь совершить ошибку. Некоторые препараты (алпразолам, медазепам, тофизопам) при этом оказывают умеренное антидепрессивное действие.

Седативный эффект состоит в ослаблении общего уровня реагирования на раздражители и напоминает действие малых доз антипсихотических средств, барбитуратов, но значительно уступает последним. Механизм его связан с действием препаратов на другой тип бензодиазепиновых рецепторов (менее чувствительных к бензодиазепинам), локализованных в ретикулярной формации ствола мозга, в неспецифических ядрах таламуса; по-видимому, потенцируется также работа внутрикорковых тормозных нейронов. Степень седативного действия нарастает с дозой и при повторных приемах, особенно длительных (из-за накопления активных метаболитов). Быстро седативный эффект начинает проявляться при применении *феназепама*, *хлордiazепоксида*; у «малых» бензодиазепиновых анксиолитиков (*медазепам*, *тофизопам*) этот эффект даже в больших дозах выражен слабо, а в терапевтических — отсутствует.

Седативный эффект ведет к снижению быстроты и точности реакций на внешние стимулы, сонливости, падению умственной работоспособности. Амбулаторное назначение любых бензодиазепиновых препаратов людям водительских профессий, монтажникам и строителям, работающим на высоте, недопустимо.

Снотворное действие в той или иной мере присуще всем бензодиазепинам. Проявляется в ускорении засыпания, увеличении общей продолжительности сна. В целом оно пропорционально седативному эффекту (характеристика снотворного действия производных бензодиазепина дана в подразделе «Снотворные средства»).

Миорелаксирующий эффект проявляется снижением тонуса и силы сокращений скелетных мышц при применении бензодиазепинов; этот эффект нарастает при увеличении дозы препаратов. Обусловлен усилением тормозных влияний вставочных ГАМКергических нейронов на мотонейроны спинного мозга. Расслабление мышц обычно способствует снятию напряжения, ослаблению чувства страха, однако часто рассматривается как нежелательное, ограничивающее применение бензодиазепинов. Имеет самостоятельное значение при лечении некоторых видов спастичности. Слабо выражен у «малых» (дневных) транквилизаторов (*медазепам* и др.).

Противосудорожное действие. Бензодиазепины прерывают приступы судорог при эпилепсии, предупреждают их при остром кислородном голодании (гипоксии) и при гипероксии, отравлении многими судорожными ядами, при нейроинфекциях, черепно-мозговых травмах и т. п. Наиболее активны в этом отношении *дiazепам* и *феназепам*. Противосудорожный эффект — одно из самых ценных качеств бензодиазепинов в широкой клинической практике и при оказании неотложной помощи (препараты выбора). В основе его лежит способность препаратов подавлять судорожные разряды в гиппокампе, который первично вовлекается в патогенез большинства судорожных реакций.

Потенцирование наркоза и аналгезии характерно для всех производных бензодиазепина. Проявляется усилением и увеличением продолжительности действия общих анестетиков, опиоидных и неопиоидных анальгетиков и других средств, угнетающих ЦНС (в том числе алкоголя). В отличие от антипсихотических средств, бензодиазепины лишь незначительно (в больших дозах) усиливают угнетающее влияние депрессантов ЦНС на жизненно важные центры (дыхательный и сосудодвигательный).

Бензодиазепиновые анксиолитики различаются по фармакокинетике, выраженности основных фармакологических эффектов (табл. 51). Особенности действия препаратов следует учитывать при их выборе для клинического применения.

Таблица 51

**Сравнительная характеристика анксиолитиков,
производных бензодиазепамина**

Основные эффекты	Препараты					
	Фена- зепам	Диазе- пам	Хлордiazе- поксид	Окса- зепам	Алпразо- лам	Меда- зепам
Анксиолитический	++++	+++	+++	++	+++	++
Седативный	++++	++	+++	+	+	— +
Снотворный	+++	++	++	+	+	—
Противосудорожный	+++	+++	++	+	+	—
Миорелаксирующий	+++	+++	++	+	— +	— +
Потенцирующий	+++	++	++	+	+	+
Легкий стимулирующий («растормаживающий»)	—	— +	—	+	+	++
T _{1/2} , ч (включая активные метаболиты)	24—48	50—150	17—65	10*	12—15	10—20

* Не образует активных метаболитов.

Бензодиазепины достаточно полно, хотя и медленно, всасываются из желудка; наиболее быстро — алпразолам и феназепам (эффект наступает через 15—20 мин), средняя скорость — у диазепам и хлордiazепоксида (20—30 мин), медленнее других всасывается оксазепам (через 30—40 мин). Пик концентрации в крови достигается через 1—2 ч. Примерно с такой же скоростью идет резорбция препаратов из мышцы — с точки зрения срочности терапии внутримышечный путь не имеет преимуществ перед пероральным. Только при внутривенном введении (дiazепам) эффект наступает быстро (через 1—2 мин). Являясь липофильными веществами, бензодиазепины хорошо проникают через биологические барьеры. Они подвергаются почти полной, но различной биотрансформации в печени с образованием как неактивных, так и активных метаболитов, которые как бы продолжают действие самого препарата. Метаболиты выводятся с мочой и желчью. Период полувыведения (T_{1/2}) большинства препаратов вместе с активными метаболитами составляет более 10 ч, поэтому их ежедневный 2—3-кратный прием приводит к кумуляции. Преимущества в таких случаях имеют бензодиазепины средней длительности действия, не образующие активных метаболитов, такие как *оксазепам* (*нозепам*). У больных с нарушением функции печени и почек, а также у пожилых пациентов замедление биотрансформации и выведения бензодиазепинов может привести к токсической кумуляции при длительном приеме препаратов. В таких случаях необходимо снижение дозы в 2—3 раза.

Показания к применению. Производные бензодиазепамина используются чрезвычайно широко. По статистическим данным, бензодиазепиновые анксиолитики значительно чаще назначаются терапевтами, хирургами и врачами других профилей, нежели невропатологами и психиатрами. Здесь приводятся лишь основные показания к применению:

1. Неврозы, невротические реакции, психопатии и другие пограничные состояния (нетяжелые); острые панические реакции, алкогольный абстинентный синдром. Бензодиазепины здесь можно рассматривать как препараты выбора; в более трудных и острых случаях (с возбуждением, агрессивностью и т. п.) показано применение антипсихотических средств.

Лечение неврозов и психопатических состояний проводит врач-психиатр. Препарат из группы «больших» анксиолитиков, дозу и схему лечения каждому больному подбирают индивидуально.

2. Неврозоподобные состояния, сопровождающие соматические заболевания, в патогенезе которых большая роль принадлежит нейрогенному фактору (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, обострение гипертонической болезни, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма и т. п.). Анксиолитики (*диазепам, хлордиазепоксид, оксазепам, алпразолам, медазепам* и др.) назначают вместе с основной (специфической) терапией этих заболеваний.

3. Судорожный синдром (*диазепам, феназепам* внутривенно), эпилепсия (*клоназепам*), мышечный гипертонус на почве травм ЦНС, инсультов и т. п., при лечении столбняка (*диазепам, феназепам*).

4. Нарушения сна (*нитразепам, оксазепам, мидазолам*, см. «Снотворные средства»). Устранять бессонницу, возникающую при неврозах и неврозоподобных состояниях, повышенной тревожности, беспокойстве, будут любые «большие» анксиолитики (*феназепам, диазепам, хлордиазепоксид* и др.).

5. В составе премедикации перед наркозом у больных с высокой психоэмоциональной реакцией на предстоящую операцию, в том числе у детей, при амбулаторных стоматологических и иных вмешательствах (*диазепам, хлордиазепоксид* и др.).

6. Для атаралгезии (транквилоаналгезии) — *диазепам* или *феназепам* в сочетании с опиоидными анальгетиками (*фентанилом, тримеперидином* и др.) — в педиатрической, гериатрической хирургии и у больных с высоким анестезиологическим риском; при лечении травм и ожогов, в профилактике шока; при подготовке больных к сложным болезненным лечебно-диагностическим манипуляциям.

7. Стрессовые ситуации у здоровых людей. «Расковывающий» эффект препаратов, предупреждение возможных невротических срывов — основной смысл их применения. Следует иметь в виду те ограничения, которые накладывают седативный, снотворный и миорелаксирующий эффекты. Определенные преимущества здесь имеют «малые» (дневные) анксиолитики (*медазепам, тофизопам*). Применение любых бензодиазепинов в этом направлении недопустимо у людей водительских профессий (шоферы, летчики) и высотников (монтажники, строители).

Побочные эффекты. Анксиолитики бензодиазепинового ряда, как правило, хорошо переносятся больными и не вызывают серьезных осложнений. Из нежелательных явлений следует отметить возможность развития *психологической и физической зависимости* (иногда уже через 3–4 нед. лечения). Важную роль в возникновении зависимости играет необоснованное назначение анксиолитиков для торможения любой незначительной эмоциональной реакции или для ее профилактики. В таких случаях внезапное прекращение приема препарата сопровождается *синдромом «отдаги»* (и *отмены*), проявляющимся нарушением сна, возбуждением, возвращением тревожности, головной болью, вегетативными нарушениями, в тяжелых случаях — судорогами и т. п.

Основные меры профилактики синдрома абстиненции состоят в минимально необходимом сроке лечения, избегании внезапных перерывов и постепенном снижении доз в конце терапии (на 5–10 % каждые 5 сут). При применении препаратов короткого действия (*мидазолам, оксазепам*), которые наиболее часто вызывают синдром отмены, уменьшение дозы должно быть более медленным.

Систематический курс лечения бензодиазепинами нецелесообразно проводить дольше 4–12 нед. (включая время постепенной отмены препарата), так как к ним постепенно развивается *привыкание* и терапевтическая эффективность па-

дает. Лечение лучше проводить короткими курсами по 7–10 дней, с перерывами, до появления признаков усиления тревожной симптоматики.

При использовании бензодиазепинов в качестве анксиолитиков возможны и такие побочные эффекты, как снижение работоспособности, настроения, сонливость, мышечная слабость, пошатывание при ходьбе, замедление психомоторных реакций и т. п. Эти эффекты обусловлены седативными, снотворными и миорелаксирующими свойствами веществ и у разных представителей группы выражены в неодинаковой мере. Они зависят от особенностей взаимодействия с разными типами бензодиазепиновых рецепторов, от фармакокинетики препаратов, от состояния функций печени и почек: больше выражены у бензодиазепинов длительного действия, дающих в организме активные метаболиты; минимально выражены у алпразолама и дневных транквилизаторов. При длительном лечении бензодиазепинами могут развиваться депрессивные состояния.

Анксиолитик небензодиазепиновой структуры — *гидроксизин (атаракс)* — обладает умеренно выраженными анксиолитическим (противотревожным) и седативным действиями. Механизм действия препарата связан с блокадой в ЦНС H_1 -гистаминовых рецепторов и М-холинорецепторов. Обладает и периферическими эффектами: противоаллергическим (устраняет зуд при крапивнице), спазмолитическим, бронхорасширяющим. Применяется (внутрь и внутримышечно) для купирования тревоги, чувства внутреннего напряжения при неврозах, психических и соматических заболеваниях, хроническом алкоголизме, алкогольной абстиненции, может использоваться для премедикации и в качестве противозудного средства. Побочные эффекты выражены слабо и, как правило, исчезают через несколько дней от начала лечения (сонливость, сухость во рту, головная боль и др.). Не вызывает привыкания и лекарственной зависимости, синдрома «отдачи».

Небензодиазепиновые «малые» (дневные) анксиолитики (*фенибут, мебикар, афобазол*) имеют те же преимущества, что и «малые» бензодиазепиновые (см. табл. 51 «Медазепам»). Оказывают легкое «растормаживающее» действие на поведение, не нарушают психомоторные реакции, не кумулируют при длительном приеме, не токсичны. Применяются в качестве стресс-протективных средств, при тяжелых неврозоподобных состояниях, расстройствах адаптации.

Буспирон отличается от других анксиолитиков своим механизмом действия (влияет на серотонинергические процессы в ЦНС), обладает дополнительным антидепрессивным эффектом.

Седативные средства

Препараты этой группы оказывают недифференцированное успокаивающее действие за счет понижения возбудимости ЦНС, ее реактивности к различным стимулам.

В историческом плане эта группа лекарств появилась значительно раньше антипсихотических средств и анксиолитиков. Седативные средства обладают умеренно выраженным успокаивающим действием, что приближает их к анксиолитикам. Однако в отличие от последних они слабо влияют на эмоциональную сферу, не устраняют чувства страха и неэффективны при психических расстройствах.

В качестве седативных средств применяются:

— препараты растений (*валерианы, пустырника, пассифлоры, мелиссы, пиона, хмеля, мяты, ромашки* и др., различные седативные сборы и официальные фитопрепараты — *ново-пассит, персен* и др.);

— бромиды (натрия и калия), бромкамфора;
— снотворные средства в малых дозах, составляющих $\frac{1}{3} - \frac{1}{10}$ от снотворной (фенобарбитал) — в составе комбинированных препаратов.

В различных комбинациях действие седативных средств усиливается, поэтому в медицинской практике часто используются седативные микстуры (*микстура Кватера, Иванова-Смоленского* и др.) и комбинированные препараты, выпускаемые фармацевтической промышленностью (*корвалол* и т. п.).

Успокаивающее действие седативных средств есть наименьшая степень угнетения мозга в ряду: седация — сон — наркоз. Как и общие анестетики, на системном уровне седативные средства влияют не на все отделы мозга одинаково. В первую очередь они снижают возбудимость коры мозга, ретикулярной формации ствола с ее связями.

Действие седативных средств характеризуется снижением общего уровня возбудимости мозга, всех видов активности, беспокойства, раздражительности, конфликтности, психоэмоционального напряжения, при этом они не обладают специфическим противотревожным действием. При невротических состояниях уступают по активности «большим» анксиолитикам, причем различия выступают тем ярче, чем выраженнее невроз. При пограничных состояниях седативные средства неэффективны. Снижение реактивности ЦНС при приеме успокаивающих средств способствует наступлению сна. Все они усиливают действие снотворных, анальгетиков и других депрессантов ЦНС. При длительном приеме седативные средства не вызывают психологической и физической зависимости (кроме комбинированных препаратов, содержащих фенобарбитал).

Показания к применению седативных средств: нетяжелые невротические состояния, в том числе различные вегетоневрозы (кардионеврозы, спазмы ЖКТ и т. п.); нарушения сна (затруднение засыпания); острое повышение нервной возбудимости в разных ситуациях.

Седативные препараты растительного происхождения — многочисленные средства народной медицины. Используются в виде вытяжек из растительного сырья: настои и настойки валерианы, пустырника, жидкий экстракт пассифлоры (сухие экстракты валерианы, пустырника выпускаются в таблетках); в виде сложных комбинаций (успокоительные сборы № 2 и № 3), комбинированных препаратов (ново-пассит). Все они эффективны лишь при курсовом применении в условиях, когда повышенная возбудимость, раздражительность, дискомфорт в области сердца, дистония гладкомышечных органов, затруднение засыпания не достигают уровня невроза. Вместе с тем препараты растительного происхождения обычно малотоксичны, хорошо переносятся и могут назначаться амбулаторно, особенно в гериатрической практике и детям.

Соли бромистоводородной кислоты — натрия и калия бромиды, бромкамфора — широко использовались в недалеком прошлом, но в связи с недостаточной активностью и побочными реакциями при длительном применении сейчас назначаются редко и почти исключительно в комбинациях (например, натрия бромид включен в состав микстуры Кватера).

Нельзя забывать, что в состав ряда комбинированных препаратов — *корвалол, валокардин, корвалдин, валосердин* — входит фенобарбитал (вместе с этиловым эфиром бромизовалериановой кислоты, мятным маслом и другими компонентами). В 20 каплях этих препаратов (разовая доза) содержится примерно 7,5 мг фенобарбитала. Кроме седативного эффекта, эти препараты обладают спазмолитическим действием, рефлекторно расширяют коронарные сосуды, ослабляют боли

в сердце и тахикардию при кардионеврозах. Длительный прием таких препаратов может вызвать лекарственную зависимость.

Антидепрессанты

Антидепрессанты (тимолептики, тимоаналептики) — это психотропные средства, способные ослаблять психическую депрессию, «исправлять» патологически измененное настроение, возвращать интерес к жизни, активность и оптимизм.

Первый антидепрессант появился в конце 50-х гг. XX столетия — это был ипрониазид (сейчас в нашей стране не применяется) — соединение, полученное на основе известного к тому времени противотуберкулезного препарата изониазида. Было установлено, что в основе его действия лежит ингибирование моноаминоксидазы мозга — фермента, инактивирующего основные моноаминовые медиаторы: серотонин, норадреналин, дофамин. Примерно в те же годы было открыто сильное антидепрессивное действие ряда трициклических соединений, и вскоре был предложен новый антидепрессант имипрамин, в основе действия которого лежит нарушение обратного захвата пресинаптическими окончаниями тех же моноаминов. Названные препараты явились родоначальниками новой группы психотропных средств — антидепрессантов. Сегодня это одна из наиболее быстро развивающихся областей психофармакологии, что обусловлено запросами практики: в мире отмечается прогрессирующий рост частоты депрессий (более 5 % населения страдают депрессиями). В общемедицинской практике за рубежом применение антидепрессантов весьма распространено: по частоте назначения они стоят на втором месте среди психотропных средств (после анксиолитических средств).

Колебания настроения бывают в жизни каждого человека, но с исчезновением причины или вследствие самоконтроля они сглаживаются. Если же внешние причины слишком значительны и действуют длительно, подавленность настроения становится прочной и переходит в депрессию. Это большая группа так называемых экзогенных (или реактивных) депрессий (составляют около 60 % всех депрессий), в основе которых могут лежать тяжелые психические травмы (потеря близкого человека, непреодолимые трудности и т. п.), тяжелые, часто неизлечимые, соматические заболевания, глубокое умственное и психическое утомление, злоупотребление психотропными средствами (антипсихотические, анксиолитические, снотворные), алкоголем. Другую группу составляют эндогенные депрессии: депрессивные компоненты психических болезней (шизофрении, маниакально-депрессивного психоза и др.), депрессии старческие, атеросклеротические, посттравматические, постинфекционные и т. п.

Механизмы формирования и фиксации настроения сложны и еще плохо изучены. В этих процессах участвует кора больших полушарий, лимбическая система мозга — «нервный субстрат эмоций», в том числе некоторые ядра гипоталамуса. Изучение патогенеза депрессий в значительной мере основывается на фармакологическом анализе свойств антидепрессантов, их эффективности при разных клинических проявлениях, а также на изучении патологических сдвигов обмена медиаторов у больных.

Наиболее общим свойством антидепрессантов является вмешательство в обмен и функцию основных медиаторов мозга, «причастных» к формированию настроения, — серотонина (наиболее важный) и норадреналина, меньше — дофамина и ацетилхолина. Основная направленность действия, в противоположность антипсихотическим средствам, — потенцирование моноаминергической передачи

импульсов. Разные препараты этой группы действуют неодинаково на обмен отдельных медиаторов. Классификация современных антидепрессантов основывается на особенностях механизма их действия (табл. 52).

Таблица 52

Классификация антидепрессантов

Ингибиторы моноаминоксидазы	Ингибиторы нейронального захвата моноаминов
<i>Селективные ингибиторы МАО-А обратимого действия:</i>	<i>Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов:</i>
Моклобемид (аурорикс) Пирлиндол (пиразидол)	Имипрамин (мелипрамин) Амитриптилин Кломипрамин (анафранил) Пипофезин (азафен)
	<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:</i>
	Флуоксетин (прозак) Пароксетин (паксил) Сертралин (золофт) Флувоксамин (феварин)

Ингибиторы моноаминоксидазы. Главный механизм действия этих антидепрессантов — ингибирование моноаминоксидазы (МАО), локализованной в митохондриях адренергических и серотонинергических нервных окончаний в ЦНС, а также в клетках печени, миокарда и других тканей. В результате ингибирования фермента задерживается внутриклеточная инактивация моноаминов — серотонина, норадреналина, дофамина — и усиливается выход медиаторов в синаптическую щель при поступлении импульсов. Облегчение синаптической передачи сопровождается не только восстановлением настроения, но и устранением психомоторной заторможенности, часто сопутствующей депрессии. Следует отметить, что норадреналин и дофамин разрушаются не только МАО; в синаптической щели эти медиаторы инактивируются КОМТ (катехол-орто-метилтрансферазой), поэтому при ингибировании МАО степень их накопления меньше, чем серотонина. Именно с накоплением серотонина связывают антидепрессивный эффект ингибиторов МАО. Хотя в целом стимулирующее действие этих препаратов, связанное с повышением уровня норадреналина и дофамина, нередко доминирует над антидепрессивным.

Существует два типа моноаминоксидазы, различающихся по субстратам, на которые они действуют: МАО-А инактивирует серотонин, норадреналин, в небольшой степени дофамин, разрушает также тирамин; МАО-В инактивирует преимущественно дофамин и некоторые другие активные амины (фенилэтиламин и др.). Применявшийся ранее препарат неселективного действия — *ниаламид* — полностью (необратимо) разрушал оба типа МАО, вызывал ряд нежелательных побочных явлений, в том числе так называемый «сырный» (или тираминовый) синдром. Он проявляется развитием гипертензии и других осложнений при одновременном применении препарата и некоторых продуктов (сыр, сливки, копчености, бобовые, томаты, пиво, кофе и др.), содержащих тирамин или его пред-

шественник тирозин. При применении ниаламида нередко встречались и такие осложнения, как бессонница, обострение страха, тревоги, а также (вследствие накопления дофамина) бред, галлюцинации и другие психические нарушения.

Достижением последнего времени является создание ингибиторов МАО, оказывающих селективное и обратимое действие на активность МАО типа А (*моклобемид*, *пирлиндол*). Эти препараты отличаются высокой антидепрессивной активностью, хорошей переносимостью, меньшей токсичностью и нашли широкое применение в медицинской практике, вытеснив ингибиторы МАО неселективного необратимого действия. Моклобемид оказывает дополнительное активирующее действие на поведение, а пирлиндол, в зависимости от исходного состояния больного и от дозы, оказывает мягкое стимулирующее или седативное действие. Эффект ингибиторов МАО обратимого действия развивается к концу первой недели приема, достигает максимального развития через 3–4 нед. и прекращается через 1–2 дня после отмены. В период лечения не следует употреблять в пищу продукты, содержащие тирамин, хотя вероятность развития «сырного» синдрома не столь высока, как у ниаламида.

Ингибиторы нейронального захвата моноаминов. Эту группу составляют прежде всего трициклические антидепрессанты (ТАД) (имипрамин, амитриптилин и др.). Механизм действия ТАД связан с неселективным ингибированием обратного захвата моноаминов (серотонина, норадреналина, в меньшей степени дофамина) пресинаптическими окончаниями, накоплением этих медиаторов (в большей степени серотонина) в синаптической щели и повышением эффективности синаптической передачи. Антидепрессивный эффект ТАД коррелирует главным образом с активацией (восстановлением) функции серотонинергических синапсов.

Отдельные представители ТАД имеют свои особенности действия на синаптическую передачу, определяющие спектр их психотропной активности:

- некоторые ТАД (*имипрамин*) способны повышать чувствительность постсинаптических альфа-адренорецепторов к норадреналину и оказывать дополнительное небольшое стимулирующее действие на психомоторную активность и поведение больного;

- другие ТАД (*амитриптилин*, *пипофезин*), наоборот, блокируют постсинаптические альфа-адренорецепторы и оказывают дополнительное седативное действие (устраняют тревогу, страх, двигательное беспокойство);

- отдельные ТАД (*кломипрамин*) могут вызывать седативный или стимулирующий эффект в зависимости от состояния больного и дозы препарата, т. е. они обладают так называемым сбалансированным (двуполусным, универсальным) действием;

- большинство ТАД (*амитриптилин*, *имипрамин*, *кломипрамин*) обладают М-холиноблокирующим действием, с которым отчасти связано их седативное и анксиолитическое действие, а также значительная часть побочных периферических эффектов (повышение внутриглазного давления, сухость во рту, затруднение мочеиспускания и т. д.), часто ограничивающих их применение, особенно у пожилых больных. Не оказывает М-холиноблокирующего действия только *пипофезин* (*азафен*), он же является менее активным антидепрессантом в группе ТАД.

Таким образом, разные ТАД вызывают множественные и разнонаправленные изменения синаптической передачи сразу в нескольких медиаторных системах; конечный психотропный эффект препаратов — результирующая этих изменений.

Из серьезных **побочных эффектов** ТАД следует отметить кардиотоксическое действие: ослабление сократимости сердца, аритмии и нарушения проводимости, тахикардия и т. п. — результат прямого угнетающего влияния препаратов на миокард.

В последние годы среди ингибиторов нейронального захвата появилось большое число антидепрессантов «второго поколения», достаточно безопасных для больных с соматической и неврологической патологией, пожилых людей. Большинство из них лучше переносится больными, чем препараты «первого поколения», но не превосходит их по клинической эффективности. В данную группу входят селективные ингибиторы нейронального захвата серотонина (*флуоксетин, пароксетин, сертралин* и др.), на обмен других медиаторов мозга они практически не влияют. Антидепрессивный эффект этих препаратов более избирателен; флуоксетин в начале лечения проявляет заметное дополнительное стимулирующее действие на поведение больного, пароксетин — препарат сбалансированного (двухполюсного) действия. Побочные эффекты у этих препаратов минимальны, однако при длительном применении могут возникать периферические М-холиноблокирующие эффекты, возможны реакции гиперчувствительности.

Многообразие причин и клинических проявлений депрессий требует для их профилактики и лечения набора различных антидепрессантов. Препаратам данной группы присущи три вида активности, выраженные в разных соотношениях:

1. *Основной антидепрессивный эффект* — способность повышать, восстанавливать настроение. У больных с выраженной депрессией постепенно исчезает тоска, подавленность, пессимизм, тенденция к самообвинению, чувство безнадежности, ненужности, суицидальные мысли и т. п.

2. *Дополнительный стимулирующий эффект* — активизация психомоторной активности и поведения. У больных восстанавливаются мотивации, инициатива, устраняется умственная и двигательная заторможенность, повышенная утомляемость, другие проявления астении.

3. *Дополнительный седативный эффект* — устранение отрицательных эмоций, тревоги, страхов, беспокойства и других невротических проявлений. При значительной тревоге седативное действие антидепрессантов оказывается недостаточным — в таких случаях их комбинируют с бензодиазепиновыми анксиолитиками.

В зависимости от спектра психотропной активности, определяющего выбор препаратов при лечении депрессий, различают:

- антидепрессанты с дополнительным стимулирующим действием;
- антидепрессанты с дополнительным седативным действием;
- антидепрессанты «сбалансированного» (двупольного) действия (табл. 53).

Таблица 53

Клиническая классификация антидепрессантов

С дополнительным стимулирующим действием	С дополнительным седативным действием
Моклобемид Имипрамин Флуоксетин	Амитриптилин Пипофезин Флувоксамин
«Сбалансированного» действия	
Пирлиндол Кломипрамин Пароксетин Сертралин	

Показания к применению антидепрессантов. В последние годы определилась четкая тенденция к расширению применения антидепрессантов не только в психиатрической, но и в общей практике.

1. Депрессии у психических больных. Препарат и схему лечения назначает врач-психиатр.

2. Реактивные — психогенные и посттравматические — депрессии; депрессии после интоксикаций и нейроинфекций.

3. Депрессивный синдром при невротических реакциях, неврозах, расстройствах сна на почве депрессии; ночной энурез; астенодепрессивные состояния у престарелых больных.

4. Депрессивный синдром у пациентов с соматическими заболеваниями, преимущественно хроническими, плохо поддающимися терапии (маскированные депрессии обнаруживаются у 10 % больных с этой патологией).

5. Хронические болевые синдромы с элементами депрессии, мигрень (комплексное лечение).

Клиническая эффективность антидепрессантов в значительной мере определяется природой и тяжестью депрессии. Выбор препарата зависит от конкретных проявлений заболевания. При депрессиях с преобладанием астенического компонента предпочтение отдают антидепрессантам со стимулирующими свойствами (имипрамин, флуоксетин и др.) или двупольного действия (кломипрамин, пипазидол и др.); в более упорных случаях назначаются ингибиторы МАО, у которых стимулирующее действие превосходит антидепрессивное (моклобемид).

При депрессиях с наличием тревожного компонента препаратами выбора считаются седативные антидепрессанты (амитриптилин, пипофезин). Если тревожная симптоматика выражена ярко или сопровождается двигательным беспокойством, в дополнение к антидепрессантам назначаются бензодиазепиновые «большие» анксиолитики.

В целом хороший и удовлетворительный лечебный эффект достигается у 60—80 % больных депрессиями разных типов. Эндогенные депрессии, как правило, труднее поддаются терапии, чем экзогенные (реактивные). Рефрактерность тяжелых эндогенных депрессий к фармакотерапии служит показанием к проведению электростимулирующей терапии.

Нормотимические средства

Нормотимические средства (нормотимики) обладают уникальной способностью предупреждать возникновение как маниакального состояния, так и депрессии при маниакально-депрессивных и шизофренических психозах.

К нормотимическим средствам относятся прежде всего препараты лития — *лития карбонат (седалит), лития оксибутират*. Нормотимики — средства, нормализующие, стабилизирующие настроение, находят сравнительно узкое применение в психиатрической практике, но их способность предупреждать и устранять маниакальные проявления (фазы) психозов с их характерной симптоматикой (эйфория, неоправданная веселость, легкомысленность, дурашливость, избыточный оптимизм, бредовые позитивные идеи, речевое и двигательное возбуждение и т. п.) имеет очень большое значение.

Механизм психотропного действия препаратов лития продолжает изучаться. Ионы лития способны постепенно замещать ионы натрия и калия в клетках, выступать в качестве антагонистов ионов кальция и магния и понижать активность

зависимых от них ферментов. В результате возникают многочисленные вторичные сдвиги, препятствующие гиперфункции моноаминергических систем мозга и повышенной возбудимости нейронов при маниях. Нормализуются процессы деполяризации и реполяризации мембран, синтеза и выброса медиаторов, а также сопряжение рецепторов с функциями клеток и т. д. Под влиянием длительной терапии литием происходит потеря организмом натрия, магния и воды и задержка кальция.

Показания к применению препаратов лития: профилактика и лечение маниакальных состояний (маний).

Профилактическое действие лития развивается медленно (примерно к концу второго года) в ходе многолетней непрерывной терапии, зато ремиссии обычно носят стойкий характер — 10–12 лет и более. Лечебное же действие начинает проявляться (при депрессиях оно отсутствует) через 5–25 дней, нормализация настроения наступает через 2–6 нед. Оксibuтират лития сочетает противоманиакальные и седативные свойства и быстрее купирует маниакальное возбуждение.

Лечение препаратами лития назначает врач-психиатр. Врач общего профиля, фельдшер или медсестра лишь осуществляют наблюдение за состоянием больного, постоянно находящегося на поддерживающей терапии литием и, как правило, ведущего трудовую жизнь. Успех лечения в высокой степени зависит от регулярности и точности приема препарата. Суточные дозы индивидуальны и колеблются в границах 600–1600 мг. Задача состоит в стабильном поддержании эффективной концентрации лития в мозге. Контролем служит содержание лития в плазме крови (оптимум составляет 0,6–1 мэкв/л).

При хорошо подобранных индивидуальных дозах литий удовлетворительно переносится больными на протяжении многих лет (до 10–15 лет и более).

Наиболее характерными **побочными эффектами** считаются следующие: диспепсические явления, неярко выраженное дрожание (тремор) конечностей, повышенная утомляемость, сонливость, головные боли, дисфункция щитовидной железы, диарея, полиурия и жажда, нарушения баланса электролитов и функции почек.

Нормотимическим действием обладают некоторые ПЭС — *карбамазепин*, *вальпроевая кислота*, *ламотриджин*. Эти препараты применяются для профилактики маниакально-депрессивных нарушений, резистентных к лечению препаратами лития, иногда в комбинации с препаратами лития.

Психостимуляторы

Психостимуляторы — это психотропные средства, обладающие возбуждающим действием на ЦНС, способные быстро мобилизовать функциональные и энергетические резервы организма, повышать физическую и умственную работоспособность.

Первыми (бытовыми) психостимуляторами были алкалоиды листьев чая и зерен кофе, производные пурина (метилксантина) — кофеин, теofilлин, теобромин, которые в форме известных напитков применялись человечеством на протяжении 4–5 тыс. лет. В XIX в. они были выделены в чистом виде, а в последующем синтезированы. Но даже в чистом виде ксантины — слабые психостимуляторы.

Первый представитель действительно мощных психостимуляторов, производное фенилалкиламина — амфетамин (фенамин), — был синтезирован в 1910 г. как возможный заменитель эпинефрина с длительным действием, но не оправдал надежд. К исследованию этого препарата, уже как психостимулятора, вернулись

в 30-е гг. XX столетия. Было установлено, что у человека действие амфетамина проявляется в повышении двигательной и психической активности, снятии усталости, улучшении настроения, чувстве прилива сил; на длительное время отодвигается потребность во сне, уменьшается потребность в пище и т. п. Характерной особенностью амфетамина и других производных фенилалкиламина является быстрое наступление эффекта, более яркое действие на фоне уже имеющегося утомления.

Следует, однако, иметь в виду, что подъем физической и умственной работоспособности при применении подобных препаратов достигается за счет быстрого и полного использования резервных возможностей организма. Субъективно их действие выражается в некоторой эйфории, подавлении контроля за предельно допустимой работой. В связи с этим попытки использовать психостимуляторы для улучшения спортивных показателей (допинг) нередко приводили к трагическим последствиям. Особенно опасным является систематическое «подстегивание» организма с помощью наиболее активных представителей этой группы (амфетамин, первитин, меридил и др.). Такое применение стимуляторов приводит к бессоннице, быстрому истощению нервной деятельности и упадку сил. Даже после однократного приема этих веществ необходим полноценный отдых для компенсации израсходованных энергетических ресурсов организма. В настоящее время сам амфетамин (фенамин) и другие производные фенилалкиламина практически не применяются, что связано, прежде всего, с возможностью развития к ним психической зависимости, т. е. наркомании, приводящей к быстрой психической и физической деградации организма.

Основными психостимуляторами, применяемыми в медицинской практике в нашей стране, являются следующие:

- а) производное фенилалкилсиднонимина — *мезокарб (сиднокарб)*;
- б) производное ксантина — *кофеин*;
- в) производное бензимидазола — *метампрот (бемитил)*.

Мезокарб (сиднокарб) по химическому строению и по механизму действия имеет сходство с амфетамином (условно относится к психостимуляторам фенаминовой группы), но он значительно менее токсичен и в терапевтических дозах действует последнему по силе психостимулирующего действия. Эффект мезокарба развивается постепенно (отсутствует резкая начальная активация), по сравнению с амфетамином его действие более длительное и не сопровождается выраженной эйфорией и двигательным возбуждением.

Механизм действия амфетамина и мезокарба достаточно хорошо изучен и в общей форме состоит в активации адренергической передачи нервных импульсов на всех уровнях: от высших отделов ЦНС до исполнительных органов и регуляции клеточного обмена. Оба препарата являются непрямыми адреномиметиками, т. е. они вытесняют норадреналин и дофамин (особенно сильно амфетамин) из легко мобилизуемого пула в адренергических окончаниях — концентрация эндогенных медиаторов в синаптической щели возрастает, их действие на постсинаптические рецепторы усиливается. Этот процесс ярче выражен в тех областях мозга, которые богаты катехоламинами (ретикулярная формация среднего мозга, лимбическая система, гипоталамус; при этом кора мозга активируется вторично), и в соответствующих периферических структурах (органы, получающие симпатическую иннервацию). Такое же, но менее сильное действие препараты оказывают на хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников, усиливая выброс в кровь адреналина.

Психостимулирующее действие мезокарба при приеме его на фоне умеренного умственного утомления характеризуется ослаблением признаков усталости, исчезновением сонливости, повышением настроения, появлением легкой эйфории, целеустремленности и желания работать. Ускоряется ритм и увеличивается объем операторской деятельности. Длительность сохранения событий в кратковременной памяти возрастает, перевод же информации в долговременную память улучшается мало. Лучше выполняется стереотипная работа, не требующая глубокого осмысления. Вместе с тем внимание нередко рассеивается, падает терпение; при общем ускорении психической деятельности часто возрастает число ошибок. Увеличение дозы приводит к росту эйфории, «скачке мыслей», становится трудно сосредоточиться, выполнять работу творческого характера.

У больных астенией при правильном подборе доз психическая деятельность скорее нормализуется, чем стимулируется, что и используется в клинике. У людей с нарушенной психикой психостимуляторы фениминовой группы легко провоцируют и усиливают бредовые идеи, возбуждение, мании, галлюцинации, обостряют асоциальное поведение. При передозировке амфетамина сходная картина наблюдается и у психически здоровых людей.

Повышение физической активности после приема психостимуляторов амфетаминовой группы в большей мере определяется высвобождением из депо норадреналина и адреналина (из мозгового вещества надпочечников) и мобилизацией энергетического резерва. Существенно увеличивается темп выполняемой физической работы, меньше растет ее предельный объем — типичный «допинговый» эффект. При этом ослабляется психический контроль за безопасным пределом нагрузок. Это может привести к полному истощению сил. Применение психостимуляторов в качестве допинга опасно. Последующее восстановление энергетических резервов требует полноценного отдыха и питания.

Мезокарб и особенно амфетамин повышают основной обмен, уровень глюкозы в крови и ослабляют чувство голода, подавляют аппетит (*анорексигенный эффект*), что обусловлено стойким возбуждением центра насыщения в гипоталамусе, в свою очередь центр насыщения тормозит функцию центра голода (аппетита). Систематический прием их приводит к потере веса. Это свойство амфетамина пытались использовать для борьбы с ожирением. Однако в связи с большим числом побочных эффектов и истощением нервной деятельности подобный метод лечения не может быть рекомендован.

Меньшее значение, главным образом в плане побочных реакций и осложнений, имеет периферическое действие препаратов. В терапевтических дозах мезокарб, в отличие от амфетамина, заметных периферических эффектов не вызывает, но при увеличении его дозы также наблюдаются тахикардия, сужение сосудов и повышение АД, гипергликемия и т. п. Подобные эффекты представляют реальную опасность у больных гипертонической болезнью, атеросклерозом, тиреотоксикозом, сахарным диабетом.

Кофеин как психостимулятор в терапевтических дозах существенно уступает по активности мезокарбу и имеет иной механизм действия. Однако в достаточно высоких дозах он дает сопоставимые с мезокарбом активацию психической деятельности, возбуждение, бессонницу, элементы эйфории; на физическую работоспособность влияет слабее.

Эффекты кофеина (и других ксантинов) не связаны с высвобождением катехоламинов из пресинаптических окончаний, а обусловлены пролонгацией «жизни» вторичного внутриклеточного мессенджера — цАМФ (циклического 3,5-аденозинмонофосфата), вследствие чего активируются разные виды внутриклеточного

обмена и функции клеток. Это достигается за счет ингибирования фермента фосфодиэстеразы (ФДЭ), который быстро разрушает цАМФ до неактивного метаболита 5-АМФ (см. рис. 11). Природные ксантины ингибируют фосфодиэстеразу не только в ЦНС, но и в других тканях (сердце, гладкомышечные органы, жировая ткань, скелетные мышцы). Однако такой механизм действия метилксантинов проявляется лишь в достаточно больших дозах.

Психостимулирующее действие кофеина объясняется, главным образом, конкурентной блокадой тормозных A_1 -аденозиновых рецепторов на мембранах нервных клеток коры и других структур мозга. Аденозин является промежуточным продуктом в метаболизме АТФ. Действуя на аденозиновые рецепторы типа A_1 , он тормозит активность аденилатциклазы и уменьшает образование цАМФ в клетках, снижая их функциональную активность. Таким образом, аденозин выполняет важную физиологическую функцию: накапливаясь в организме к концу дня, при больших физических нагрузках действует как сигнальный фактор, предупреждающий истощение нервной деятельности.

Кофеин, в отличие от мезокарба, оказывает прямое, а не опосредованное другими структурами действие на кору мозга. При его применении временно устраняется сонливость, усталость, появляется бодрость, повышается умственная и физическая работоспособность. Действие кофеина на ЦНС в значительной мере зависит от дозы и типа высшей нервной деятельности. Работами школы И. П. Павлова было доказано, что кофеин усиливает в коре процессы возбуждения. В известных случаях он восстанавливает нарушенное равновесие между процессами возбуждения и торможения. В малых дозах у кофеина преобладает психостимулирующий эффект, в больших дозах он может привести к истощению нервных клеток и угнетению ЦНС. Под влиянием кофеина повышается обмен веществ в организме, усиливается секреция адреналина надпочечниками. Это приводит к увеличению содержания глюкозы в крови и другим адреномиметическим эффектам.

В относительно высоких дозах и при парентеральном введении кофеин оказывает *возбуждающий эффект на сосудодвигательный и дыхательный центры* продолговатого мозга, что сопровождается стимуляцией функций сердечно-сосудистой системы и дыхания (*аналептический эффект*). Однако как аналептик кофеин недостаточно эффективен, в связи с чем его целесообразно применять лишь при легких степенях угнетения сердечной деятельности и дыхания, а также при умеренном снижении АД. За счет прямого действия кофеина на миокард и увеличения секреции адреналина умеренно возрастают частота и сила сердечных сокращений (*кардиостимулирующий эффект*).

Действие кофеина на тонус сосудов двоякое. Прямое влияние препарата на гладкие мышцы сосудов приводит к их расширению. В то же время, возбуждая сосудодвигательный центр, кофеин суживает сосуды. В зависимости от преобладания того или иного эффекта различные сосудистые области реагируют на введение кофеина по-разному, в целом же нормальное АД не изменяется, иногда несколько повышается. Препарат расширяет сосуды сердца, почек и поперечно-полосатой мускулатуры, суживает мозговые сосуды, тонизирует вены.

Кофеин повышает *секрецию желудочного сока*, что иногда используется с диагностической целью. По этой причине от употребления напитков, содержащих кофеин, больным с язвенной болезнью желудка следует воздержаться. Кофеин оказывает слабое спазмолитическое действие на бронхи, желче- и мочевыводящие пути. В небольшой степени увеличивает диурез (этот эффект, как и спазмолитический, сильнее выражен у теофиллина).

Препараты кофеина широко применяются в быту в виде различных напитков: чай, кофе и др. Так, чашка кофе содержит однократную дозу кофеина (100—150 мг). Злоупотребление напитками, содержащими этот алкалоид, может привести к привыканию и зависимости (теизм). Прием больших доз вызывает отравление, характеризующееся общим возбуждением, спутанностью мыслей, повышением АД, тахикардией и неприятными ощущениями в области сердца.

Показания к применению мезокарба и кофеина:

1. Астенические состояния при психических заболеваниях, после перенесенных интоксикаций, нейроинфекций, травм головного мозга. В этих случаях назначается преимущественно мезокарб, он быстро повышает активность больных, улучшает и ускоряет мыслительную деятельность, способствует концентрации внимания, восстанавливает интерес к жизни, мотивации. Применение препарата, однако, не должно быть продолжительным (не более 2—3 нед.), так как возможно привыкание, обострение тревоги, напряженности, бреда, галлюцинаций. Дозировки строго индивидуальны, как и схемы терапии.

2. Для ослабления побочного седативного эффекта (сонливость, сниженная работоспособность, элементы депрессии) при лечебном применении некоторых противосудорожных средств, антигистаминных препаратов, анксиолитиков и т. п. С этой целью изредка прибегают к назначению кофеина в индивидуальных, как правило, небольших дозах по утрам, короткими курсами. При длительном лечении депрессантами ЦНС этот путь не решает проблемы.

3. Гипотонии разного происхождения (при травмах, интоксикациях, инфекционных заболеваниях и т. п.) для восстановления тонуса сосудодвигательного центра и для повышения тонуса венозных сосудов при депонировании крови в расширенных венах и падении венозного возврата ее в сердце. Применяется кофеин парентерально (10 % раствор по 1—2 мл подкожно каждые 2—3 ч). Умеренное кардиостимулирующее действие препарата в подобных ситуациях обычно является полезным. При выраженной и упорной гипотонии кофеин сильно уступает по эффективности и надежности действия адреномиметикам (норэпинефрину, фенилэфрину).

4. Для разового повышения работоспособности, физической выносливости в чрезвычайных условиях, когда необходимо совершить работу в короткий срок, в ночное время, в очень высоком темпе или выполнить предельную по объему нагрузку (например, работа спасательных партий, эпизоды полярных экспедиций и т. п.). Мезокарб назначается однократно в дозе 0,02—0,03 перед работой или в ее середине с последующим отдыхом; повторный прием в течение суток опасен, так как нередко дает парадоксальный эффект (в 10—15 % случаев) и осложнения. Можно назначать короткими циклами по 2—3 дня при условии отдыха в ночное время.

Кофеин в этих случаях менее эффективен, но в ряде ситуаций может заменить мезокарб. Назначается в чистом виде (по 0,05—0,15 2—3 раза в день) либо в форме напитков (кофе, чай), шоколада.

Метапрот (бемитил) — оригинальный отечественный психостимулятор нового поколения, производное бензимидазола. Разработан на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии, внедрен в медицинскую практику в 1983 г. По основному своему свойству — способности повышать физическую работоспособность, уменьшать мышечную слабость, чувство усталости, быстро восстанавливать работоспособность после нагрузок (*актопротекторный эффект*) — метапрот был отнесен к группе *актопротекторов* (лат. *aktus* — движе-

ние). Причем выраженность активирующего действия препарата на физическую и умственную работоспособность в обычных условиях вполне сопоставима с мезокарбом и превосходит его в различных неблагоприятных условиях (гипоксия, гипертермия и т. п.).

Механизм действия метапрота принципиально отличается от других психостимуляторов. Его влияние на организм более физиологичное, не истощающее. В основе механизма действия лежит активация синтеза РНК и различных белков в активно «работающих» клетках (скелетные мышцы, печень, нервная, иммунная системы и т. п.), вероятно, в результате взаимодействия препарата с геномом благодаря структурному сходству производных бензимидазола с пуриновыми основаниями нуклеиновых кислот — аденином и гуанином. Под влиянием метапрота увеличивается образование многих ферментов энергетического обмена (в том числе ферментов глюконеогенеза), улучшаются восстановительные и адаптационные процессы.

Важной особенностью действия метапрота является умеренное снижение потребности организма в кислороде и повышение устойчивости к гипоксии (*антигипоксический эффект*), ослабление процессов перекисного окисления (*антиоксидантный эффект*), уменьшение теплопродукции.

Последующее изучение метапрота выявило у него, помимо актопротекторного, ряд других важных фармакологических свойств. Препарат устраняет психическую заторможенность, улучшает умственную деятельность, процесс обучения, оказывает мягкое *психостимулирующее* и выраженное *противоастеническое действие*. Обнаружено благоприятное действие метапрота на мозговые сосуды. Показана эффективность препарата при ишемии мозга, миокарда. Установлено стимулирующее влияние на репаративные процессы в печени после повреждений и интоксикаций, способность улучшать иммунологические показатели у больных со сниженным иммунитетом (*иммуностимулирующее действие*). Установлена также способность метапрота ускорять адаптацию организма к гипоксии, гипер- и гипотермии и другим неблагоприятным воздействиям среды (*адаптогенный эффект*).

Показания к применению метапрота:

1. Астенические состояния различной природы: при неврастениях, соматических заболеваниях, после перенесенных травм (в том числе черепно-мозговых), интоксикаций, инфекций, в восстановительном периоде после различных хирургических операций, при переутомлении. По выраженности противоастенической активности метапрот превосходит многие другие препараты.

2. В составе комплексной терапии прогрессирующих мышечных дистрофий, эпилепсии, нарушений мозгового кровообращения.

3. В составе комплексной терапии вирусных гепатитов и токсических поражений печени.

4. Для повышения иммунитета у пациентов, часто болеющих респираторными вирусными инфекциями, рецидивирующей розей, пиодермией и т. п.; для профилактики инфекционных вирусных заболеваний в период эпидемий.

5. Здоровым людям с целью повышения работоспособности, профилактики утомления; быстрого восстановления работоспособности после нагрузок; ускорения и упрочения адаптации к неблагоприятным условиям среды.

Кроме того, метапрот оказался эффективным лечебно-реабилитационным средством и в других областях медицины, перспективным для использования в кардиологии, кардиохирургии, токсикологии, отоларингологии, акушерстве, медицине катастроф.

Метапрот принимают внутрь после еды по 0,25—0,5 два раза в день (суточная доза 0,5—1,0). Назначают 5-дневными курсами с 2-дневными перерывами между ними. Количество курсов в среднем составляет 2—3 (реже 1 или 4—6). Для профилактики инфекций во время эпидемий достаточно однократного приема в сутки в дозе 0,25.

Побочные эффекты. Метапрот не вызывает опасных побочных эффектов, иногда при приеме натошак наблюдается раздражающее действие на слизистую ЖКТ, могут возникать неприятные ощущения в области желудка и печени, тошнота, рвота, иногда наблюдаются индивидуальные реакции повышенной чувствительности к препарату.

Ноотропные средства

Ноотропные средства (греч. *noos* — ум, мышление; *tropos* — стремление) оказывают влияние преимущественно на высшие функции мозга: улучшают и восстанавливают при нарушениях память, обучаемость, мыслительную деятельность; повышают устойчивость мозга к неблагоприятным воздействиям.

Ноотропные средства представляют собой прогрессивную группу препаратов, отличающуюся от других психотропных средств. Они не оказывают выраженного психостимулирующего или седативного действия. Вместе с тем они стимулируют передачу информации между полушариями головного мозга, улучшают энергетические и пластические процессы в мозговой ткани. Для всех ноотропных препаратов характерна низкая токсичность и хорошая переносимость больными разных возрастных категорий, в том числе с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ЦНС, обмена веществ.

Разные препараты этой группы были внедрены в медицинскую практику в 70—80-х гг. XX столетия и заняли важное место в лечении хронического утомления, астений, в реабилитационной (восстановительной) терапии после заболеваний и травм ЦНС, в педиатрической и гериатрической практике. Состав группы окончательно не устоялся, сегодня в нее включают уже несколько сотен веществ разной химической структуры, однако «истинных» ноотропов среди них немного. Отдельно выделяют препараты с широким спектром эффектов, обладающие так называемым «вторичным» ноотропным действием за счет улучшения мозгового кровообращения, антиоксидантных свойств, неспецифического положительного влияния на метаболизм мозга и т. п. Наиболее широко применяются в медицинской практике следующие ноотропные средства:

- 1) производные пирролидона (рацетамы) — *пирацетам* (ноотропил), *фенотропил* и др.;
- 2) производные ГАМК — *гопантенвая кислота* (пантогам актив), *пикамилон* (пикогам), *фенибут* (анвифен);
- 3) пептидные препараты — *семакс*, *ноопепт*, *кортексин*;
- 4) других групп — *пиритинол* (энцефабол), *деанола ацеглумат* (нооклерил), *цитиколин* (цераксон), *глицин* и др.

Механизм ноотропного действия препаратов сложен и продолжает изучаться. Установлено, что ноотропы не оказывают заметного прямого влияния на синаптическую передачу с помощью известных медиаторов (норадреналин, дофамин, серотонин, ацетилхолин, ГАМК и др.). Вместе с тем при лечении ими отмечается улучшение работы нервных центров с различной медиацией, очевидно, вторично по отношению к улучшению обмена веществ в нейронах и глиальных клетках. В то же время не исключают возможность существования у ноотропов рецепторных механизмов.

Основное действие препаратов группы состоит в *улучшении энергетического и пластического обмена в нервной ткани*: активируются утилизация глюкозы мозгом, синтез АТФ, РНК, белков, в том числе необходимых для процессов памяти, фосфолипидов мембран. Большинство препаратов группы обладают *антигипоксическим действием* (повышают устойчивость мозга к недостатку кислорода) и *антиоксидантным* (блокируют повреждающее действие активных радикалов кислорода). Как правило, эти эффекты нарастают постепенно по ходу терапии. Первичная природа такого действия неизвестна.

Результатом положительного метаболического действия являются следующие, характерные для ноотропов, эффекты:

- улучшение процессов памяти и обучения, умственной деятельности — *ноотропный эффект*. У пациентов повышается концентрация внимания, сокращается время и количество ошибок при решении задач, улучшается долговременная память, способность к воспроизведению информации. Отчетливое улучшение вышних функций мозга начинает проявляться спустя 2–3 мес. от начала терапии. У здоровых людей эти эффекты выражены слабо, однако улучшение интеллектуальной деятельности четко проявляется при астениях, хроническом утомлении, у детей с дефектами развития и проблемами обучения, у людей старших возрастных групп;

- повышение устойчивости мозга к неблагоприятным воздействиям (гипоксия, перегревание, охлаждение, стресс и др.) — *церебропротекторный эффект*;

- активация восстановительных процессов в поврежденном мозге после черепно-мозговой травмы, инсульта, нейроинфекций, интоксикаций нейротропными ядами — *восстановительный эффект*.

Показания к применению ноотропов:

1. Нарушения памяти, внимания, мышления после черепно-мозговых травм, инсульта, интоксикаций, эпилептического статуса, а также при астенических состояниях, хроническом утомлении, некоторых психических заболеваниях, при хронических нарушениях мозгового кровообращения. Наиболее эффективен в этих случаях *пирацетам*: в начале курса лечения его назначают внутрь (до еды) в суточных дозах от 1,2 до 3,2 г (в капсулах или таблетках), затем переходят на поддерживающие дозы 0,8–1,6 г/сут. Длительность курса от 2–3 нед. до 2–6 мес. и более.

В нетяжелых случаях на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения назначают в дополнение к основной терапии *пикамилон*, *пиритинол*, *деанол*. При частых приступах эпилепсии, гиперкинезах, легких черепно-мозговых травмах — *пантогам* (пиритинол и деанол здесь противопоказаны).

2. Для выведения из коматозного состояния после травм головного мозга и интоксикаций, купирования абстинентных и делириозных синдромов при алкоголизме и наркоманиях, а также в случаях острого отравления алкоголем, морфином, барбитуратами. Пирацетам вводят внутривенно или внутримышечно (20 % раствор в ампулах по 5 мл), начиная с 2–4 г/сут (2–4 ампулы), дозу быстро доводят до 4–6 г/сут.

После улучшения состояния больных переходят на пероральную терапию.

3. Детям при отставании в умственном развитии, задержке развития речи, плохой обучаемости, при олигофрении; в гериатрии — людям старших возрастных групп для улучшения памяти и поддержания работоспособности, при старческом слабоумии (в составе комплексной терапии) — *пирацетам*, *фенотропил*, *пантогам*, *пиритинол*, *деанол*, *цитиколин*.

4. Здоровым людям в условиях воздействия неблагоприятных факторов (гипоксии, гипертермии и пр.), в стрессовых ситуациях. С профилактической целью для защиты мозга и поддержания умственной работоспособности назначают пирacetам в дозе 0,8–1,2 г внутрь однократно или повторно в обычных суточных дозах (по 0,4 3–4 раза в сутки).

Побочные эффекты. Наиболее широкое применение в нашей стране получил *пирacetам* (*ноотропил*), он обычно хорошо переносится взрослыми и детьми при длительном лечении. Лишь изредка отмечают диспепсические расстройства и гиперактивация (раздражительность, нарушения сна). *Пиритинол* отличается от пирacetама более выраженным активирующим действием и чаще вызывает бессонницу, раздражительность, повышенную возбудимость. *Пантогам*, *никамилон*, *глицин*, *цитиколин* существенных побочных эффектов не вызывают.

Общетонизирующие средства и адаптогены

Препараты растительного происхождения, которые оказывают малоспецифичное общетонизирующее действие на функции ЦНС, эндокринную регуляцию, обменные процессы, повышают адаптацию организма к неблагоприятным условиям.

Большинство средств заимствовано из народной медицины. В целом это довольно пестрая группа препаратов, не равнозначных по активности, основным эффектам, механизму действия и клиническому применению. Средства этой группы можно классифицировать следующим образом:

1) препараты растений с общетонизирующим действием из *лимонника китайского* (настойка плодов), *левзеи* (жидкий экстракт корня), *заманихи* (настойка корня), *аралии* (настойка корня) и др.;

2) препараты растений с адаптогенными свойствами из *женьшеня* (настойка корня), *родиолы розовой* (*золотого корня*) (настойка и жидкий экстракт корня) и *элеутерококка колючего* (жидкий экстракт корневища с корнями).

Наиболее сильным общетонизирующим действием обладают чистые алкалоиды растительного происхождения — *стрихнин*, *секуринин*, *эхинопсин*. В настоящее время они не используются из-за высокой токсичности.

Препараты растений с общетонизирующим действием. Типичные представители этой достаточно большой группы — лимонник китайский, левзея (маралий корень), заманиха, аралия — давно и широко используются народной медициной в Сибири, на Алтае, Дальнем Востоке; некоторые из них произрастают и в европейской части страны. Химический состав их изучен недостаточно, тонирующим действием обладает, видимо, сумма содержащихся веществ. Механизм действия растительных препаратов чаще неизвестен. Эти препараты оказывают:

1) «мягкий» психостимулирующий эффект, который проявляется в повышении физической и умственной работоспособности, ослаблении утомления, симптомов астении; развивается этот эффект довольно быстро (после одного или нескольких приемов) и не сопровождается заметным возбуждением, признаками эйфории, но некоторое затруднение засыпания может иметь место при приеме препаратов незадолго до сна;

2) общетонирующий эффект, который развивается постепенно и проявляется повышением общего тонуса и уровня жизнедеятельности организма за счет активации обменных процессов, функций эндокринных желез, тонуса вегетативной иннервации — повышаются аппетит, тонус полых органов, секреция пище-

варительных желез, половая функция, несколько возрастают сниженный тонус сосудов и АД, улучшается работа сердца.

Указанные положительные сдвиги обычно не выходят за границы физиологической нормы. В связи с хорошей переносимостью и низкой токсичностью препараты этих растений широко назначаются престарелым больным в периоде выздоровления после длительных тяжелых заболеваний, при гипотонической болезни, а также в педиатрической практике.

Все препараты с общетонизирующим действием противопоказаны людям с повышенной возбудимостью, эпилепсией, гипертонической болезнью.

Препараты растений с адаптогенным действием. Препараты женьшеня, золотого корня, элеутерококка являются излюбленными средствами народной медицины. Все растения группы являются представителями реликтовой флоры, они не содержат алкалоидов. Произрастают на Дальнем Востоке; ареал родиолы розовой (золотого корня) более широк — она встречается в горах Алтая, в субальпийских поясах Саян, Забайкалья. Химический состав этих растений изучен неплохо. В них содержатся уникальные гликозиды. Сделаны небезуспешные попытки выращивания женьшеня и золотого корня в специализированных хозяйствах, а также получены активные вытяжки из тканевых культур, растущих на искусственных средах.

Механизм действия биологически активных начал этих растений многогранен и недостаточно изучен, его нельзя связать с какой-то одной точкой приложения. Различные гликозиды в разной мере вызывают сходные положительные сдвиги в энергетическом и пластическом обмене клеток. Предполагают, что они активируют адаптивный синтез РНК и белков через генетический аппарат клеток, в результате чего растет активность многих ферментов энергетического обмена, улучшаются восстановительные процессы. В этом отношении имеется аналогия с ноотропами и метапротом, хотя механизмы действия их различны. В результате перестройки обмена ускоряется, усиливается биохимическая и функциональная адаптация организма к широкому кругу неблагоприятных влияний.

К числу наиболее важных сторон действия адаптогенов относятся следующие:

- «мягкое» постепенное и умеренное по величине психостимулирующее действие, проявляющееся повышением умственной и физической работоспособности, особенно если прием препаратов в течение 4—6 нед. сочетается с тренировкой. Улучшение функций ЦНС не сопровождается эйфорией и часто субъективно не ощущается (может наблюдаться общее улучшение самочувствия). Объективно же показатели работы растут качественно и количественно. В этом отношении адаптогены по скорости и величине эффекта уступают психостимуляторам и препаратам с общетонизирующим действием;

- повышение, также умеренное по амплитуде, переносимости организмом воздействий вредных факторов: высокой температуры среды, охлаждения, травм, интоксикаций промышленными ядами, ультрафиолетового и ионизирующего (хронического воздействия) облучения, поля СВЧ и т. п.;

- повышение скорости развития и выраженности специфического и неспецифического иммунитета, в связи с чем растет устойчивость организма к инфекции. Профилактическое применение препаратов в периоды эпидемий (например, гриппа) способствует сокращению числа заболеваний и облегчает течение инфекции.

При назначении адаптогенов следует иметь в виду положение принципиального характера: это средства профилактического толка, причем применять их

нужно длительно, в строгом режиме; рассчитывать на быстрый сильный эффект препаратов нет оснований.

Применяют все адаптогены в каплях несколько раз в день за 30 мин до еды (дозы, в соответствии с лекарственной формой, подбирают индивидуально). В настоящее время сухие экстракты растений выпускаются в таблетках. Лечение продолжают 1—3 мес., после чего делают перерыв до полугода.

Показания к применению общетонизирующих средств и адаптогенов:

1. Астенические состояния после травм, соматических заболеваний, при переутомлении (препараты китайского лимонника, левзеи, элеутерококка, женьшеня и др.).

2. Умеренная гипотония (препараты аралии, заманихи, левзеи, женьшеня, элеутерококка и др.). Людям старших возрастных групп для повышения общего тонуса организма и поддержания работоспособности (препараты китайского лимонника, левзеи, элеутерококка, женьшеня и др.).

3. Для повышения иммунитета в период эпидемий (препараты женьшеня, элеутерококка, золотого корня).

4. Здоровым людям для повышения работоспособности и ускорения адаптации организма к большим физическим и умственным нагрузкам, к новым условиям жизни, службы, работы, к воздействию неблагоприятных факторов среды (препараты элеутерококка, женьшеня, золотого корня).

Побочные эффекты. Адаптогены хорошо переносятся, побочные реакции редки и выражены неярко: затруднение засыпания, кровоточивость, гипогликемия. Следует воздержаться от назначения адаптогенов пациентам с гипертонической болезнью, повышенной раздражительностью, бессонницей, лихорадкой, с опасностью кровотечений и геморрагическими диатезами.

Вопросы и тестовые задания для самоконтроля

Общие анестетики. Снотворные средства. Противосудорожные средства

1. Для ингаляционного наркоза применяются:

Варианты ответов:

- а) ксенон;
- б) кетамин;
- в) галотан;
- г) севофлуран;
- д) пропофол;
- е) тиопентал натрия.

2. Действие галотана в стадии хирургического наркоза характеризуется:

Варианты ответов:

- а) опасностью бронхоспазма;
- б) опасностью возникновения аритмии;
- в) угнетением дыхания;
- г) слабой миорелаксацией;
- д) тахикардией;
- е) понижением артериального давления;
- ж) хорошей аналгезией.

3. Действие динитрогена оксида сопровождается:

Варианты ответов:

- а) хорошей миорелаксацией;
- б) угнетением дыхания;
- в) снижением артериального давления;
- г) хорошей аналгезией.

4. Какой общий анестетик характеризуется быстрым выключением сознания, хорошей аналгезией, отсутствием миорелаксации, повышением АД, возможным возбуждением и психическими расстройствами после наркоза?

Варианты ответов:

- а) тиопентал натрия;
- б) кетамин;
- в) пропофол;
- г) ксенон.

5. Для пропофола характерно:

Варианты ответов:

- а) кратковременное угнетение дыхания;
- б) хорошее расслабление мышц;
- в) хорошая аналгезия;
- г) понижение артериального давления;
- д) тахикардия;
- е) хорошая управляемость эффектом;
- ж) отсутствие посленаркозной депрессии.

6. К снотворным средствам длительного действия (~ 8 ч) относятся:

Варианты ответов:

- а) фенobarбитал;
- б) золпидем;
- в) нитразепам;
- г) мидазолам;
- д) мелатонин.

7. Какие снотворные средства не нарушают структуру сна:

Варианты ответов:

- а) нитразепам;
- б) мелатонин;
- в) реладорм;
- г) золпидем;
- д) оксазепам?

8. Для купирования судорог применяются:

Варианты ответов:

- а) магния сульфат;
- б) диазепам;
- в) карбамазепин;
- г) мидазолам;
- д) тиопентал натрия.

9. Для лечения больших судорожных и парциальных припадков эпилепсии применяются:

Варианты ответов:

- а) бромкриптин;
- б) фенobarбитал;
- в) этосуксимид;
- г) карбамазепин;
- д) фенитоин.

10. К противопаркинсоническим средствам, улучшающим дофаминовую передачу в экстрапирамидной системе, относятся:

Варианты ответов:

- а) амантадин;
- б) леводопа + карбидопа;
- в) тригексифенидил;
- г) бромкриптин;
- д) бипериден.

11. Установите показания к применению:

- а) этосуксимида;
- б) вальпроевой кислоты;
- в) прамипексола.

Варианты ответов:

- а) паркинсонизм;
- б) только малые припадки эпилепсии;
- в) малые, большие и парциальные припадки эпилепсии.

Анальгетики

1. К опиоидным анальгетикам относятся:

Варианты ответов:

- а) омнопон;
- б) кеторолак;
- в) морфин;
- г) кодеин;
- д) парацетамол;
- е) тримеперидин.

2. Наиболее сильным обезболивающим действием обладает:

Варианты ответов:

- а) морфин;
- б) тримеперидин;
- в) фентанил;
- г) бупренорфин;
- д) трамадол.

3. Механизм анальгетического действия морфина связан с:

Варианты ответов:

- а) блокадой мю- и каппа-опиоидных рецепторов;
- б) активацией мю- и каппа-опиоидных рецепторов;
- в) блокадой мю- и активацией каппа-опиоидных рецепторов;
- г) активацией мю- и блокадой каппа-опиоидных рецепторов.

4. При отравлении морфином в качестве антидота применяют:

Варианты ответов:

- а) фентанил;
- б) кетамин;
- в) налбуфин;
- г) трамадол;
- д) налоксон.

5. Механизм обезболивающего действия неопиоидных анальгетиков опосредуется:

Варианты ответов:

- а) активацией циклооксигеназы;
- б) активацией простагландиновых рецепторов;
- в) блокадой простагландиновых рецепторов;
- г) ингибированием циклооксигеназы.

6. Для парацетамола характерны эффекты:

Варианты ответов:

- а) анальгетический, противовоспалительный;
- б) жаропонижающий, обезболивающий;
- в) противовоспалительный, обезболивающий.

7. Какие побочные эффекты могут возникнуть при длительном применении метамизола натрия:

Варианты ответов:

- а) лейкопения, агранулоцитоз;
- б) язвенное поражение желудка;
- в) запор;
- г) образование метгемоглобина;
- д) сонливость?

8. Установите показания к применению:

Варианты ответов:

- а) фентанила;
- б) диклофенака;
- в) парацетамола.

Варианты ответов:

- а) головная боль;
- б) нейролептаналгезия;
- в) боль в суставах при ревматизме.

Психотропные средства**1. К атипичным антипсихотическим средствам относятся:**

Варианты ответов:

- а) хлорпромазин;
- б) галоперидол;
- в) рисперидон;
- г) флупентиксол;
- д) оланзепин;
- е) сульпирид.

2. К типичным антипсихотическим средствам относятся:

Варианты ответов:

- а) трифлуоперазин;
- б) клозапин;
- в) хлорпротиксен;
- г) сертиндол;
- д) дроперидол;
- е) тиаприд.

3. Хлорпромазин по сравнению с галоперидолом обладает:

Варианты ответов:

- а) более выраженным седативным действием;
- б) более выраженным антипсихотическим действием;
- в) более выраженной противорвотной активностью;
- г) менее выраженными экстрапирамидными расстройствами.

4. К анксиолитическим средствам относятся:

Варианты ответов:

- а) феназепам;
- б) левомепромазин;

- в) гидроксизин;
- г) тофизолам;
- д) диазепам;
- е) флуфеназин.

5. Для производных бензодиазепина характерно:

Варианты ответов:

- а) антипсихотическое действие;
- б) противотревожное действие;
- в) психостимулирующее действие;
- г) седативное действие;
- д) вызывают экстрапирамидные расстройства;
- е) вызывают лекарственную зависимость.

6. К антидепрессантам относятся:

Варианты ответов:

- а) амитриптилин;
- б) флуоксетин;
- в) флуфеназин;
- г) зуклопентиксол;
- д) хлордиазепоксид;
- е) пипофезин.

7. Установите показания к применению:

- а) — хлорпромазина;
- б) — феназепама;
- в) — пароксетина;
- г) — рисперидона.

Варианты ответов:

- а) депрессия;
- б) поддерживающая терапия психоза с бредом и галлюцинациями;
- в) купирование психомоторного возбуждения;
- г) тяжелый невроз.

8. Какой препарат оказывает умеренное психостимулирующее действие, прямое расширяющее действие на сосуды скелетных мышц и миокарда, тонизирует вены, в больших дозах стимулирует функции сердца, увеличивает диурез:

Варианты ответов:

- а) мезокарб;
- б) кофеин;
- в) пирацетам;
- г) метапрот?

9. К ноотропным средствам относятся:

- а) фенотропил;
- б) кофеин;
- в) пипофезин;
- г) пирацетам;
- д) цитиколин;
- е) мезокарб.

10. Для лечения астенических состояний применяются:

Варианты ответов:

- а) диазепам;
- б) пирацетам;
- в) флуоксетин;
- г) мезокарб;
- д) метапрот;
- е) тофизопам;
- ж) экстракт элеутерококка.

Раздел 4

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Многочисленные лекарственные препараты с разнообразным по характеру и направленности действием, оказывающие преимущественное или высокоизбирательное влияние на функции органов дыхания, функции сердца, сосудистый тонус и его регуляцию, функцию почек, органов пищеварения, повседневно используются в работе медика, причем многие из них — при оказании неотложной помощи.

Средства, влияющие на функции органов дыхания

Лекарственная терапия многочисленных острых и хронических заболеваний органов дыхания занимает одно из первых мест в амбулаторной и клинической практике. Эта терапия почти всегда носит комплексный характер и включает применение многих препаратов (противомикробных, сердечно-сосудистых, противоаллергических и др.), описанных в других главах учебника.

В настоящем разделе будет изложена фармакология лишь тех средств, действие которых в основном направлено на функции аппарата дыхания:

- 1) стимуляторов дыхания (дыхательных analeптиков);
- 2) отхаркивающих средств и муколитиков;
- 3) противокашлевых средств;
- 4) бронхолитических средств (бронходилататоров).

Стимуляторы дыхания (дыхательные analeптики)

Вещества, прямо или рефлекторно стимулирующие функции дыхательного и сосудодвигательного центров.

Термин «аналептики», т. е. «оживляющие», издавна употребляется для обозначения препаратов, которые вводятся в критических ситуациях, чтобы восстановить резко нарушенные жизненные функции — дыхание и кровообращение. Еще в 50—60-х гг. XX столетия они широко использовались в неотложной практике; сегодня же занимают скромное место. К осторожному введению analeптиков прибегают главным образом на доклинических этапах оказания скорой помощи и в условиях, когда применить более надежный и современный метод лечения технически невозможно.

К числу analeптиков относятся:

- 1) препараты с преимущественно центральным действием — *никетамид* (кордиамин), *кофеин*, *сульфокамфокаин* (сульфопрокаин);
- 2) препараты с преимущественно рефлекторным действием — *цитизин*, *углекислый газ* (карбоген — смесь CO_2 с кислородом в соотношении 5 : 95 об. %).

В данной главе будут рассмотрены лишь препараты первой группы. Препараты второй группы — *цитизин* и др. — стимулируют дыхательный центр рефлекторно за счет активации N_II -холинорецепторов каротидного клубочка (см. «Холи-

номиметики»); цитизин в настоящее время вышел из употребления. К карбогену сейчас прибегают крайне редко.

Основное действие препаратов первой группы направлено непосредственно на центры головного мозга и не является избирательным; аналептики повышают уровень передачи импульсов в синапсах с различной медиацией. Они укорачивают латентный период рефлексов, снижают порог возбудимости нервных центров и отдельных нейронов, увеличивают интенсивность обменных процессов в мозге, расход макроэргических соединений и потребление кислорода. Различия между препаратами носят в основном количественный характер.

Стимулирующее влияние на дыхательный центр проявляется в увеличении частоты и минутного объема дыхания; оно выражено сильнее в условиях угнетения функции центра и падения его реактивности к физиологическим стимулам (CO_2 , H^+ , рефлексы с хемо- и болевых рецепторов, с легких). Однако восстановление внешнего дыхания аналептиками обычно неустойчиво и дает лишь короткий (минуты, десятки минут) выигрыш во времени, необходимый для устранения причины расстройств и обеспечения эвакуации больного. Вскоре дыхание обычно снова ослабевает, иногда больше, чем до введения аналептика. Повторные инъекции небезопасны и могут привести к истощению функций центра и судорогам. Аналептики скорее побуждают дыхательный центр к работе, чем ее поддерживают. В некоторых обстоятельствах (асфиксия новорожденных, реанимация после утопления и т. п.) такое действие может оказаться достаточным, чтобы устойчиво восстановить функцию центра, в других (отравление несудорожными ядами, гиповентиляция у тяжелых больных и раненых, после наркоза и миорелаксации и т. п.) аналептики играют вспомогательную роль и к ним прибегают только при умеренных нарушениях газообмена, когда одной ингаляцией O_2 не удастся компенсировать дыхательные расстройства.

Наибольшую практическую ценность представляют вещества с несильным, но относительно длительным действием и достаточной терапевтической широтой. Чаще других применяют *никетамид*, *сульфокамфокаин*. Во всех случаях острой дыхательной недостаточности предпочтение должно быть отдано искусственной (вспомогательной) вентиляции легких с помощью технических средств.

Стимулирующее действие аналептиков на сосудодвигательный центр и симпатическую иннервацию сердца приводит к некоторому повышению тонуса артериальных и венозных сосудов, артериального давления, увеличению возврата крови к сердцу, к активации работы сердца. С профилактической и лечебной целью при падении сосудистого тонуса и деятельности сердца используются никетамид и сульфокамфокаин. Традиционное применение этих средств «каждому больному или раненому» не всегда согласуется с их реальной эффективностью и в определенных ситуациях может оказаться просто вредным.

Сульфокамфокаин — комплексное соединение сульфокамфорной кислоты и прокаина (в организме освобождается камфора). Препарат растворим в воде (камфора только в масле), может вводиться в вену, в связи с чем более эффективен по сравнению с применявшейся ранее камфорой при недостаточной дыхательной функции (гиповентиляции). Сегодня сульфокамфокаин нужно рассматривать как не очень надежное, но и не бесполезное преимущественно профилактическое средство при субкомпенсации сердечной деятельности у пожилых больных, при инфекционных заболеваниях, в послеоперационном периоде и в других ситуациях, где сердечная недостаточность и нарушения дыхания выражены умеренно и не достигли опасной степени.

Кофеин при подкожном (или внутривенном) введении сильнее сульфокамфокаина тонизирует дыхательный, сосудодвигательный и кардиальный центры, а его инотропное действие отчасти обусловлено ингибированием фосфодиэстеразы миокарда и стабилизацией цАМФ. Препарат не только повышает симпатoadреналовый тонус, но и потенцирует действие катехоламинов на сердце. Кардиостимулирующий эффект препарата ведет к увеличению ЧСС, кислородного запроса миокарда и риска возникновения аритмий. Поэтому применение кофеина опасно на фоне высокого симпатического тонуса и введения адреномиметиков. На сосуды препарат оказывает несильное прямое спазмолитическое действие, но при внутривенном введении преобладают тоногенное влияние на сосудодвигательный центр и повышение АД.

Назначение кофеина оправданно прежде всего при гипотониях и коллаптоидных состояниях центрального генеза (интоксикации несудорожными ядами, инфекции и т. п.). Обязательным условием эффективности (а не вреда) препарата является сохранение проводимости сосудосуживающего пути. Если гипотензия обусловлена его блоком (передозировка альфа-адреноблокаторов, симпатолитиков, ганглиоблокаторов, спинномозговая анестезия), кофеин и другие analeптики неэффективны и опасны. По надежности действия при гипотонии кофеин уступает альфа-адреномиметикам. Назначается кофеин под кожу; вводить его внутримышечно нельзя, так как он коагулирует мышечные белки.

Никетамид (кордиамин) представляет собой 25 % раствор диэтиламида никотиновой кислоты, который по механизму и характеру действия не имеет ничего общего с исходным витамином РР. В ходе биотрансформации никетамида небольшие количества витамина образуются, но не они определяют фармакологические свойства препарата. Достоинствами никетамида являются незначительное влияние на частоту сердечных сокращений и потребление кислорода миокардом, а также отсутствие аритмогенных свойств. По сравнению с кофеином и сульфокамфокаином это наиболее типичный центральный analeптик, хотя в действии его на дыхание и, возможно, кровообращение участвуют прямой (на центр) и рефлекторный (с хеморецепторов сосудов) механизмы. Он сильнее кофеина стимулирует сосудодвигательный и кардиальный центры, но в большей степени обладает судорожным действием и повышает потребление мозгом кислорода. Все эти свойства препарата должны учитываться при его назначении. Никетамид действует надежнее кофеина при сосудистом коллапсе центрального генеза; его применение оправданно и при умеренных, в том числе стойких, «субклинических» гипотониях у пожилых людей, у инфекционных больных и т. п. Препарат можно назначать как внутримышечно, так и внутрь (капли). Общее повышение никетамидом тонуса ЦНС, уменьшение астенических явлений может быть полезным у больных этой категории.

Основные ограничения к применению analeптиков обусловлены несоответствием принципа активной стимуляции оставшихся функциональных резервов ЦНС современным представлениям о лекарственном ведении больных, находящихся в критическом состоянии, т. е. реально требующих «оживляющих» мер. Принцип осторожной разносторонней поддерживающей и корригирующей терапии стал общепризнанным в современной реаниматологии.

Выделяют следующие показания к применению дыхательных (и сердечно-сосудистых) analeптиков:

- 1) асфиксия новорожденных — никетамид (медленно в пупочную вену) одновременно с другими реанимационными мероприятиями, устранением ацидоза и гиперкапнии;

2) гиповентиляция при отравлениях средствами, угнетающими ЦНС, утоплении, в ближайшем послеоперационном периоде, у раненых и пораженных (исключая судорожные яды) — никетамид под кожу, внутримышечно или внутривенно (2—5 мл); сульфокамфокаин (можно в вену) 1—2 мл 10 % раствора;

3) коллаптоидные состояния центрального генеза — кофеин (под кожу 1—2 мл 10 % раствора), никетамид (под кожу или внутримышечно 1—2 мл);

4) ослабление сердечной деятельности у пожилых людей, при инфекционных заболеваниях, пневмониях — сульфокамфокаин (под кожу или внутримышечно по 2 мл 1—3 раза в день);

5) гипотонии и астенические состояния у пожилых людей, при инфекциях и других заболеваниях — никетамид в мышцу или внутрь (15—40 капель 2—3 раза в день).

Отхаркивающие и муколитические средства

Отхаркивающие и муколитические средства способствуют удалению мокроты из дыхательных путей (улучшают дренажную функцию бронхов), включают препараты растительного происхождения, некоторые соли щелочного характера, синтетические вещества, разжижающие мокроту и облегчающие ее откашливание.

Необходимость в симптоматической терапии мучительного кашля с вязкой или скудной мокротой возникает при острых респираторных заболеваниях у взрослых и детей, при плевритах, коклюше и ряде других состояний. Терапия отхаркивающими и муколитическими препаратами должна начинаться как можно раньше, чтобы предупредить раздражение слизистых и задержку мокроты; ее сочетают с другими мероприятиями (горчичники или банки, растирания и массаж грудной клетки и т. п.). Назначение препаратов группы преследует цели:

- понизить вязкость мокроты и улучшить ее отделяемость;
- повысить активность ресничек мерцательного эпителия слизистой бронхов и перистальтические движения бронхиол;
- за счет улучшения дренажа снизить содержание в бронхах бактерий и улучшить газообмен;
- ослабить воспалительные явления и раздражение чувствительных окончаний в слизистой оболочке дыхательных путей.

В начальном периоде острых респираторных заболеваний секретируется скудная, вязкая, преимущественно слизистая мокрота, которая трудно отделяется от поверхности бронхов и трахеи и плохо откашливается. Основу ее обычно составляют связанные между собой нити из легко набухающих кислых мукополисахаридов и гликопротеинов. Последние могут образовывать дисульфидные связи и формировать сетчатый конгломерат. Разжижения мокроты, улучшения ее отхаркивания и смягчения кашля можно добиться путем стимуляции секреции воды и электролитов, нейтрализации кислых мукополисахаридов щелочами, деполимеризации гликопротеинов в результате разрыва дисульфидных мостиков, уменьшения поверхностного натяжения и липкости мокроты.

При обострении хронических заболеваний идет образование многокомпонентной плотной, обычно гнойной, мокроты с высоким содержанием белковых и нуклеиновых полимеров, детрита эпителия, воспалительных клеток, микроорганизмов. Добиться откашливания и хорошего дренажа бронхов можно лишь при условии лизиса образующих сетчатую основу белковых составляющих мокроты и систематического активного ее удаления. Это предупреждает деструкцию мер-

цательного эпителия и последующее замещение его плоскоклеточным с постоянным ухудшением физиологической дренажной функции, формирование бронхоэктазов.

Деление лекарственных средств на отхаркивающие и муколитические носит условный характер, так как любой способ разжижения мокроты способствует ее откашливанию. При назначении отхаркивающих это достигается в основном за счет усиления продукции жидкого компонента секрета и активации очищающей функции ресничного эпителия; действие же муколитических препаратов прямо направлено на деполимеризацию вязких и плотных составляющих до относительно растворимых обрывков, на разрушение сетчатой основы мокроты. У некоторых препаратов сочетаются оба вида активности. Классификация средств рассматриваемой группы приведена в табл. 54.

Таблица 54

Отхаркивающие и муколитические средства

Отхаркивающие средства		Муколитические средства
прямого действия	рефлекторного действия	
Корень алтея (настой, сироп, экстракт сухой — мукалтин) Лист подорожника (настой, сироп) Лист мать-и-мачехи (настой, отвар, гранулы) Корень солодки (настой, экстракт, сироп) Трава чабреца (тимьяна) (настой, экстракт жидкий) Терпингидрат Гвайфенезин (туссин, колдрекс бронхо) Аммония хлорид Йодиды калия и натрия Натрия бензоат Натрия гидрокарбонат	Трава термопсиса (мышатника) (настой, экстракт сухой) Корень истода (отвар) Корневище с корнями девясила (отвар)	Ацетилцистеин (АЦЦ, флуимуцил) Карбоцистеин (флуифорт) Бромгексин (солвин) Амброксол (лазолван, амбробене) Натрия гидрокарбонат (в виде ингаляций) Дорназа-альфа (пульмозим)
Комбинированные препараты (состав): Аскорил (бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол) — сироп, таблетки. Коделак Бронхо (амброксол, глицирризинат натрия, натрия гидрокарбонат, экстракт термопсиса сухой) — таблетки. Коделак Бронхо с чабрецом (амброксол, глицирризинат натрия, экстракт чабреца) — эликсир. Микстура от кашля для взрослых сухая (экстракт термопсиса сухой, экстракт солодки сухой, натрия гидрокарбонат, натрия бензоат, аммония хлорид) — дозированные порошки в пакетиках. Сбор грудной № 2 (корень солодки, листья подорожника, листья мать-и-мачехи) — измельченное сырье в пачках (готовят настой)		

Отхаркивающие прямого действия. Лечебный эффект этих средств обусловлен прямым влиянием их на секреторные клетки слизистой и защитой ее от раздражения. Большинство *растительных препаратов* заимствовано из народной

медицины, где наряду с приведенными в классификации используются и многие другие растения, чаще в форме «грудных» сборов разного состава. Существенных различий в их терапевтическом действии не выявлено. Химическая и фармакологическая характеристики этих растений не отличаются полнотой. Большинство из них содержит значительные количества слизиобразующих полисахаридов, степень гидролиза которых в кишечнике и всасывания в неизменном виде не известна. Тем не менее принято считать, что растительные полисахариды всасываются в кровь, частично выделяются бронхиальными железами и оказывают на слизистые обволакивающее, смягчительное и противовоспалительное действие, несколько увеличивают продукцию жидкой составляющей секрета. Мукалтин содержит смесь полисахаридов (сухую слизь) корня алтея, назначается в виде таблеток и является более активным препаратом.

Поскольку муколитический эффект у растительных препаратов выражен слабо или отсутствует, в состав микстур и разных комбинированных лекарств часто вводят добавки (*йодиды, терпингидрат, натрия бензоат, натрия гидрокарбонат* и др.). Ионы *йода* быстро и активно секретятся бронхиальными железами и увеличивают выделение ими воды, реально ускоряя разжижение мокроты. Следует иметь в виду, что к йоду у больного может быть повышенная чувствительность, при которой любые препараты его противопоказаны.

Действительная терапевтическая ценность *терпингидрата* и *натрия бензоата* никогда не подвергалась серьезному клиническому изучению. Ненадежным является и действие малых доз (в пределах 0,25) *натрия гидрокарбоната (сода)*, который при пероральном приеме подвергается значительной нейтрализации соляной кислотой желудка. Более оправдан прием больших количеств *сода* (3–5 г в горячем молоке с медом и 2–3 каплями фармакопейного раствора йода), которая при этом частично резорбируется и выделяется бронхиальными железами. Заметно увеличивает секрецию желез и обильное питье (если нет противопоказаний), особенно щелочных минеральных вод типа «Боржоми».

Гвайфенезин (туссин, колдрекс бронхо) — синтетический препарат, уменьшает поверхностное натяжение, снижает вязкость и увеличивает объем мокроты, улучшает функцию мерцательного эпителия бронхов и трахеи. Фармакокинетика препарата, в отличие от других отхаркивающих средств, хорошо изучена. Включен в ряд комбинированных препаратов (аскорил, стоптуссин).

В целом же пероральная терапия отхаркивающими прямого действия эффективна лишь в начальных стадиях острых респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем с затрудненным отхождением вязкой мокроты (фарингит, острый трахеит, бронхит, пневмония), и часто используется в педиатрической практике.

Значительно более результативно сочетание перорального приема отхаркивающих с ингаляционной терапией. Основу обычного раствора для паровых ингаляций составляет натрия гидрокарбонат (содовые ингаляции), который оказывает прямое нейтрализующее и разрыхляющее действие на кислые мукополисахариды мокроты и уменьшает ее вязкость (муколитическое действие). В состав раствора можно включить бромиды или йодиды и нужные количества натрия хлорида (раствор должен быть слегка гипотоническим). Признаки повышенного тонуса бронхов являются показанием к включению *спазмолитических препаратов*: несколько капель 5 % раствора эфедрина или 1–2 мл 2,4 % раствора аминофиллина. По специальным показаниям в раствор добавляются противомикробные препараты.

кробные химиотерапевтические средства. В последнем случае ингаляции должны быть аэрозольными. При обычных паровых ингаляциях полезный эффект дают растительные эфирные масла (анисовое, тимьяновое, эвкалиптовое) в чистом виде или в форме добавки в содовый раствор измельченного сырья эфиромасличных растений (листья эвкалипта, плоды аниса, тимьяна, цветы ромашки, шалфея и др.). Они оказывают на воспаленные слизистые смягчительное и бальзамическое действие, умеряют раздражение чувствительных окончаний и явления воспаления. При хронических заболеваниях дыхательных путей ингаляционной терапии принадлежит решающее значение, однако наличие многокомпонентной плотной мокроты делает малоэффективными обычные отхаркивающие и слабые муколитические препараты и требует перехода на сильные муколитики.

Отхаркивающие рефлекторного действия. К этой группе традиционно относят препараты растительного происхождения, содержащие раздражающие слизистые оболочки сапонины (эметин, ликорин), которые в больших дозах после резорбции могут прямо возбуждать рвотный центр. Замечено, что состояние тошноты, чем бы оно ни вызывалось, приводит к усилению секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез, разжижению мокроты и облегчению ее откашливания. В терапевтических (отхаркивающих) дозах *сапонинсодержащие растительные средства* (препараты термопсиса, истода, девясила, синюхи, мыльника и др.) раздражают слизистую желудка и рефлекторно вызывают слабую, но длительную активацию рвотного центра. При этом они не вызывают акта рвоты и выраженной тошноты, но за счет рефлекторной активации вагусных (парасимпатических) влияний усиливают секрецию бронхиальными железами жидкого компонента мокроты (вода, электролиты), а также активность ресничек мерцательного эпителия. Выход лизосомальных ферментов из бокаловидных клеток увеличивается незначительно, и протеолиз белковых компонентов мокроты идет слабо. Поэтому отхаркивающие данной группы несколько улучшают отделение умеренно вязкой мокроты слизистого характера, но при наличии в бронхах плотных сгустков, не поддающихся простому разжижению, они неэффективны.

Подобно отхаркивающим предыдущей группы, препараты с рефлекторным действием могут быть полезными лишь в начале острых респираторных заболеваний со скудным слизистым отделяемым. Механизм их действия не может быть признан оптимальным. Тошнота, иногда рвота — обычные проявления передозировки этих средств. Они противопоказаны при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, при склонности больных к бронхоспазму и кровотечению из сосудов легких, расширенных вен желудка и пищевода, при беременности и т. п.

Участие вагуса в физиологической регуляции секреции бронхиальных желез ставит еще одно условие: больным с вязкой мокротой и затруднением откашливания не показаны атропин, дифенгидрамин (димедрол) и другие лекарственные средства с М-холиноблокирующими свойствами. Они на короткий срок могут создать субъективное чувство облегчения, оказывают «высушивающее» действие, уменьшают количество содержимого в бронхах и активацию кашлевого рефлекса, но в ближайший за этим улучшением период следуют приступы мучительного кашля, которые не реализуются в виде отделения скудной уплотнившейся мокроты.

Муколитические средства. Идея прямого активного лизиса белковых компонентов мокроты возникла давно и вначале реализовалась с помощью ферментов (трипсин и др.); в дальнейшем были разработаны и хорошо переносимые простые синтетические препараты с более выраженными муколитическими свой-

ствами. К числу самых активных из них можно отнести *ацетилцистеин* (АЦЦ, *флуимуцил*). Он содержит свободную сульфгидрильную группу и способен разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов бронхиальной слизи, деполимеризовать вязкие компоненты мокроты с образованием легко отделяемых или растворимых обрывков. Обладает также антиоксидантным и противовоспалительным действием, защищает слизистые дыхательных путей от повреждающих воздействий. Ацетилцистеин сегодня рассматривается в качестве основного муколитического препарата при хронических бронхитах и пневмониях, бронхоэктатической болезни, муковисцидозе новорожденных, при проведении бронхоскопических исследований и т. п.

Назначают ацетилцистеин внутрь в виде раствора, приготовленного перед приемом из дозированных (выпускаются в пакетиках) порошков, гранул или шипучих таблеток, в дозе 100—200—600 мг, а также в форме аэрозольных ингаляций по 4—8 мл 10 % раствора (ампульный раствор разводят вдвое солевым раствором с добавкой соды) до 3—6 раз в сутки в зависимости от тяжести процесса. Общий объем и скорость ингаляции должны быть достаточными для проведения процедуры в течение 15—20 мин с активным откашливанием по ходу ее. Раствор имеет щелочной характер и легкий запах сероводорода. После ликвидации острых явлений переходят на поддерживающую терапию (1—2 ингаляции в неделю или в виде «горячего напитка», приготовленного из порошка, 1—3 раза в день). По специальным показаниям (пред- и послеоперационный период у больных с заболеваниями дыхательных путей) ацетилцистеин можно вводить внутримышечно или внутривенно. Для лучшего удаления мокроты при использовании ацетилцистеина больному придают удобное для откашливания положение. Препарат иногда провоцирует бронхоспазм и противопоказан больным с астматическим бронхитом.

Карбоцистеин по структуре имеет сходство с ацетилцистеином, однако в отличие от последнего оказывает преимущественно мукорегулирующее действие, связанное с восстановлением физиологического соотношения кислых и нейтральных слизистых компонентов бронхиального секрета, что нормализует вязкость и эластичность слизи. Одновременно способствует регенерации слизистой оболочки во всех отделах дыхательных путей, снижает количество вырабатываемой слизи, активирует функцию мерцательного эпителия дыхательных путей и улучшает выведение мокроты. Назначают препарат внутрь по 0,375—0,75 г 3 раза в день в капсулах или в виде сиропа. Обычно хорошо переносится, не провоцирует бронхоспазм.

Другими надежными муколитическими и отхаркивающими средствами являются *бромгексин* (*солвин*) и *амброксол* (*лазолван*). Амброксол является активным метаболитом бромгексина и превосходит его по эффективности. Препараты увеличивают число и секреторную активность клеток эпителия бронхов, усиливают высвобождение лизосом. Освобождающиеся лизосомальные ферменты гидролизуют белковые компоненты мокроты, кислые мукополисахариды, способствуют повышению секреции воды. В механизме муколитического действия бромгексина и амброксола важную роль играет усиление образования эндогенного сурфактанта. Легочный сурфактант (антиателектазный фактор) — поверхностно-активное вещество липидо-белково-мукополисахаридной природы, синтезируется в альвеолярных клетках и выстилает внутреннюю поверхность альвеол и бронхов. Сурфактант обеспечивает стабилизацию альвеолярных клеток в процессе дыхания, способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета, улучшает его продвижение по эпителию и облегчает выделение мокроты из дыхательных путей.

Бромгексин в виде таблеток, драже или раствора принимают внутрь по 8–16 мг 3–4 раза в день; отчетливый лечебный эффект отмечается через 24 ч и достигает пика через 5–10 дней от начала терапии, которую продолжают до ликвидации процесса. Пероральная терапия должна рассматриваться как дополнение к сеансам аэрозольных или паровых ингаляций. Муколитическое действие бромгексина выражено слабее, чем ацетилцистеина. Препарат хорошо переносится взрослыми и детьми и не дает астматических реакций.

Амброксол назначают внутрь в таблетках, в виде сиропа или раствора по 30 мг 3 раза в день, ингаляционно в виде раствора (15 мг в 2 мл), растворы в ампулах можно вводить внутримышечно или в вену по 30–45 мг 2–3 раза в день. Максимальный эффект развивается через 3 дня лечения. Препарат обычно хорошо переносится, при приеме внутрь в отдельных случаях возможны тошнота и рвота.

В качестве муколитического средства при вязком гнойном секрете в дыхательных путях у больных муковисцидозом применяется ферментный препарат *дорназа-альфа (пульмозим)* — рекомбинантный аналог альфа-дезоксирибонуклеазы человека. В гнойном секрете содержится большое количество свободной внеклеточной ДНК разрушенных лейкоцитов. Дорназа-альфа расщепляет ДНК до мелких фрагментов, что уменьшает вязкость мокроты и облегчает ее отделение. Препарат применяется для разжижения мокроты ингаляционно в комплексной терапии муковисцидоза. Применение других ферментных препаратов (трипсина, химотрипсина) в качестве муколитиков в настоящее время признано нецелесообразным из-за опасных побочных эффектов (аллергические реакции, бронхоспазм, повреждение слизистой оболочки бронхов, кровотечение и др.).

Противокашлевые средства

Вещества, способные угнетать кашлевой рефлекс в центральном звене на уровне кашлевого центра или в периферическом (афферентном) звене за счет воздействия на чувствительные окончания.

Облегчение мучительного сухого кашля, особенно ночного, не только приносит субъективное успокоение, но и способствует ослаблению раздражения слизистых оболочек и воспалительного процесса в трахее и бронхах, индуцирующих кашлевой рефлекс. Приступы кашля в подобных случаях непродуктивны, так как не сопровождаются отделением мокроты до ее разжижения, но создают излишнюю и часто небезопасную нагрузку на сердечно-сосудистую систему, легкие, грудную и брюшную мускулатуру. Наконец, мучительные приступы кашля возникают при некоторых заболеваниях в условиях полной проходимости дыхательных путей (воспаление плевры, застой в малом круге кровообращения, декомпенсации сердечной деятельности и пр.). Подавление кашля во всех этих случаях, бесспорно, полезно и необходимо.

Применение противокашлевых средств не показано, если оно ведет к нарушению выделения мокроты. Это положение особенно относится к противокашлевым препаратам центрального действия, которые в достаточных дозах легко стимулируют прекращение процесса, тогда как мокрота в бронхах накапливается, становится более вязкой, создаются предпосылки для перехода острого воспаления в хроническое с повреждением слизистой. Поэтому дозировки и ритм применения противокашлевых средств при бронхитах, пневмониях, бронхоэктатической болезни при наличии отделяемого должны быть рассчитаны только на устране-

ние перераздражения кашлевого центра и не должны приводить к ухудшению дренажа дыхательных путей. Лишь в относительно редких ситуациях (сложные инструментальные исследования, травмы и операции в области грудной клетки) возникает необходимость в кратковременном, но полном подавлении кашлевого рефлекса. В послеоперационном периоде кашлевой рефлекс, напротив, должен быть активным, а секрет бронхов — легко отделяемым.

В недалеком прошлом противокашлевые средства были представлены только алкалоидами опия и их полусинтетическими производными. Из них лишь *кодеин* и синтетический, близкий к кодеину, *декстрометорфан* сейчас имеют применение, но только в составе комбинированных препаратов. Современные противокашлевые средства подразделяются на 2 группы:

- 1) центрального действия;
- 2) периферического действия.

Классификация и сравнительная характеристика препаратов представлены в табл. 55. В состав комбинированных препаратов, широко применяемых при кашле, входят не только противокашлевые, но и различные отхаркивающие, муколитические, иногда бронхорасширяющие средства.

Таблица 55

Противокашлевые средства и комбинированные препараты

Препарат	Виды действия (кроме противокашлевого). Побочные эффекты	Противопоказания к применению
1. Противокашлевые средства центрального действия		
<i>Опиоидные (наркотические) препараты</i>		
Кодеин	Угнетение дыхания, торможение деятельности желудочно-кишечного тракта (запор); затруднение мочеиспускания, повышение тонуса бронхов, сонливость, лекарственная зависимость (наркомания)	Склонность к бронхоспазму, запорам, гипертрофия предстательной железы, детский возраст (до 2 лет)
Декстрометорфан	Сонливость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, запор, в больших дозах незначительное угнетение дыхания, затруднение мочеиспускания	Склонность к бронхоспазму, запорам, детский возраст (до 6 лет)
<i>Неопиоидные (ненаркотические) препараты</i>		
Бутамират (синекод, омнитус, коделак нео)	Умеренное бронхорасширяющее, противовоспалительное. Тошнота, диарея, головокружение, аллергия	Повышенная чувствительность к препарату, первый триместр беременности
Глауцин	Периферическое альфа-адреноблокирующее действие. Гипотензия, головокружение, слабость, тошнота	Пониженное АД, ИМ

Окончание табл. 55

Препарат	Виды действия (кроме противокашлевого). Побочные эффекты	Противопоказания к применению
2. Противокашлевые средства периферического действия		
Преноксдиазин (либексин)	Местноанестезирующее, бронхорасширяющее, противовоспалительное. Онемение языка, сухость во рту, диарея	Патологические состояния с обильным образованием мокроты в дыхательных путях
<i>Комбинированные препараты (состав):</i> Терпинкод (кодеин, натрия гидрокарбонат, терпингидрат) — таблетки. Коделак (кодеин, натрия гидрокарбонат, экстракт солодки сухой, экстракт термопсиса сухой) — таблетки. Коделак фито (кодеин, экстракт солодки, экстракт термопсиса, экстракт чабреца) — эликсир. Гликодин (декстрометорфан, левоментол, терпингидрат) — сироп. Туссин плюс (декстрометорфан, гвайфенезин) — сироп. Зедекс (декстрометорфан, бромгексин, аммония хлорид) — сироп. Стоптуссин (бутамират, гвайфенезин) — таблетки, капли. Бронхолитин (бронхоцин) (глауцин, эфедрин, базиликовое масло) — сироп		

Кодеин и другие опиоидные средства подавляют кашлевой рефлекс в его центральном звене; препараты активируют тормозные опиоидные рецепторы на нейронах кашлевого центра, что приводит к резкому снижению его чувствительности к рефлекторным влияниям. Кашлевой центр функционально отделен от рвотного, который слабо активируется опиоидами в терапевтических дозах. Это может сопровождаться некоторым усилением продукции жидкого компонента секрета, однако отхаркивающее действие препаратов незначительно и не исключает необходимости применения более энергичных мер по разжижению мокроты. Противокашлевый эффект опиоидов не является избирательным. Подобно морфину, кодеин и в незначительной степени декстрометорфан обладают анальгезирующей, седативной активностью, оказывают запирающее (обстипационное) действие на функцию кишечника, могут задерживать мочеиспускание (противопоказаны при гипертрофии предстательной железы), несколько угнетают функцию дыхательного центра.

В дозах 15–20 мг кодеин полностью подавляет или резко ослабляет и урежает приступы сухого мучительного кашля у 60–70 % больных острым бронхитом (плацебо оказывает слабое действие у 20–25 % больных). Длительность противокашлевого эффекта не превышает 3–4 ч. Главным препятствием для широкого применения кодеина является опасность развития лекарственной зависимости (наркомании). Она возникает значительно медленнее, чем от морфина и тримеперидина, но может носить перекрестный характер. К тому же следует учесть, что по медицинским показаниям противокашлевые средства часто принимают гораздо дольше, чем сильные анальгетики. В настоящее время кодеин используется в малой дозе (8 мг) в составе комбинированных противокашлевых препаратов *терпинкод* и *коделак*.

Декстрометорфан не уступает по противокашлевой активности кодеину, но лучше переносится, длительность действия составляет 5–6 ч (6–9 ч у детей), ле-

карственной зависимости не вызывает. Применяется в составе комбинированных препаратов *гликодин*, *туссин плюс*, *зедекс*.

Неопиоидные (ненаркотические) противокашлевые средства центрального действия бутамират и глауцин оказывают на кашлевой центр избирательное угнетающее действие, не связанное с опиоидными рецепторами.

Бутамират (синекод) — синтетический препарат, по структуре и действию близкий к применявшемуся ранее окселадину (тусупрексу). Механизм торможения кашлевого центра, повышения порога его возбудимости в ответ на афферентные стимулы остается не выясненным. По противокашлевой активности бутамират не уступает кодеину, при этом не угнетает дыхательный центр, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости. Оказывает, кроме противокашлевого, умеренное бронхорасширяющее и противовоспалительное действие. Применяется при сухом кашле любой этиологии, а также при кашле в предоперационном и послеоперационном периодах, при бронхоскопии. Назначают препарат внутрь по 20 мг (1 таблетка) 2—3 раза в сутки. Возможны побочные эффекты: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, головокружение, аллергические реакции. Входит в состав комбинированного препарата *стоптуссин* (вместе с отхаркивающим средством гвайфенезином).

Глауцин (глаувент) — алкалоид растения *Glaucium flavum* (мачок желтый). В отличие от алкалоидов опия не взаимодействует с опиоидными рецепторами, оказывает избирательное влияние на кашлевой центр. По силе действия (разовые дозы взрослым 50 мг) и терапевтической эффективности глауцин примерно равен кодеину и подавляет кашель при острых процессах у 70—80 % больных, противокашлевый эффект длится до 8 ч. Глауцин не препятствует секреции бронхиальных желез и отхаркиванию, обладает слабой противовоспалительной активностью. Расширяет периферические сосуды, может понижать АД. Привыкания к препарату не отмечено, как и лекарственной зависимости. Глауцин обычно хорошо переносится взрослыми и детьми (старше 2 лет), в том числе с астматическим бронхитом, но у 2—4 % больных может вызывать головокружение, слабость. Применяется в составе комбинированного препарата *бронхолитин (бронхоцин)* вместе с бронхорасширяющим компонентом (эфедрином).

Источником кашлевого рефлекса является раздражение чувствительных окончаний вагуса слизистой трахеи и бронхов или верхнего гортанного нерва в стенке глотки. Иницирующие факторы многочисленны: ацетилхолин, серотонин, гистамин и другие биологически активные вещества, скопление мокроты, инородные частицы, вдыхание раздражающих паров и газов и т. п. Поэтому попытки фармакологического воздействия на афферентное звено рефлекса оправданны и могут реализоваться либо путем защиты слизистой оболочки (растительные отхаркивающие типа алтея, эфирные масла), либо за счет избирательного воздействия на чувствительные окончания. Первый способ дает лишь незначительный противокашлевый эффект, тогда как второй оказался достаточно надежным.

К числу удачных противокашлевых средств периферического действия относится препарат *преноксдиазин (либексин)*. При пероральном приеме действие его начинается спустя 30—40 мин и длится в пределах 4—5 ч. В дозах 100—200 мг на прием преноксдиазин позволяет контролировать кашель у 70—75 % больных, не вызывает запора и не повышает тонус бронхов, отсутствует опасность лекарственной зависимости.

Механизм противокашлевого эффекта сложен и включает:

— местноанестезирующее действие (не уступает лидокаину) на слизистую обо-

лочку бронхов в результате хорошего всасывания после приема внутрь и секреции клетками бронхиального эпителия;

— спазмолитическое миотропное действие на бронхи (превосходит папаверин).

Препарат хорошо переносится взрослыми и детьми. Назначают по 0,1–0,2 3–4 раза в день.

В заключение полезно суммировать основные подходы к лекарственной терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей на примере бронхитов (табл. 56).

Таблица 56

Типовые лекарственные воздействия при бронхитах в порядке их важности и обязательности

Острый бронхит	Хронический бронхит (обострение)
1. Паровые (содовые) ингаляции с добавкой эфирных масел 3–4 раза в день по 15–20 мин. 2. Преноксдиазин (или бутамират, или стоптуссин, или коделак, или туссин плюс). 3. Ацетилцистеин (или амброксол, или бромгексин) внутрь (при тяжелых формах — в виде аэрозольных ингаляций) или растительные отхаркивающие средства. 4. При повышенном тоне бронхов — бронхолитические средства в составе ингаляций. 5. По показаниям — нацеленная химиотерапия	1. Нацеленная химиотерапия инфекции. 2. Аэрозольные солевые ингаляции с добавлением муколитических препаратов (ацетилцистеин и бромгексин поочередно) 3–6 раз в день по 15–20 мин. 3. Бронхолитические средства в составе ингаляции или дополнительно. 4. Преноксдиазин в малых дозах (или бутамират, или стоптуссин) только при перераздражении кашлевого центра

Бронхолитические средства

Вещества разных фармакологических групп, способные устранять и предупреждать спазм бронхов, применяемые при бронхоспастических состояниях.

Бронхоспастические состояния дыхательных путей в виде стабильно или эпизодически повышенного тонуса бронхов наблюдаются при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронических пневмониях, бронхитах, эмфиземе легких; при отравлениях ингибиторами холинэстеразы, М-холиномиметиками, вдыхании раздражающих паров и газов. Потенциальным бронхоспастическим действием обладают некоторые фармакологические средства: холиномиметики, антихолинэстеразные препараты, бета-адреноблокаторы, резерпин, морфин и его дериваты, некоторые миорелаксанты, окситоцин, нитрофураны, салицилаты и др.

Бронхиальная астма — это хроническое рецидивирующее, весьма распространенное заболевание, которым страдают более 1–2 % населения городов развитых стран. Клинически проявляется приступами удушья вследствие обструкции (сужения) бронхов. Различают инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую (атопическую) формы этого заболевания. Решающая роль

в патогенезе бронхоспазма при различных формах бронхиальной астмы принадлежит гистамину, лейкотриенам (медленно реагирующей субстанции анафилаксии, МРС-А), простагландинам, аденозину и другим биологически активным веществам, высвобождающимся из тучных клеток в результате их дегрануляции при взаимодействии антигена с антителами, фиксированными на мембранах этих клеток, с последующим развитием воспалительного процесса. Поэтому лечение бронхиальной астмы — задача чрезвычайно сложная. Здесь не ограничиваются применением одних только бронхолитических средств.

Во всех перечисленных случаях при возникновении бронхоспазма применяют вещества, обладающие бронхорасширяющим действием, — *бронхолитики* (бронхоспазмолитики, бронходилататоры).

К бронхолитикам относятся 3 группы средств:

- 1) адреномиметики с бета₂-адреномиметическим действием;
- 2) М-холиноблокаторы;
- 3) ингибиторы фосфодиэстеразы.

При тяжелых формах бронхиальной астмы в дополнение к бронхолитикам назначают глюкокортикоиды благодаря их противоаллергическому, противовоспалительному действию и способности усиливать влияние катехоламинов и бета-адреномиметиков на бета₂-адренорецепторы бронхов (непосредственно бронхорасширяющим эффектом они не обладают). Кроме того, при бронхиальной астме и бронхоспастических состояниях в комплексной терапии применяют средства, предупреждающие высвобождение биологически активных бронхоспазмогенных веществ, антигистаминные, антилейкотриеновые препараты. При необходимости назначают отхаркивающие и муколитические средства.

Для средств, применяемых при бронхоспастических состояниях, чаще всего предпочтителен ингаляционный путь введения. Наиболее удобны для пациентов специальные аэрозольные формы (в баллонах с дозирующим клапаном), которые позволяют обеспечить при ингаляции поступление определенной дозы препаратов.

Адреномиметики. Из них используются вещества, действующие на бета₂-адренорецепторы. Предшественником современных препаратов группы является неселективный бета₁-, бета₂-адреномиметик изопротеренол (изадрин), оказывающий не только бронхолитическое, но и выраженное стимулирующее влияние на функции сердца. Иногда применяются адреномиметики, влияющие не только на бета-, но и на альфа-адренорецепторы (эпинефрин, эфедрин), но их недостатком как бронхолитиков является кардиостимулирующее, гипертензивное действие.

В настоящее время созданы препараты, оказывающие высокоизбирательное (селективное) влияние на бета₂-адренорецепторы. От степени селективности их действия зависит вероятность развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Бета₂-адреномиметики различаются по скорости и длительности действия и выпускаются в разных лекарственных формах (табл. 57). Препараты назначаются ингаляционно, редко внутрь или парентерально. При ингаляционном применении в виде аэрозоля, порошка в капсулах для ингаляций или раствора с помощью специального ингалятора (небулайзера) в терапевтических дозах они не оказывают побочного действия. В высоких дозах могут вызывать головную боль, головокружение, умеренную тахикардию, тремор (обычно кистей рук), понижение диастолического АД.

Таблица 57

Сравнительная характеристика бета₂-адреномиметиков

Препарат	Начало действия	Продолжительность действия, ч	Форма выпуска
Сальбутамол (вентолин)	Быстрое	4–6	Аэрозоль для ингаляций дозированный, раствор для ингаляций, таблетки
Фенотерол (беротек)	Быстрое	4–6	Аэрозоль для ингаляций дозированный, раствор для ингаляций
Формотерол (форадил)	Быстрое	12	Аэрозоль для ингаляций дозированный, порошок для ингаляций дозированный, капсулы с порошком для ингаляций
Салметерол *	Медленное	12	Аэрозоль для ингаляций дозированный, порошок для ингаляций дозированный
Индакатерол (онбрез бризхалер)	Быстрое	24	Капсулы с порошком для ингаляций с помощью устройства для ингаляций бризхалера

* Применяется только в составе комбинированного препарата серетид (салметерол + флутиказон). Начало действия через 30 мин.

Ингаляционные бета₂-адреномиметики короткого действия (сальбутамол, фенотерол) являются средствами выбора для купирования бронхоспазма различной этиологии. Один вдох (1 доза) соответствует 100 мкг препарата (ингалируют 1–2 дозы, можно повторить через 4 ч). Эффект развивается через 1–5 мин, достигает максимума через 30–45 мин, продолжается 4–6 ч. В бронхи попадает всего лишь 5–15 % от дозы при применении аэрозольной формы, при вдыхании порошка – до 30–38 %, при использовании небулайзера – 5–7 %.

При необходимости регулярного применения с целью профилактики бронхоспазма у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ (базисная терапия) используют препараты длительного действия – формотерол и салметерол по 1 дозе 2 раза в день, индакатерол – 1 дозу 1 раз в день. Максимальный эффект достигается через 2 ч. Для купирования бронхоспазма эти препараты не применяются. Обычно их назначают в составе комбинированной терапии, прежде всего в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами.

Длительное лечение бета₂-адреномиметиками создает, однако, свою проблему. Заключается она в постепенном снижении чувствительности бета₂-адренорецепторов и ослаблении лечебного эффекта. Восстановление чувствительности рецепторов требует специальных мер: отмены на определенный срок бета₂-адреномиметиков, применения глюкокортикоидов и др.

М-холиноблокаторы (препараты красавки, атропин) были первыми эффективными средствами фармакотерапии бронхиальной астмы. Сравнительно короткое действие (1,5–2 ч), преобладающее расширение верхних (центральных) отделов бронхиального дерева с увеличением физиологического мертвого пространства, отчетливая тенденция к сгущению мокроты и многочисленные побочные эффекты привели к полному отказу от назначения указанных средств при бронхиальной астме. Однако атропин сохранил свое значение в случае брон-

хоспазма, в патогенезе которого ведущую роль играет интоксикация антихолинэстеразными и М-холиномиметическими веществами, вдыхание раздражающих паров и пр.

В настоящее время получены М-холиноблокаторы для ингаляционного применения короткого действия — *ипратропия бромид (атровент)* — и длительного действия — *тиотропия бромид (спирива)*, — которые влияют преимущественно на М-холинорецепторы бронхов, поскольку практически не всасываются в кровь через слизистую оболочку бронхиального дерева и не оказывают резорбтивного действия (табл. 58). Бронхолитическое действие препаратов связано с конкурентной блокадой M_3 -холинорецепторов в гладких мышцах бронхов и ингибированием влияния ацетилхолина на эти рецепторы. Холинергическая бронхоконстрикция, обусловленная рефлекторным усилением парасимпатических (вагусных) влияний на дыхательные пути, является ведущим звеном при ХОБЛ, простудных заболеваниях, вдыхании холодного воздуха, раздражающих паров, при физических нагрузках и т. п. В этих случаях бронхолитики группы М-холиноблокаторов наиболее эффективны.

Таблица 58

Сравнительная характеристика ингаляционных М-холиноблокаторов

Препарат	Начало действия, мин	Продолжительность действия, ч	Форма выпуска
Ипратропия бромид (атровент)	5—30	4—8	Аэрозоль для ингаляций дозированный, раствор для ингаляций
Тиотропия бромид (спирива)	30—60	24	Капсулы с порошком для ингаляций, раствор для ингаляций

Ипратропия бромид (атровент) применяется для купирования бронхоспазма — 2—4 дозы аэрозоля (1 доза соответствует 20 мкг), хотя и уступает по эффективности быстродействующим бета₂-адреномиметикам и не рекомендуется в качестве монопрепарата. Более надежными являются ингаляционные комбинированные препараты — *беродуал* (ипратропия бромид + фенотерол) и *ипрамон* (ипратропия бромид + сальбутамол). Препараты ипратропия могут применяться и для систематического лечения ХОБЛ (по 1—2 дозы 3—4 раза в сутки), а также при бронхите, острой и хронической пневмонии, при бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести (в качестве дополнительного средства); кроме того, используются для подготовки дыхательных путей перед введением в аэрозолях антибиотиков, муколитиков, глюкокортикоидов, кромоглициевой кислоты (интала).

Тиотропия бромид (спирива) — ингаляционный М-холиноблокатор длительного действия, более активен, чем ипратропий, но эффект препарата развивается медленно. Используется только для поддерживающей терапии при ХОБЛ ингаляционно по 1 капсуле (18 мкг) с помощью специального ингалятора 1 раз в сутки.

Длительное применение ингаляционных М-холиноблокаторов не приводит к снижению их эффективности. Препараты обычно хорошо переносятся, из побочных эффектов может наблюдаться сухость во рту, легкие нарушения четкости зрения, сгущение мокроты. Противопоказаны при глаукоме, задержке мочеиспускания у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, беременности.

Ингибиторы фосфодиэстеразы применяются для лечения бронхиальной астмы уже более 80 лет. Из них чаще всего используются ксантины — *теофиллин* и *аминофиллин* (*эуфиллин*) (водорастворимая форма теофиллина). В механизме бронхолитического действия ксантинов основную роль играет блокирование A_1 -аденозиновых рецепторов, выполняющих в бронхах спазмогенную функцию. Кроме того, ксантины в больших дозах ингибируют фермент фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению цАМФ в гладкомышечных клетках и способствует снижению сократительной способности мышц, расширению бронхов при спазме. Важно и то, что ксантины оказывают стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток и уменьшают высвобождение медиаторов аллергических реакций (гистамин и др.), способствующих бронхоспазму; стимулируют дыхательный центр (аминофиллин), сокращение диафрагмы, улучшают функцию дыхательных межреберных мышц.

Теофиллин применяют для систематического лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ в комбинации с другими бронхолитическими препаратами. Назначают внутрь в таблетках пролонгированного действия (*теопэк*, *теотард*), дозы для взрослых составляют 300—600 мг 1 раз в сутки, желателно принимать препарат вечером (в 20 ч) во время ужина. Основная цель его применения — профилактика приступов бронхоспазма.

Аминофиллин (*эуфиллин*) внутрь назначают редко; в отличие от теофиллина, он растворим в воде и в основном вводится внутривенно или внутримышечно. Внутривенно (очень медленно) аминофиллин вводят для купирования тяжелого приступа бронхоспазма при неэффективности ингаляций бета₂-адреномиметиков и М-холиноблокаторов.

Ксантины могут вызывать *побочные эффекты*: тахикардию, аритмию, увеличение диуреза, головную боль, возбуждение, бессонницу, тремор, судорожные состояния; при приеме внутрь — боль в животе, тошноту, рвоту, понос. Таблетки пролонгированного действия переносятся лучше.

Глюкокортикоидные препараты. Все перечисленные выше бронходилататоры эффективны при легких формах бронхиальной астмы и ХОБЛ, но часто малоэффективны при формах средней тяжести и тяжелом течении заболеваний. В этих случаях приходится прибегать к назначению гормональных глюкокортикоидных препаратов. Применение их в обычных лекарственных формах (внутрь, инъекции) может сопровождаться многими тяжелыми резорбтивными побочными эффектами (см. «Глюкокортикоиды»). Использование их ингаляционно позволяет избежать нежелательных реакций. К таким препаратам относятся: *беклометазон* (*беклоспир*), *будесонид* (*пультмикорт*), *флутиказон* (*фликсотид*). Выпускаются специальные лекарственные формы препаратов — дозированные аэрозоли, дозированный порошок для ингаляций, раствор и суспензия для ингаляций через небулайзер.

Глюкокортикоиды обладают весьма сильным противовоспалительным и противоаллергическим действием. Ингаляционное назначение их практически не сопровождается всасыванием и системными побочными эффектами. При местном воздействии на слизистую бронхов подавляется аллергический и воспалительный отек. При использовании глюкокортикоидов у больного восстанавливается реакция на бронходилататоры, уменьшается частота применения последних.

Ингаляционные глюкокортикоиды сейчас рассматриваются как средства базисной терапии бронхиальной астмы. Для длительного лечения плохо контролируемого заболевания ингаляционно применяют комбинированные с бета₂-адре-

номиметиками препараты: *фостер* (беклометазон + формотерол), *симбикорт* (будесонид + формотерол), *серетид* (флутиказон + салметерол).

Для лечения ХОБЛ средней тяжести и в фазе обострения ингаляционные глюкокортикоиды комбинируют с М-холиноблокаторами, бета₂-адреномиметиками, ксантинами, применяют комбинированные препараты.

Глюкокортикоидные препараты не обладают прямым бронхорасширяющим действием, их эффект развивается медленно, поэтому они не могут применяться при бронхоспастических состояниях, требующих срочного неотложного вмешательства. Дозы и схемы применения всегда подбираются строго индивидуально. Из побочных эффектов у некоторых больных отмечаются охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, возможен кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей, проходящий при местной противогрибковой терапии без прекращения лечения глюкокортикоидами.

При среднетяжелом обострении бронхиальной астмы прибегают к назначению глюкокортикоидных препаратов (преднизолон и др.) внутрь в больших дозах короткими курсами по специальным схемам. Одновременно назначают ингаляции сальбутамола каждые 4 ч.

Усиление и учащение приступов удушья может быть предшественником развития опасного для жизни состояния — астматического статуса, требующего настойчивого лечения и непрерывного врачебного наблюдения. Астматический статус может сохраняться от нескольких часов до 3—5 сут. Ингаляционная терапия бета₂-адреномиметиками здесь дает относительно медленный эффект, хотя применяется широко. Оптимальный способ введения купирующих средств — инъекции в вену аминофиллина. В связи с малой терапевтической широтой препарата предложен ряд небезупречных «слепых» (без определения концентрации его в крови) схем введения. Внутривенно применяются также глюкокортикоидные препараты — гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон — в высоких и очень высоких дозах, вначале струйно, затем капельно в течение 48—72 ч.

Кромоглициевая кислота (интал), недокромил (тайлед) и кетотифен (задитен) применяются только для профилактики приступов бронхоспазма. Ими проводят систематическое лечение бронхиальной астмы в основном аллергической природы (как правило, в составе комбинированной терапии), но не купируют приступ. Механизм действия этих препаратов связан, главным образом, со стабилизацией мембран тучных клеток и торможением высвобождения из них гистамина и других медиаторов аллергических реакций, обладающих бронхоконстрикторным действием. Кромоглициевая кислота и недокромил применяются только ингаляционно, а кетотифен назначается внутрь. Применение препаратов позволяет постепенно снизить в 2—3 раза дозу глюкокортикоидов при тяжелом течении астмы и уменьшить потребность в бронходилататорах. Переносятся, как правило, вполне удовлетворительно.

В комплексной терапии бронхиальной астмы применяют также **антилейкотриеновые препараты** (*зафирлукаст* и др.), блокирующие рецепторы лейкотриенов в бронхах и обеспечивающие надежную профилактику приступов бронхоспазма у больных, в том числе у детей. Использование этих препаратов позволяет улучшить контроль за течением заболевания, снизить дозы ингаляционных глюкокортикоидов и других бронхолитиков при лечении бронхиальной астмы разной степени тяжести.

Мочегонные средства (диуретики)

Под мочегонными средствами (диуретиками) понимают средства, которые задерживают реабсорбцию (обратное всасывание) электролитов (прежде всего Na^+ и Cl^-) и воды в канальцевом аппарате почек, вследствие чего увеличиваются объем и скорость мочеотделения, ликвидируются избыточная гидратация тканей и отеки.

Мочегонные средства имеют весьма широкую сферу применения в медицине, в том числе в неотложной практике. Задержка солей и воды в организме с увеличением гидратации тканей, образованием отеков и скоплением жидкости в полостях сопровождает многие заболевания почек, сердечно-сосудистую недостаточность, некоторые формы патологии печени и ряд других болезней. При этом соли и вода первично задерживаются в сосудистом русле, откуда быстро перемещаются в интерстициальный и отчасти во внутриклеточный секторы. Так как общая поверхность капилляров очень велика (порядка 20 000 м²), обмен жидкости между секторами идет с высокой скоростью; например, за 1 мин полностью обмениваются вся вода и электролиты плазмы. Тем не менее у здорового человека вода и соли не задерживаются в организме, так как почки выделяют их суточное потребление. Потенциальные возможности почек исключительно велики: в гломерулах фильтруется в сутки до 180 л воды и 25 000 мэкв. Na, из них в среднем 178 л воды и 99,8 % профильтрованного Na возвращается в кровь благодаря реабсорбции канальцевым эпителием. При различных формах патологии наблюдается первичная задержка в секторах Na^+ и лишь вторичная — воды. Следовательно, задача терапии диуретиками и смысл первичного механизма их действия состоят прежде всего в удалении избытка Na^+ и Cl^- , определяющих всю цепь дальнейших событий. Это достигается в первую очередь путем подавления активных процессов реабсорбции, наиболее уязвимых для препаратов.

Современная классификация диуретиков отличается сложностью, так как она построена на нескольких принципах (локализация действия в пределах нефрона, механизм действия, химическая структура) (табл. 59). Наибольшее значение имеет преимущественное влияние препаратов на тот или иной отдел нефрона. Последний принцип является ведущим в классификации (рис. 17).

Мочегонные вещества значительно различаются по силе блокирующего действия на транспорт (реабсорбцию) натрия и, следовательно, по выраженности диуретического эффекта. Эти различия определяются локализацией и механизмом их действия. Для практики значительный интерес представляет классификация этих препаратов по силе диуретического действия. Выделяют три группы мочегонных средств:

- 1) «мощные», или сильные, диуретики: *маннитол, фуросемид, торасемид, этакриновая кислота*;
- 2) умеренные, или средней силы, препараты: *гидрохлоротиазид, хлорталidon, индапамид*;
- 3) слабые мочегонные средства: *ацетазоламид, спиронолактон, эплеренон, триамтерен*.

Сравнительная характеристика диуретиков разных групп приведена в табл. 60.

Особое положение в группе мочегонных средств занимают лекарства растительного происхождения. Заимствованные из опыта народной медицины, они многочисленны и применяются в форме настоев, отваров, чаев. Используются как индивидуальные препараты растений, так и мочегонные сборы. Чаще других на-

Таблица 59

Классификация мочегонных средств

Подгруппа	Препарат
Преимущественная локализация действия в нефроне:	
<i>1. Клубочек</i>	
Производные ксантина	Аминофиллин (эуфиллин) Теofilлин
<i>2. Проксимальный каналец</i>	
Осмотические диуретики	Маннитол (маннит)
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид (диакарб)
<i>3. Восходящая часть (толстый сегмент) петли Генле (петлевые диуретики)</i>	
	Фуросемид (лазикс) Торасемид (диувер) Этакриновая кислота (урегит)
<i>4. Начальная часть дистального канальца</i>	
Тиазидные	Гидрохлоротиазид (гипотиазид)
Тиазидоподобные диуретики	Хлорталидон (оксодолин) Индапамид (арифон)
<i>5. Конечная часть дистального канальца и собирательные трубки (калийсберегающие диуретики)</i>	
Конкурентные антагонисты альдостерона	Спиронолактон (верошпирон) Эплеренон (инспра)
Блокаторы натриевых каналов	Триамтерен
Комбинированный препарат	
Триампур композитум (триамтел) — гидрохлоротиазид + триамтерен	

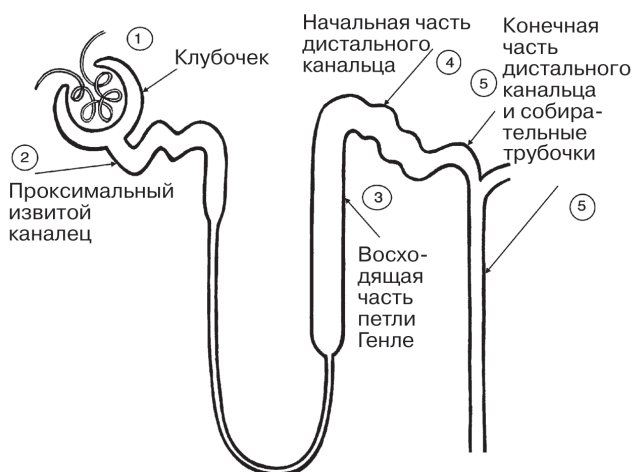


Рис. 17. Схема строения нефрона и преимущественная локализация действия мочегонных средств:

1 — аминофиллин; 2 — маннитол и ацетазоламид; 3 — петлевые диуретики (фуросемид); 4 — тиазидные и тиазидоподобные (гидрохлоротиазид, индапамид); 5 — калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен)

значаются лист толокнянки или брусники, почки березы, трава полевого хвоща, цветы василька синего, плоды можжевельника и др. Все они оказывают «мягкое» мочегонное действие, механизм которого чаще всего остается неясным. В клинической практике они почти не используются, так как недостаточно эффективны при выраженных отеках, значительной задержке солей и жидкости.

Для поддерживающей же терапии в амбулаторной практике растительные средства охотно назначаются детям, пожилым и диабетическим больным.

В виде мочегонных сборов они более активны и могут применяться в легких случаях задержки жидкости и для профилактики ее у больных с патологией сердечно-сосудистой системы и печени при отсутствии более эффективных средств.

Достоинством растительных мочегонных является практическое отсутствие осложнений, в частности электролитного дисбаланса.

Таблица 60

Влияние мочегонных средств на экскрецию воды и электролитов

Сила действия	Препарат, группа	Локализация в нефроне	Степень выведения почками*						
			Воды	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	HCO ₃ ⁻
«Мощные» (сильные)	<i>Маннитол</i>	Проксимальный каналец	+++	++	++	+	+	+	+
	<i>Фуросемид</i> и другие петлевые	Восходящая часть петли Генле	+++	+++	+++	++	+	+	—+
Средней силы	<i>Гидрохлортиазид</i> и тиазидоподобные	Начальная часть дистального канальца	++	++	++	++	—	+	—+
Слабые	<i>Ацетазоламид</i> — ингибитор карбоангидразы; <i>спиронолактон</i> и <i>триамтерен</i> — калийсберегающие	Проксимальный каналец	+	+	+	++	+	—+	+++
		Конечная часть дистального канальца и собирательные трубочки	+	+	—+	—	—+	—	+

* Числом знаков «+» обозначена степень выведения данного компонента мочи; знаком «—+» — непостоянный слабый эффект; «—» — задержка выведения.

Диуретики с преимущественным действием на клубочек

Относительное значение в этой группе сохранил *аминофиллин* (*эуфиллин*) — комбинация алкалоида ксантина теофиллина с этилендиамином, придающим алкалоиду растворимость в воде. Препарат обладает широким спектром фармакологической активности (бронхолитической, кардиостимулирующей, сосудорасширяющей), в котором собственно мочегонному действию отводится скромная роль. Диуретический эффект аминофиллина связывают преимущественно с улучшением почечного кровотока и повышением объема клубочковой фильтрации. Действие лучше выражено в том случае, когда задержка жидкости в организме обусловлена недостаточностью сердца, нарушениями общего и почечного кро-

вообращения. Мочегонный эффект проявляется при внутримышечном введении (1–2 мл 24 % раствора), но сильнее — при внутривенном (5–10 мл 2,4 % раствора медленно после разведения). Внутривенный путь обычно предпочитают при оказании неотложной помощи (недостаточность кровообращения, застойные явления сердечного и почечного происхождения). Дополнительное к кардиостимулирующему мочегонное действие оказывается полезным, поскольку разгружает сосудистое русло от избытка жидкости, чем облегчает работу сердца.

Диуретики с преимущественным действием на проксимальные каналцы

Осмотические диуретики. Эта группа занимает особое место по механизму действия и вытекающим из него показаниям к применению. В нее входят метаболически инертные вещества — *маннитол* и другие, которые хорошо фильтруются в клубочках и практически не реабсорбируются из первичной мочи. Благодаря этому они создают в проксимальных отделах нефрона высокое осмотическое давление, что задерживает реабсорбцию воды. Диурез в основном приобретает водный характер. Одновременно наблюдается значительное возрастание почечного кровотока и увеличение клубочковой фильтрации. Скорость тока фильтрата в канальцах повышается, просвет их расширяется, как и просвет сосудов. Изменение водно-электролитного баланса в организме под влиянием осмотических диуретиков сопровождается снижением внутричерепного и внутриглазного давления. Уменьшается объем и давление спинномозговой жидкости.

Наибольший практический интерес в этой группе представляет *маннитол* — шестиатомный спирт с молекулярной массой 182,17 ммоль. Он относится к сильным мочегонным средствам. Применяется в порядке оказания неотложной помощи по нескольким основным направлениям:

1) с целью проведения дегидратационной терапии при угрозе или возникновении острого набухания (отека) мозга при черепно-мозговых травмах, нейрохирургических вмешательствах. Следует иметь в виду, что проведение дегидратационной терапии небезопасно у больных с недостаточностью сердца. Повышение осмотических свойств крови сопровождается оттоком жидкости не только из мозга, она поступает в сосудистое русло из всего интерстициального и внутриклеточного секторов (хотя и в меньшей степени, поскольку туда частично распределяется маннитол). В результате увеличения объема внутрисосудистой жидкости наблюдается повышение АД и давления в малом круге кровообращения. Это может привести к перегрузке левого желудочка и развитию отека легких;

2) для профилактики и лечения острой почечной недостаточности («шоковая почка» при травматическом, ожоговом, геморрагическом шоке, тяжелой инфекции, отравлении — в том числе нефротоксическими ядами; септический шок, синдром сдавления, операции на почке и т. п.). В подобных ситуациях наблюдаются резкое падение фильтрационной способности почек и объема мочеотделения, иногда оно достигает критических значений (15–10 мл/ч и менее). Постепенно нарастают признаки аутоинтоксикации шлаками обмена. Назначение маннитола преследует цель «раскачать» мочевыделительную функцию почек и довести ее до минимально безопасных величин, «промыть» почечные каналцы от детрита при остром канальцевом некрозе. Рекомендуют медленное введение 100 мл 20 % раствора, а спустя несколько часов дополнительно 50 мл 10 % раствора препарата. Следует иметь в виду, что профилактика острой почечной недостаточности с помощью диуретиков заведомо надежнее, чем терапия;

3) лечение тяжелых отравлений с помощью гемодилюции и форсированного диуреза. Предварительно в вену вводят 1,5–2 л изотонического раствора 5 % декстрозы для создания водной нагрузки, после чего струйно вливают 10 % раствор маннитола (1 г/кг). При хорошей работе сердца и почек, отсутствии признаков застоя в легких маннитол быстро выводится из организма. Вместе с обильно выделяемой водой удаляется и растворенный в ней яд. Для продолжения процедуры в одну из вен назначают 10 % раствор маннитола (в среднем 300 мл/ч), в другую — сбалансированный раствор электролитов. Проводят также компенсацию ацидоза (0,5–1,5 л 4 % раствора натрия гидрокарбоната в сутки внутривенно). Общий объем вливаемых в вену жидкостей при проведении форсированного диуреза зависит от характера и скорости обратного развития симптомов отравления, функции сердца и почек. Он может достигать 4–6 л/сут и более. В случаях, когда данный метод неприемлем из-за сердечной недостаточности, отека легких, отказа почек, прибегают к введению фуросемида без нагрузки жидкостью в таких объемах. Более надежен, безопасен, но более технически сложен гемодиализ;

4) в офтальмологии для купирования острого приступа глаукомы.

Мочегонное действие маннитола начинает проявляться через 10–20 мин после внутривенного введения, достигает максимума через 30–60 мин и продолжается 4–5 ч.

Применявшаяся ранее по тем же показаниям *мочевина* в отличие от маннитола лучше проникает в ткани, в том числе в мозг, вследствие чего может вызывать кратковременную вторичную гидратацию мозга и повышать внутричерепное давление («феномен отдачи») через 5–6 ч после внутривенного введения.

Ингибиторы карбоангидразы. Лишь один представитель этой группы применяется (в настоящее время редко) в качестве диуретика — *ацетазоламид* (*диакарб*). Суть действия этого препарата состоит в угнетении фермента карбоангидразы, катализирующего реакцию гидратации CO_2 в клетках канальцевого эпителия и образования угольной кислоты (H_2CO_3). В физиологических условиях угольная кислота диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- , ион водорода секретируется с помощью механизма Na^+ -, H^+ -обмена в просвет канальца (моча имеет слабо кислую реакцию) и выводится с мочой. Ионы натрия возвращаются из просвета канальца в клетки эпителия, затем Na^+ и HCO_3^- переносятся в межклеточную жидкость и поступают в общий кровоток. Одновременно вместе с натрием реабсорбируется вода. Всего в проксимальных канальцах реабсорбируется около 80–85 % фильтра. Реакция, контролируемая карбоангидразой, необходима для поддержания кислотно-основного состояния в организме.

Действие ацетазоламида преимущественно разворачивается в проксимальных канальцах, однако сказывается и в дистальных отделах нефрона вплоть до собирательных трубочек. Ингибирование карбоангидразы приводит к тому, что в моче остаются нереабсорбированными и выводятся значительные количества ионов Na^+ и HCO_3^- , уменьшается реабсорбция воды. Моча приобретает выраженный щелочной характер (алкалоз). Щелочной резерв крови снижается. Задержка в моче Na^+ сопровождается компенсаторным усилением его реабсорбции под влиянием альдостерона в дистальных отделах нефрона и увеличением секреции K^+ (потери калия могут быть значительны, см. табл. 60). Уменьшается экскреция титруемых кислот, аммония, хлора. Лечение ацетазоламидом быстро приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза, на фоне которого препарат перестает действовать.

Ацетазоламид — слабый диуретик и самостоятельного значения в терапии отеков сейчас не имеет в связи с возникающими резкими сдвигами кислотно-ще-

лочного состояния и сильной гипокалиемией. Применяется для борьбы с алкалозом, в том числе гипохлоремическим, который вызывают другие диуретики, а также при горной болезни; при обострении глаукомы и в терапии глаукоматозных кризов, так как ингибирует карбоангидразу ресничного тела глаза, участвующую в секреции внутриглазной жидкости. Назначается внутрь в таблетках по 250 мг 1–2 раза в день курсами по 2–4 дня.

Для лечения глаукомы в виде глазных капель применяется другой ингибитор карбоангидразы — *дорзоламид*. Угнетением карбоангидразы объясняют также уменьшение выработки спинномозговой жидкости, что позволяет использовать ацетазоламид при повышенном внутричерепном давлении и как вспомогательное средство при малых припадках эпилепсии у детей. Основные осложнения при лечении ацетазоламидом — ацидоз и гипокалиемия, образование кристаллов в моче, сонливость, депрессия.

Диуретики с преимущественным действием в восходящей части петли Генле (петлевые диуретики)

Препараты этой группы — *фуросемид*, *торасемид*, *этакриновая кислота* — занимают особое место в диуретической терапии ряда хронических болезней и в неотложной практике. Вследствие их сильного первичного влияния на реабсорбцию Na^+ и Cl^- и значительное увеличение выведения солей они нередко называются также салуретиками.

Механизм мочегонного действия петлевых диуретиков связан с ингибированием в клетках эпителия толстой части восходящей петли Генле электронейтрального переносчика (котранспортера), осуществляющего совместную реабсорбцию двух положительно заряженных ионов (одного Na^+ и одного K^+) и двух отрицательно заряженных ионов (2Cl^-). Ионы остаются в просвете канальца, что приводит к уменьшению реабсорбции воды.

Петлевые диуретики вызывают выделение с мочой около 20–25 % профильтрованного натрия и значительно увеличивают диурез; по силе действия относятся к «мощным» (сильным) мочегонным средствам. Как правило, они действуют относительно непродолжительно. При повторном применении этих препаратов развивается гипохлоремия, гипокалиемия, гипонатриемия, в больших количествах с мочой выводятся также ионы кальция и магния. Фуросемид и торасемид активируют синтез сосудорасширяющих простагландинов, вследствие чего увеличивается почечный кровоток и объем клубочковой фильтрации, расширяется венозное русло, уменьшается венозный возврат и облегчается работа сердца. Ингибиторы синтеза простагландинов (диклофенак, ацетилсалициловая кислота и др.) предотвращают сосудистые эффекты и ослабляют мочегонное действие петлевых диуретиков.

Основные показания, при которых *фуросемид* вводится в вену (или реже в/м) в порядке оказания неотложной помощи и интенсивной терапии, следующие:

- 1) острая почечная недостаточность различной природы с явлениями олигурии и начинающейся анурии; профилактика последней;
- 2) острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких или его угрозой (высокое давление в малом круге кровообращения) — с целью разгрузки сосудистого русла и облегчения работы сердца; хроническая сердечная недостаточность — короткий курс интенсивной терапии в комбинации с другими препаратами;

3) гипертонический криз; эпизодически при гипертонической болезни II—III степени;

4) острая коронарная недостаточность на фоне гипертонии (в составе комплексной терапии);

5) острое набухание — отек мозга, когда противопоказаны (патология сердца, гипертония и т. п.) осмотические диуретики;

6) глаукоматозный криз (после снятия острого болевого синдрома переходят на ацетазоламид);

7) острое отравление техническими жидкостями, ядами, лекарственными веществами и т. п., токсический отек легких.

Внутривенная терапия мощными диуретиками начинается с введения относительно небольших доз фуросемида, которые в зависимости от характера патологии и реакции больного могут быть увеличены. При почечной недостаточности лечение начинают с больших доз. Опасность применения больших доз «мощных» диуретиков состоит в возможности развития внезапного профузного диуреза (до 6—10 л мочи в сутки и более) с трудноконтролируемыми нарушениями водно-солевого обмена и гипотонией. С другой стороны, многие клиницисты подчеркивают особую эффективность начала терапии в критических случаях олигурии, отравлений с назначения именно ударной дозы диуретика (например, 200—400 мг фуросемида) с доведением суточной дозы до 1200—1600 мг. Такая тактика может применяться лишь у больных с удовлетворительным состоянием сердца и в условиях клиники при гарантированном динамическом контроле за электролитным балансом и немедленной компенсацией его нарушения.

В менее острых ситуациях, а также при лечении отечного синдрома различного генеза *фуросемид*, *торасемид*, *этакриновая кислота* назначаются обычно внутрь в виде одного или нескольких курсов по 3—5 дней с перерывами для компенсации электролитного дисбаланса. К этим диуретикам обычно прибегают при обострении патологии, прогрессировании отеков с последующим переходом на более мягко действующие диуретики. При пероральном приеме фуросемида мочегонный эффект начинается через 30—60 мин, достигает максимума через 1—2 ч и продолжается 3—4 ч, торасемид и этакриновая кислота действуют более продолжительно (6—8 ч). При длительном применении петлевых диуретиков развиваются серьезные побочные эффекты: дегидратация, гипохлоремия, гипонатриемия, гипокалиемия, алкалоз, в больших количествах с мочой выводятся ионы кальция и магния; снижается секреция и выведение с мочой мочевой кислоты, возникает гиперурикемия, а также гипергликемия, гиперлипидемия.

Препараты этой группы могут вызвать необратимые изменения в эпителии почечных канальцев и нарушение слуха, особенно при введении их на фоне действия нефротоксических и ототоксических антибиотиков (аминогликозиды).

Диуретики, действующие на начальную часть дистального канальца

К ним относится большинство современных диуретиков широкого и длительного применения при различных формах патологии с хроническим течением. Это тиазидные (*гидрохлоротиазид*) и тиазидоподобные (*хлорталидон*, *индапамид*) препараты, сходные по свойствам, в связи с чем их часто называют общим термином — тиазиды.

Механизм действия этой группы мочегонных связан с ингибированием в эпителии начальной части (кортикальный сегмент) дистального канальца белка-пере-

носчика (Na^+/Cl^- -котранспортера), осуществляющего реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- . Ионы натрия остаются в просвете канальца, что способствует торможению реабсорбции воды. Тиазидные диуретики уменьшают реабсорбцию примерно 5–8 % профильтрованного натрия и вызывают мочегонный эффект средней силы. Большинство препаратов этой группы в небольшой степени ингибируют карбоангидразу в проксимальных канальцах. На почечный кровоток влияния не оказывают.

Тиазиды отличаются довольно надежным, но мягким диуретическим действием, не дают профузного диуреза и в этом смысле безопасны в амбулаторной практике. Применяются они только перорально, обычно длительными курсами, иногда — годами. Мочегонное действие обычно наблюдается через 1–3 ч после приема, в зависимости от препарата достигает пика через 4–8–12 ч и длится от 8–12 ч (гидрохлоротиазид) до 1–2 сут (хлорталидон, индапамид).

Препараты довольно активно выводят калий — этот эффект опосредован компенсаторной активацией в дистальных отделах нефрона альдостеронового механизма реабсорбции натрия, сопряженной с секрецией калия в просвет канальца. Отчетливая гипокалиемия наступает через 5–7 дней от начала лечения и пропорциональна дозе. Поэтому энергичную терапию проводят курсами по 3–5 дней с 2–4-дневными перерывами для компенсации потери калия (богатая калием диета, препараты калия).

«Оттитрованная» индивидуальная поддерживающая доза этих диуретиков может применяться длительно при эпизодическом контроле за состоянием электролитного баланса. Наиболее рациональны для поддерживающего лечения комбинации этих диуретиков с эквивалентными дозами калийсберегающих мочегонных. Дозы тиазидов в режимах активной и поддерживающей терапии, разумеется, существенно различаются в зависимости от индивидуальной чувствительности больных.

В 10 % случаев гипокалиемия сочетается с гипомagneмией, что усиливает риск возникновения у больных сердечных аритмий. Для предупреждения дефицита K^+ и Mg^{++} с препаратами этой группы рекомендуют назначать калийсберегающие диуретики, которые способствуют сохранению этих катионов. Выведение ионов кальция с мочой на фоне тиазидов уменьшается.

Тиазиды вызывают конкурентный блок выведения уратов, что может привести к обострению или провокации подагрического артрита. К числу типичных реакций на диуретики тиазидной группы относится падение толерантности к углеводам: повышается уровень сахара в крови, выявляется скрытый или обостряется явный сахарный диабет.

Основные показания к применению тиазидных диуретиков:

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II или III стадии (поддержание результатов лечения после курса применения мощных мочегонных);
- отечный синдром на почве заболеваний печени, почек;
- систематическое лечение гипертонической болезни — в качестве препаратов первой очереди или в сочетании с другими антигипертензивными средствами (см. «Антигипертензивные средства»).

Для лечения отечного синдрома диуретики, как правило, назначаются в значительно больших дозировках, чем при терапии гипертонической болезни. Если в первом случае существенное увеличение дозы препарата сопровождается усилением эффекта, то во втором этого не наблюдается, а риск осложнений возрастает (табл. 61).

Таблица 61

**Ориентировочные дозы диуретиков при лечении отечного синдрома
разного генеза и гипертонической болезни**

Название препарата	Суточные дозы, применяемые для лечения	
	отежного синдрома, ХСН, мг	гипертонической болезни, мг
Гидрохлоротиазид	25–100	12,5–25
Хлорталидон	25–50 (до 100–200)	12,5–25
Индапамид	2,5–5	1,25–2,5

Побочные эффекты при длительном применении тиазидных диуретиков довольно многочисленны: диспепсические явления (тошнота, рвота), гипокалиемия, гипериурикемия, гипомagneмизм, гиперкальциемия, гипергликемия, повышение уровня холестерина в крови, утомляемость, слабость, ортостатическая гипотония и др.

***Диуретики с преимущественным действием
в области конечной части дистальных канальцев
и собирательных трубочек***

Препараты этой важной группы характеризуются слабым натрийуретическим и диуретическим действием, обычно недостаточным для борьбы с декомпенсацией кровообращения и развитыми отеками. К ним относятся *спиронолактон* (*верошпирон*), *эплеренон* (*инспра*), *триамтерен*. В практике используются три их очень ценных свойства:

1) способность блокировать компенсаторное увеличение реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках в ответ на применение диуретиков, действующих в нефроне проксимальнее (в области восходящей части петли Генле и начальной части дистального канальца);

2) калийсберегающий эффект, обусловленный снижением секреции ионов калия в просвет дистальных канальцев и уменьшением их выведения с мочой;

3) магнийсберегающее действие.

По своему механизму действия диуретики данной группы неоднозначны, хотя конечные результаты применения примерно одинаковы.

Спиронолактон (*верошпирон*) и *эплеренон* (*инспра*) являются антагонистами минералокортикоидного гормона альдостерона. Они конкурируют с альдостероном за связывание с рецептором в цитоплазме клеток-мишеней эпителия дистальных отделов нефрона. Спиронолактон блокирует рецепторы неселективно, эплеренон — селективно. Вследствие этого нарушается альдостеронзависимая реабсорбция ионов Na^+ из просвета канальцев, одновременно (вторично) уменьшается секреция и потеря с мочой ионов K^+ , а также H^+ (см. «Минералокортикоиды»). Характерно, что мочегонное действие препаратов проявляется только на фоне избыточной продукции альдостерона (вторичный или первичный гиперальдостеронизм).

Триамтерен блокирует натриевые каналы, по которым осуществляется реабсорбция натрия в дистальных канальцах и собирательных трубочках, оказывает более выраженное калийзадерживающее действие. Эффект препарата не зависит от уровня альдостерона.

Калийсберегающие диуретики усиливают выделение с мочой всего 2–3 % профильтрованного натрия и относятся к слабым диуретикам; выделение ионов H^+ и Mg^{2+} уменьшают.

Мочегонный эффект антагонистов альдостерона развивается медленно: начало действия — через 1–2 дня после начала приема; пик — на 2–3-й день; продол-

жительность действия — 2–3 дня. После прекращения приема слабый мочегонный эффект сохраняется еще 2–3 дня. Назначают спиронолактон по 25–200 мг/сут в 1–2 приема, эплеренон — по 25–50 мг 1 раз в сутки.

Натрийуретическое и калийзадерживающее действие триамтерена проявляется через 1–2 ч, достигает максимума между 2 и 8 ч и сходит на нет через 12–24 ч. В настоящее время триамтерен применяется только в составе комбинированного препарата *триампур композитум (триамтел)*, который содержит триамтерена 25 или 50 мг и гидрохлоротиазида 12,5 или 25 мг. Препарат назначают внутрь (таблетки) в индивидуальных суточных дозах.

Калийсберегающие диуретики и триампур композитум могут применяться самостоятельно при проведении длительной поддерживающей терапии больных с хронической сердечной недостаточностью, гипертонической болезнью, отеками при циррозе печени и нефротическом синдроме. Спиронолактон используется при первичном гиперальдостеронизме (болезнь Конна). Эплеренон преимущественно назначают в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Поскольку гиперкалиемия — наиболее частое осложнение при передозировке этих средств, необходимы периодический контроль за уровнем калия в плазме и ограничение дозировок для лиц со сниженной фильтрационной способностью почек.

Из побочных эффектов, кроме гиперкалиемии, у калийсберегающих диуретиков отмечаются тошнота, рвота, диарея, гастрит, образование язвы желудка, небольшой сдвиг рН плазмы крови в сторону ацидоза. Спиронолактон в отличие от эплеренона отчасти блокирует рецепторы других стероидных гормонов (андрогенов, прогестерона), этим обусловлены гормональные побочные эффекты: гинекомастия, гирсутизм, нарушение менструальной функции.

Более широко и оправданно используются комбинации тиазидных и петлевых диуретиков с калийсберегающими. При этом заметно усиливается диуретический эффект, что позволяет снизить дозы препаратов, а также предупредить развитие гипокалиемии, гипомagneмии, алкалоза. Не менее существенное значение в клинике имеет и другой аспект комбинированной терапии: предупреждение и устранение рефрактерности больных к петлевым и тиазидным диуретикам, которая нередко вырабатывается в процессе длительной терапии.

Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему

Этот раздел курса относится к наиболее обширным и трудным для изучения. Вместе с тем он и крайне важен, так как включает лекарственные средства, предназначенные для лечения патологии, которая занимает первое место в общей структуре болезней и является основной причиной летальности. В эту группу лекарственных средств входят препараты, назначаемые медиком любого профиля по поводу основного или сопутствующего заболевания: гипертонической болезни, ИБС с приступами стенокардии и ИМ, нарушений мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и т. п. Авторы вынуждены были отказаться от изложения фармакологии некоторых групп препаратов (улучшающих кровообращение в артериях и венах нижних конечностей и др.), чтобы более подробно рассмотреть группы наиболее актуальных средств и не уподобиться рецептурному справочнику.

Такой подход оправдан еще и тем, что критические ситуации у таких больных обычно развиваются дома (гипертонический криз, тяжелые приступы стенокардии, ИМ, инсульт и пр.) и требуют неотложной помощи на месте, так как эвакуировать

пострадавшего без такой помощи опасно, а часто попросту невозможно. Решение задачи ложится на плечи бригады скорой помощи, которая далеко не всегда является специализированной кардиологической или неврологической. Поэтому от знания фармакологии соответствующих препаратов, целей и методов их применения врачом, фельдшером, медсестрой бригады прямо зависит судьба больного.

Антигипертензивные средства

Лекарственные средства разных химических и фармакологических классов, общим свойством которых является способность снижать повышенное артериальное давление.

Артериальная гипертензия — одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Ею страдают 15—30 % населения, причем чаще в высококоразвитых индустриальных странах Европы, Северной Америки, а также Японии. Высокое артериальное давление может приводить к инфаркту миокарда (ИМ), инсультам, сердечной недостаточности с нарушением ритма, недостаточности функции почек. Поэтому успешное лечение артериальной гипертензии одновременно становится и способом профилактики этих критических состояний. По рекомендации комитета экспертов ВОЗ, основным показателем гипертензии является величина систолического давления 140 мм рт. ст. и выше и диастолического 90 мм рт. ст. и выше (в норме АД составляет 120 и 80 мм рт. ст. соответственно).

Повышение АД может быть первичным, без каких-либо нарушений функции внутренних органов. Это гипертоническая болезнь (ГБ), или эссенциальная гипертензия, выделенная Г. Ф. Лангом в 1922 г. в качестве самостоятельной нозологической единицы. Артериальная гипертензия может возникнуть вторично в результате патологических процессов как симптом других заболеваний (их насчитывают свыше 50). Это вторичные, или симптоматические, гипертензии. Они могут быть обусловлены поражением ЦНС, почек, магистральных сосудов, эндокринными расстройствами, длительным приемом некоторых лекарственных препаратов.

По приблизительной оценке, гипертоническая болезнь составляет до 80 % всех гипертензий. Остальные — это симптоматические гипертензии (почечные — порядка 10 %, эндокринные — 5 % и т. д.). Проблема фармакотерапии в настоящей главе будет рассмотрена применительно к лечению гипертонической болезни. Те же средства в качестве симптоматических используются и при вторичной гипертензии.

Частым этиологическим фактором ГБ является нервно-психическое напряжение вследствие эмоциональных нагрузок, а также возрастная перестройка функции диэнцефально-гипоталамических структур. Важную роль играет фактор наследственности. Уже на начальных стадиях заболевания наблюдается избыточная активность симпатoadренальной системы. Это способствует гипертензии благодаря увеличению сердечного выброса, повышению тонуса сосудов, активации РАС (гиперкинетическая форма). Последнему благоприятствует также сужение почечных сосудов и уменьшение почечного кровотока. Снижается выделение натрия и воды. Вследствие накопления натрия стенки сосудов становятся отечными и утолщенными. Одновременно в гладкомышечных клетках сосудов возрастает содержание ионизированного кальция. Все это приводит к повышению реактивности мышечных клеток сосудов к эндогенным прессорным веществам, в том числе катехоламинам, ангиотензину II, серотонину, простагландину $F_{2\alpha}$ и др.

Постепенно развивается гипертрофия мышечного слоя, преимущественно мелких артериол с внешним диаметром 100 мкм и меньше. Это способствует стабилизации АД на повышенном уровне. При прогрессировании патологическо-

го процесса все большую роль начинает играть ренин-ангиотензиновая система (РАС), хотя повышение уровня ренина выявляется далеко не у всех больных. Приблизительно в 20 % случаев этот показатель повышен, а в 20 % — даже понижен.

Для ГБ с быстро прогрессирующим течением (заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте) типично стойкое повышение АД, быстрое нарастание изменений ЦНС, почек, несколько реже — сердца, нередко сочетание поражения всех этих систем. Подобную форму ГБ со стремительной динамикой часто именуют злокачественной гипертонией.

На разных стадиях развития ГБ доминирующее значение в патогенезе приобретает различные факторы: гиперреактивность к стрессовым ситуациям, нарушение механизмов быстрой физиологической компенсации сердечно-сосудистых сдвигов, стойкое повышение МОК, повышение тонуса сосудодвигательного центра и резистивных сосудов, гиперпродукция сосудосуживающих веществ и понижение продукции сосудорасширяющих, задержка натрия и воды в сосудистом русле и в стенках артериол и т. п. Это предполагает дифференцированный подход к лечению разных форм и стадий ГБ.

В обобщенном виде уровень АД определяется взаимодействием трех факторов:

- 1) сосудистого тонуса (в основном прекапиллярного отдела), определяющего общее периферическое сопротивление (ОПС);
- 2) насосной функции сердца, определяющей сердечный выброс (минутный объем кровообращения, МОК);
- 3) объема циркулирующей крови (ОЦК).

Комплексная терапия ГБ предполагает воздействие на эти факторы. Вот почему в группу антигипертензивных средств целевого назначения (лечение ГБ) сегодня включают не только сосудорасширяющие препараты, но и ряд других. Наиболее принятой и удобной является классификация, основанная на фармакологическом принципе (табл. 62).

Таблица 62

Классификация антигипертензивных средств

Подгруппа	Препарат
1. Снижающие тонус симпатической нервной системы в различных звеньях	
Препараты центрального действия (альфа ₂ -адреномиметики и агонисты имидазолиновых рецепторов)	Клонидин (клофелин) Гуанфацин (эстулик) Метилдопа (допегит) Моксонидин (физиотенз) Рилменидин (альбарел)
Ганглиоблокаторы	Азаметония бромид (пентамин)
Альфа-адреноблокаторы	Доксазозин (артезин) Теразозин (корнам) Урапидил (эбрантил)
Бета-адреноблокаторы	<i>Неселективного действия:</i> Пропранолол (анаприлин, обзидан) Пиндолол (вискен) <i>Кардиоселективного действия (бета₁-адреноблокаторы):</i> Метопролол (беталок, эгилек) Атенолол (бетакард) Бетаксол (локрен) Бисопролол (конкор) Небиволол (небилет)

Окончание табл. 62

Подгруппа	Препарат
Альфа-, бета-адреноблокаторы	Карведилол (акридиллол, дилатренд) Золепродолол (альбетор)
Симпатолитики	Раувольфии алкалоиды (раунатин) Резерпин — в составе комбинированных препаратов
2. Действующие на ренин-ангиотензиновую систему	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)	Каптоприл (капотен) Лизиноприл (диротон) Эналаприл (энап), эналаприлат Периндоприл (престариум, перинева) Рамиприл (дилапвел) Спираприл (квадроприл) Фозиноприл (фозинап, моноприл) Хинаприл (аккупро)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан (лориста, лозап, козаар) Валсартан (валсаторс, диован) Кандесартан (кандесар) Ирбесартан (ирсар, апровель) Эпросартан (теветен)
Ингибиторы ренина	Алискирен (риксила, расилез)
3. Блокаторы кальцевых каналов	
Нифедипин (кордафен, кордафлекс, кордипин, адалат) Фелодипин (плендил) Амлодипин (амлотоп, норваск) Лацидипин (лаципил, сакур) Верапамил (изоптин) Дилтиазем (кардил)	
4. Вазодилататоры	
Нитропруссид натрия (нанипрус)	
5. Диуретики	
Гидрохлоротиазид (гипотиазид) Хлорталидон (оксодолин) Индапамид (арифон) Фуросемид (лазикс), торасемид (диувер) Спиринолактон (верошпирон) Триампур композитум (триамтерен + гидрохлоротиазид)	
Комбинированные антигипертензивные препараты (состав):	
Теноретик (тенорокс) (атенолол + хлорталидон) Конкор АМ (биспролол + амлодипин) Рениприл ГТ (энап Н, ко-ренитек) (эналаприл + гидрохлоротиазид) Нолипрел (периндоприл + индапамид) Престанс (периндоприл + амлодипин) Вамлосет (валсартан + амлодипин) Теветен плюс (эпросартан + гидрохлоротиазид) Адельфан-Эзидрекс (резерпин + гидрохлоротиазид + дигидралазин)	

При изучении фармакологии антигипертензивных средств нужно принять во внимание, что лечение ГБ продолжается годами, часто всю жизнь и в основном — амбулаторно. В зависимости от эффективности и (чаще) переносимости отдельных препаратов и их комбинаций состав последних и схему лечения приходится периодически менять. Очень важно вовремя заметить первые признаки осложнений, принять необходимые меры, заменить то или иное лекарство на переносимое. Достаточно хорошее знание фармакологии различных антигипертензивных средств, обоснований для их сочетанного применения необходимо каждому медику, учитывая большую распространенность этого страдания.

ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЯХ

Препараты центрального действия хорошо проникают в ЦНС, имеют сложный механизм антигипертензивного действия, связанный с понижением тонуса сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

Клонидин, гуанфацин являются агонистами (активаторами) тормозных альфа₂-адренорецепторов и также тормозных имидазолиновых I₁-рецепторов¹ на мембранах нейронов продолговатого мозга (ядро солитарного тракта), которые контролируют функцию сосудодвигательного центра и активность центров блуждающего нерва. Торможение этих нейронов приводит к ослаблению влияний симпатической иннервации на тонус сосудов (происходит расширение сосудов, снижение ОПС) и сердца (снижается МОК), а также к уменьшению секреции ренина в почках — все перечисленное и приводит к понижению АД. Гуанфацин по сравнению с клонидином обладает большей активностью в отношении альфа₂-адренорецепторов.

Метилдопа по принципу действия относится к пролекарствам — превращается в ЦНС в метилнорадреналин, который стимулирует только альфа₂-адренорецепторы (см. «Адреномиметики»).

Моксонидин оказывает преимущественное влияние на имидазолиновые I₁-рецепторы и слабое действие на альфа₂-адренорецепторы.

Рилменидин отличается по химической структуре от моксонидина и проявляет высокоизбирательное активирующее действие на имидазолиновые I₁-рецепторы солитарного тракта продолговатого мозга.

Препараты с альфа₂-адреномиметическим действием имеют и периферическую точку приложения — тормозные альфа₂-адренорецепторы, расположенные на пресинаптической мембране в эфферентных симпатических окончаниях (сердце, сосуды и пр.), а также в некоторых холинергических окончаниях. Активация этих рецепторов приводит к уменьшению выброса медиаторов. Периферические эффекты также участвуют в развитии антигипертензивного действия препаратов.

Антигипертензивные средства центрального действия не ухудшают почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Их действие не сопровождается ортостатическими реакциями, хотя полностью исключить их нельзя.

Клонидин (клофелин) — один из самых сильных и быстродействующих антигипертензивных средств. Стойкому гипотензивному эффекту может предшествовать кратковременное повышение АД (в среднем на 10–15 %) вследствие возбуждения внесинаптических альфа-адренорецепторов периферических сосудов

¹ Эндogenous лигандом к имидазолиновым рецепторам является декарбоксилированный аргинин — агматин.

до проникновения препарата в ЦНС. Обычно гипертензивная фаза, продолжающаяся 5–10 мин, наблюдается при быстром внутривенном введении клонидина и не возникает при медленном или капельном введении, при приеме внутрь или под язык. Длительность гипотензивного действия после разового приема составляет 4–8 ч. При внезапной отмене клонидина характерен «синдром отдачи», который возникает спустя 18–36 ч после последнего приема препарата и продолжается от 1 до 5 дней. Он включает повышение АД до криза, энцефалопатию, тахикардию, аритмию, боли в животе. Эти явления — результат растормаживания симпатических центров и устраняются малыми дозами клонидина в комбинации с бета-адреноблокаторами.

Клонидин в настоящее время применяют в основном для купирования гипертонического криза (таблетки под язык или 0,01 % раствор внутривенно медленно или капельно, или внутримышечно), а также при рефрактерной к другим средствам злокачественной артериальной гипертензии.

К числу побочных эффектов, кроме «синдрома отдачи», относятся сухость во рту, избыточное седативное действие (падение работоспособности, скорости реакции, сонливость, депрессия), брадикардия, головная боль, задержка жидкости и появление отеков, запор.

Гуанфацин отличается от клонидина длительным действием (12–24 ч), применяется для лечения рефрактерных форм ГБ. Назначается внутрь в таблетках по 0,5–1 мг 1 раз в сутки на ночь. Побочные эффекты в целом менее выражены, после прекращения приема возможно развитие «синдрома отдачи».

Метилдопа (допегит) в качестве антигипертензивного средства при ГБ применяется ограниченно, иногда препарат назначают для лечения гипертензии у беременных. После приема внутрь максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4–6 ч и продолжается 8–12 ч.

Вызывает много побочных эффектов. Наиболее частым побочным эффектом является седативный, проявляющийся усталостью, забывчивостью, нарушением концентрации внимания, сонливостью, изменением структуры сна в пользу «быстрого». Достаточно часто отмечается сухость во рту, заложенность носа, головокружение, обусловленное ортостатической гипотензией, брадикардия. Может вызывать отеки, нарушение функции печени, экстрапирамидные нарушения (паркинсонизм), лейкопению, появление лактации вследствие усиления синтеза пролактина. При прекращении приема возникает «синдром отдачи».

Моксонидин и *рилменидин* характеризуются длительным действием (24 ч), редко вызывают побочные эффекты (сухость во рту, головная боль, слабость). При длительном приеме благоприятно влияют на обменные процессы (уменьшают гипергликемию и резистентность к инсулину, усиливают липолиз, понижают уровень холестерина в крови), не вызывают «синдрома отдачи». Применяются (внутри 1 раз в день перед сном) для лечения ГБ у больных сахарным диабетом и ожирением, при метаболическом синдроме. Рилменидин отличается лучшей переносимостью.

Ганглиоблокаторы (азаметония бромид). Механизм и особенности действия, влияние на гемодинамику ганглиоблокаторов рассмотрены выше (см. «Холиноблокаторы»). Это были первые (1944 г.) эффективные препараты в лечении ГБ, и с их применением связывались большие надежды. К сожалению, они не оправдались, и сейчас использование ганглиоблокаторов почти прекращено. Они сохранили свое значение лишь как средства купирования гипертонического криза.

Сильное антигипертензивное действие ганглиоблокаторов обусловлено блокадой симпатических ганглиев и, как следствие этого:

- снижением ОПС за счет расширения артериальных сосудов;
- уменьшением МОК вследствие расширения венозных сосудов, сопровождающегося снижением венозного возврата крови к сердцу и депонированием ее в венозном русле.

К недостаткам, ограничивающим применение препаратов этой группы при ГБ, можно отнести:

- параллельное выключение передачи не только в симпатических, но и в парасимпатических ганглиях, что приводит к большому числу побочных реакций (сухость во рту, запоры, нарушение зрения, задержка мочеотделения и др.);
- сравнительно быстрое развитие привыкания, вследствие чего дозу препарата по ходу лечения приходится увеличивать в 2—5 раз и более;
- значительные перепады АД при изменении положения тела больного, типичным осложнением является ортостатический коллапс;
- существенное снижение почечного кровотока с гиперпродукцией ренина; замедление кровотока в сосудах мозга, сетчатки, нижних конечностей, что способствует тромбообразованию.

Альфа-адреноблокаторы. Блокирующее действие препаратов этой группы направлено на альфа-адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудистой стенки (что является целью терапии) и других органов. Блок имеет конкурентный характер и может быть преодолен высокими дозами адреномиметиков, вводимых извне (см. «Адреноблокаторы»).

Антигипертензивное действие альфа-адреноблокаторов практически направлено на уменьшение только одной составляющей АД — ОПС сосудов. Применявшиеся ранее неселективно действующие альфа₁-, альфа₂-адреноблокаторы (фентоламин и др.) вызывали выраженную тахикардию, что ослабляло их гипотензивное действие и ограничивало применение. Прогресс в этой области фармакотерапии связан с созданием препаратов, избирательно блокирующих постсинаптические альфа₁-адренорецепторы.

В качестве антигипертензивных средств применяются: *доксазозин, теразозин, урапидил*. Эффективность препаратов при лечении различных форм артериальной гипертензии оценивалась весьма высоко до широкого внедрения в практику лечения ГБ диуретиков, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и других средств.

Альфа₁-адреноблокаторы применяются при артериальной гипертензии в качестве препаратов второго ряда. Выбор определяется наличием других ценных свойств, таких как: положительное влияние на липидный обмен и торможение прогрессирования атеросклероза, повышение чувствительности тканей к инсулину, устранение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). В частности, *доксазозин* и *теразозин* рекомендуется назначать пациентам, у которых артериальная гипертензия сопровождается ДГПЖ, сахарным диабетом, повышенным уровнем холестерина, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, ХОБЛ, а также курящим больным. Препараты назначают внутрь (в таблетках) по 1—2—4 мг 1 раз в сутки (дозу постепенно увеличивают). После первого приема АД может резко снижаться, поэтому таблетки рекомендуется принимать лежа (перед сном).

Урапидил применяется при гипертонических кризах (внутривенно медленно или капельно 0,5 % раствор 5—10 мл), а также при тяжелых рефрактерных фор-

мах АГ (внутри капсулы пролонгированного действия по 30—60 мг 2 раза в сутки). Введение урапидила показано при острой сердечной недостаточности (на фоне высокого АД), гипертензивной энцефалопатии, инсульте.

Наиболее серьезным осложнением при применении альфа₁-адреноблокаторов является ортостатическая гипотензия с сопутствующей тахикардией. Гипотензия легче развивается на фоне одновременного приема бета-адреноблокаторов, диуретиков, снижения ОЦК (жара, бессолевая диета и пр.). К побочным эффектам также относятся: головная боль, сухость во рту, заложенность носа, отеки, рефлексорная тахикардия, учащение приступов стенокардии, депрессия, сонливость, кожные сыпи. Не следует применять препараты при ИБС, беременности.

Бета-адреноблокаторы. Многочисленные препараты группы бета-адреноблокаторов различаются между собой по ряду свойств (см. «Адреноблокаторы»), важнейшими из которых при лечении ГБ являются:

- 1) селективность действия на бета₁-адренорецепторы или его отсутствие;
- 2) наличие или отсутствие «внутренней симпатомиметической активности»;
- 3) степень липофильности препаратов, определяющая способность проникать через ГЭБ и проявлять центральное действие. Последнее может иметь дополнительное терапевтическое значение — снижение симпатического тонуса в центральном звене, седативный антистрессорный эффект, восстановление барорефлекторной регуляции АД, утрачиваемой при ГБ.

Кроме того, препараты различаются биодоступностью при пероральном применении, длительностью действия и другими свойствами. Сравнительная характеристика основных представителей группы бета-адреноблокаторов приведена в табл. 63.

Таблица 63

Сравнительная характеристика бета-адреноблокаторов

Препарат	Бета ₁ -селективность	Внутренняя симпатомиметическая активность	Растворимость в липидах	T _{1/2} , ч
Пропранолол	—	—	++	2—5
Пиндолол	—	++	+**	3—4
Метопролол	+	—	+	3—4
Атенолол	+	—	—	6—9
Бетаксолол	+	—	+	15—20
Бисопролол	+	—	+**	10—12
Небиволол*	+	—	+	10—50

* Обладает сосудорасширяющим действием.

** Растворяются как в липидах, так и в воде (амфифильные бета-адреноблокаторы).

Примечание. Обозначения : «+» — наличие и степень активности; «—» — отсутствие активности.

Следует привести еще одно важное замечание: селективность блокирующего действия препаратов, даже лучших, относительна, в верхних терапевтических дозах она частично или полностью утрачивается, блок распространяется и на бета₂-адренорецепторы с вытекающими из этого последствиями.

Основной механизм антигипертензивного действия препаратов при ГБ связывают с блокадой бета₁-адренорецепторов сердца, в результате чего снижаются ЧСС, сила сердечных сокращений (ССС), МОК, адренергические реакции в ответ

на стрессовые влияния, физические нагрузки. Снижение МОК составляет 10—25 % при разовом введении и сохраняется на уровне 5—15 % в дальнейшем. Препараты с «внутренней» активностью влияют на МОК слабее, но столь же активны в лечении ГБ.

Имеет значение снижение уровня ренина в крови и, как результат этого, — снижение продукции ангиотензина.

Небиволол обладает дополнительным механизмом действия — расширяет периферические сосуды и снижает ОПС за счет усиления синтеза в эндотелиальных клетках оксида азота (NO), обладающего способностью расслаблять гладкомышечные клетки сосудов.

Лицами молодого и среднего возраста без сопутствующей патологии, если не используются максимальные дозы, бета-адреноблокаторы переносятся хорошо. Переносимость их больными старшего возраста, обремененными разными сопутствующими заболеваниями, возрастными нарушениями обмена веществ и функций органов, значительно снижается, и безопасность лечения зависит от правильности выбора препарата. При этом бета-адреноблокаторы назначаются лишь в составе комбинированной терапии ГБ.

Тем не менее число и разнообразие возможных побочных эффектов при назначении препаратов с бета-адреноблокирующим действием достаточно велико:

- возникновение или усугубление недостаточности сердца из-за снятия привычного компенсирующего повышения тонуса симпатической иннервации;

- нарушение проводимости в атриовентрикулярном узле и системе волокон Гиса — Пуркинье; оно редко возникает (большие дозы) на фоне неизменной проводимости, но может быть опасным при уже имеющихся дефектах. Вероятность нарушений возрастает при комбинировании бета-адреноблокаторов с блокаторами кальциевых каналов (типа верапамила и дилтиазема); в этих случаях возможна также слабость синусного узла (резкая брадикардия, потенциальная опасность остановки сердца);

- ухудшение периферического кровообращения (кроме небиволола) с усугублением характерной симптоматики (перемежающаяся хромота, боли в мышцах, похолодание конечностей и др.) до тяжелых осложнений, вплоть до гангрены при продолжении лечения;

- сужение бронхов до тяжелого бронхоспазма при сопутствующих бронхообструктивных заболеваниях; как и предыдущее осложнение, это обусловлено выключением бета₂-адренорецепторов (пропранолол);

- группа побочных реакций, связанных с центральным действием липофильных препаратов, проникающих через ГЭБ (пропранолол, метопролол): нарушения сна, тревожные сновидения, сонливость, утомляемость, депрессия, головные боли, редко — галлюцинации;

- ингибирование гликогенолиза в печени и мышцах; иногда возникает тяжелая гипогликемия (назначение неселективных бета-адреноблокаторов нежелательно больным сахарным диабетом); ингибирование липолиза в жировой ткани, что сопровождается повышением уровня холестерина и триглицеридов в крови;

- диспепсические расстройства, как правило, у больных с сопутствующей патологией органов пищеварения;

- аллергические реакции.

Еще одним осложнением при систематической терапии бета-адреноблокаторами является «синдром отдачи» при внезапном прекращении приема препарата. Он может выражаться в развитии гипертонического криза и приступов стенокар-

дии у больных с сопутствующей ИБС, в приступах тахикардии. Постепенная отмена препарата и переход на другие схемы лечения — наиболее простой и надежный способ предупреждения «синдрома отдачи».

Общая стратегия лечения принципиально не различается при использовании разных препаратов с «чистым» бета₁-адреноблокирующим действием и неселективных препаратов.

Альфа-, бета-адреноблокаторы. Эти препараты в той или иной степени оказывают влияние на основные параметры гемодинамики, определяющие уровень АД (МОК, ОПС). Они могут погашать и резко уменьшать нежелательные компенсаторные реакции, направленные на восстановление повышенного АД (тахикардия, увеличение МОК и уровня ренина, нежелательные биохимические сдвиги). Первый препарат этой группы — *лабеталол* — был апробирован в клинике в 1972 г. С тех пор изучены в эксперименте и в клинике новые альфа-, бета-адреноблокаторы (*карведилол*, *золепродол* и др.).

Карведилол (дилатренд) блокирует альфа₁-, бета₁- и бета₂-адренорецепторы. Блокада альфа₁-адренорецепторов приводит к расширению артериол, снижению ОПС. Блокада бета₁-адренорецепторов — к уменьшению ЧСС (без выраженной брадикардии) и ССС (снижению МОК), предотвращению рефлекторной тахикардии. Кроме того, понижается секреция ренина и постепенно уменьшается активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Дополнительным полезным свойством карведилола является антиоксидантная активность. При продолжительном применении препарата у больных ГБ нормализуется гемодинамика, уменьшаются неблагоприятные изменения в сердце и сосудах, увеличивается клубочковая фильтрация. Применение препарата показано при сочетании гипертензии и хронической сердечной недостаточности, при сопутствующей ИБС.

Карведилол — липофильный препарат, при приеме внутрь хорошо всасывается. Биодоступность невысокая (25 %) из-за эффекта первого прохождения через печень (пресистемного метаболизма); $T_{1/2}$ 6–10 ч. Назначают внутрь (таблетки) по 6,25 мг 1 или 2 раза в сутки, при необходимости дозу постепенно увеличивают до 25 мг 2 раза в сутки. Сравнительно хорошо переносится. Может вызывать ортостатический коллапс, но гораздо реже по сравнению с «чистыми» альфа-адреноблокаторами. При длительном применении возможны брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, слабость, утомляемость, головная боль. Блокада бета₂-адренорецепторов вызывает некоторое повышение тонуса бронхов, сосудов конечностей.

Золепродол (альбетор) по свойствам близок карведилолу. Применяется для лечения ГБ, а также ИБС, тахикардий, хронической сердечной недостаточности. Назначается внутрь (таблетки) по 10–20 мг 3–4 раза в сутки. Используется при гипертензивных кризах внутривенно медленно или капельно (1 % раствор 5–10 мл).

Симпатолитики — препараты растительного происхождения: *раувольфии алкалоиды (раунатин)* и чистый алкалоид раувольфии *резерпин*. Для препаратов этой группы характерны:

- локализация блокирующего действия на пресинаптическом уровне и постепенное опустошение запасов норадреналина в адренергических терминалях (см. «Симпатолитики»);

- нацеленность литического действия на симпатическую иннервацию, тонус парасимпатической иннервации относительно возрастает;

- полное сохранение (даже повышение) реактивности постсинаптических адренорецепторов сосудистой стенки и сердца к катехоламинам, циркулирующим в крови.

Механизм гипотензивного действия обусловлен:

- расширением сосудов и понижением ОПС;
- уменьшением сердечного выброса, снижением МОК вследствие брадикардии, связанной с торможением симпатических влияний на сердце и преобладанием парасимпатических. Эффект развивается медленно и достигает максимума через 1–2 нед., является устойчивым и сохраняется, постепенно понижаясь, на протяжении 3–4 нед. и более после отмены препаратов.

В целом резерпин и раунатин относятся к слабым гипотензивным средствам и в настоящее время в клинической практике не применяются. Резерпин используется только в составе комбинированных препаратов адельфан-эзидрекс и бринердин. Длительное применение этих препаратов вызывает характерные для резерпина побочные эффекты: вялость, сонливость, депрессию, паркинсонизм, а также связанные с возрастанием тонуса парасимпатических центров усиление секреции желез и моторики ЖКТ (обострение язвенной болезни, образование язвы желудка, поносы), повышение тонуса бронхов (обострение бронхиальной астмы, бронхоспазм), брадикардию с возможным блоком проведения, набухание слизистой носа и т. п.

ПРЕПАРАТЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Действие этой очень важной группы антигипертензивных средств нацелено на нейтрализацию конечных эффектов ренина почек, опосредованных через ангиотензин II. Протеолитический фермент — ренин — секретируется юктагломерулярным аппаратом почек (клетками в области афферентных артерий клубочков) и способен гидролизовать относительно крупные белки плазмы. Тем самым включает сложную цепь биохимических реакций с участием присутствующего в плазме АПФ. Последний отщепляет от биологически неактивного ангиотензина I две аминокислоты, превращая его в высокоактивный ангиотензин II (рис. 18). Функция АПФ не ограничивается образованием ангиотензина II, он осуществляет параллельно инактивацию физиологического вазодилатора брадикинина, роль которого в регуляции АД невелика, но полезна (он расширяет периферические артериолы). С участием серии пептидаз ангиотензин II быстро переходит в менее активный ангиотензин III и неактивные фрагменты. АПФ обнаружен не только в плазме крови, он присутствует в эндотелии сосудов, в миокарде и мозгу, где также активизирует образование ангиотензина II.

Ренин-ангиотензиновой системе (РАС) отводят очень важную роль в патогенезе ГБ, сердечной недостаточности и ряда других патологических состояний. Ее вовлечение в реакции осуществляется через симпатическую иннервацию (бета₁-адренорецепторы в юктагломерулярных клетках) и, видимо, посредством иных, в том числе местных, механизмов осмо- и волюморецепторов. Любые фармакологические и другие сдвиги, ведущие прямо или рефлекторно к повышению тонуса симпатической иннервации, сопровождаются усилением секреции ренина; она активируется при снижении уровня ангиотензина в крови и тормозится (механизм обратной связи) при его повышении. Гипонатриемия и бедная поваренной солью диета также являются сильными активаторами секреции ренина.

Ингибиторы АПФ были введены в широкую практику лечения ГБ в середине 1980-х гг. и сегодня занимают равное место с блокаторами кальциевых каналов, диуретиками и бета-адреноблокаторами. Изучение механизма гипотензивного эффекта иАПФ показало следующие его аспекты:

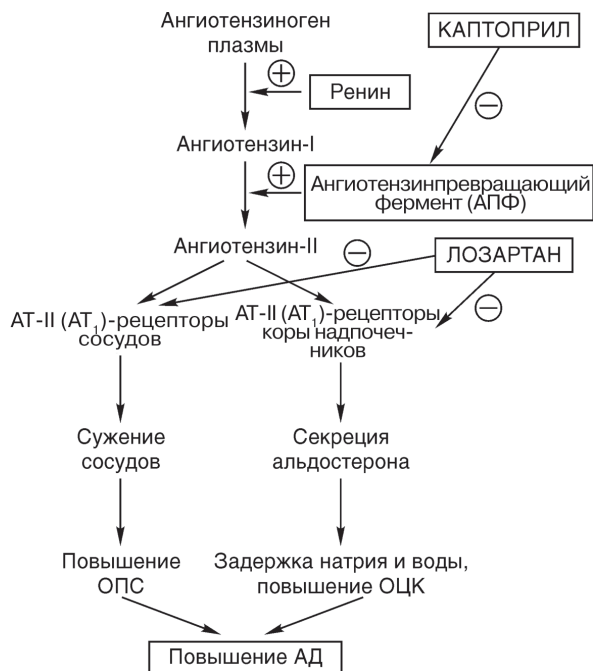


Рис. 18. Схема ренин-ангиотензиновой системы.

Пути фармакологического воздействия на функции системы:

AT-II — ангиотензин-II; AT₁ — ангиотензиновые рецепторы 1-го типа

1. Основное значение имеет снижение образования в кровеносном русле сильнейшего сосудосуживающего вещества — ангиотензина II, тем самым предупреждается не только его прямое действие на артериолы, но и активация им высвобождения норадреналина из симпатических терминалей. Эффект проявляется быстрым и стойким снижением ОПС и системного АД. Кроме того, уменьшается секреция надпочечниками альдостерона, который способствует задержке натрия и воды в организме (продукция альдостерона у больных ГБ обычно повышена). При применении иАПФ наблюдается временное усиление выделения натрия и воды (этому способствует и увеличение почечного кровотока), в результате чего несколько снижается ОЦК, однако диуретический эффект начинает исчезать примерно через два-три месяца приема препаратов.

2. Дополнительным механизмом действия иАПФ является торможение инактивации брадикинина. Брадикинин разрушается ферментом киназой II, который идентичен АПФ. Ингибируя этот фермент, иАПФ увеличивают концентрацию брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, что усиливает гипотензивное действие препаратов.

3. Определенную положительную роль играет торможение под влиянием иАПФ системы ренин-ангиотензина в разных тканях (мозг, легкие, миокард и др.) и в стенке сосудов. В небольших количествах иАПФ проникают в ЦНС, тем не менее они снижают тонус центров симпатической иннервации без подавления рефлекторной регуляции АД (поэтому ортостатической гипотензии не наблюдается). Более существенное значение имеет, видимо, предотвращение образования ангиотензина II в эндотелиальных клетках сосудов, что устраняет локальное

вазоконстрикторное действие этого фактора. При систематическом применении иАПФ постепенно уменьшают гипертрофию миокарда (возникновение этого явления отчасти связывают с ангиотензином II).

иАПФ эффективны при легкой, умеренной и тяжелой формах гипертонической болезни, в том числе при рефрактерности к другим антигипертензивным средствам.

Каптоприл при сублингвальном применении может купировать гипертонический криз. Также иАПФ могут комбинироваться с центрально действующими средствами, с блокаторами кальциевых каналов, с небольшими дозами бета-адреноблокаторов. Диуретические препараты ощутимо потенцируют их действие. При этом иАПФ блокируют компенсаторное увеличение образования ангиотензина II, сопровождающее применение одних мочегонных препаратов.

Важно, что иАПФ улучшают кровоток в миокарде, печени, мозге, почках без дополнительной нагрузки на сердце, не увеличивают ОЦК и объем внеклеточной жидкости. В целом эффективность иАПФ пропорциональна уровню ренина в крови, но они снижают АД и у больных с нормальным уровнем ренина, хотя и не столь значительно.

В настоящее время помимо гипертонической болезни иАПФ с успехом используются для лечения ХСН. Благодаря понижению ОПС эти препараты уменьшают постнагрузку сердца, расширяя вены, увеличивают емкость венозного русла, уменьшают венозный возврат крови к правому сердцу, снижают преднагрузку, давление в легочных сосудах, а также конечное диастолическое давление в правом предсердии и левом желудочке. Коронарный и мозговой кровоток поддерживается на должном уровне, несмотря на понижение системного АД. Через 3 мес. от начала лечения ингибиторами АПФ существенно уменьшается гипертрофия левого желудочка.

Наибольший клинический опыт накоплен при использовании первого представителя группы — *каптоприла*, хотя сегодня он вытесняется из практики новыми иАПФ, лишенными некоторых его недостатков. Разработанные в настоящее время иАПФ, в отличие от каптоприла, не имеют в своем составе сульфгидрильных групп. Чаще всего они являются этерифицированными продуктами действующего начала (предшественники, пролекарства) и превращаются в активную форму в печени. Некоторые свойства отдельных иАПФ приведены в табл. 64.

Таблица 64

Сравнительная характеристика некоторых иАПФ

Препарат	Пролекарство	Начало действия, ч	Пик действия, ч	$T_{1/2}$, ч	Длительность действия, ч	Суточные дозы для лечения ГБ, мг
Каптоприл	Нет	0,5–1	1–3	1–2	4–6	25–150
Эналаприл*	Да	0,5–1	2–6	11	24	5–40
Периндоприл	Да	1	3–6	3–5	24	1–16
Рамиприл	Да	1–2	3–6	9–18	24	2,5–10
Фозиноприл	Да	1	2–6	11,5	24	10–40
Лизиноприл**	Нет	1	6–8	12	24	10–40

* Эналаприлат (Энап Р) — активный метаболит эналаприла, применяется внутривенно при гипертоническом кризе.

** Лизиноное производное активного метаболита эналаприла.

В отличие от каптоприла, новые иАПФ имеют более продолжительное $T_{1/2}$, благодаря чему назначаются 1, редко 2 раза в сутки (каптоприл — 3 раза). Они используются в небольших дозах, реже вызывают побочные реакции.

Наиболее типичные **побочные реакции**:

1) избыточная и неожиданная гипотензия чаще всего развивается у больных, ранее получавших высокие дозы диуретиков, с потерей жидкости и высоким уровнем ангиотензина I в крови, при завышенных начальных дозах иАПФ;

2) ухудшение функций почек — редкое осложнение, преимущественно у больных со стенозом почечных артерий;

3) сухой кашель — специфическое осложнение иАПФ, не снимается противокашлевыми средствами. Его объясняют блоком инактивации брадикинина и усилением им синтеза ПГ E_2 в легких, который и провоцирует кашель. При уменьшении доз и по мере продолжения терапии кашель ослабевает или исчезает;

4) различные кожные высыпания чаще вызывает каптоприл при назначении в высоких дозах (порядка 150 мг/сут), редко — в низких;

5) ангионевротический отек может вызываться любыми иАПФ и связан со стабилизацией и повышением концентрации брадикинина. При опасной локализации (гортань, глотка) требует экстренной «героической» терапии и крайне осторожного продолжения лечения иАПФ, лучше — отказа от них;

6) лейкопения, агранулоцитоз, анемия наблюдаются прежде всего при назначении препаратов в высоких дозах;

7) искажение или потеря вкуса, металлический вкус во рту. Восстановление нормального вкусоощущения происходит через несколько недель после прекращения приема препарата;

8) головокружение, головная боль, тошнота довольно редки, чаще наблюдаются при применении высоких доз препаратов.

При видимом многообразии, осложнения в целом довольно редки при правильном дозировании по сравнению с разными группами антигипертензивных препаратов. По переносимости иАПФ претендуют на первое место. В связи с побочными реакциями и осложнениями отмену иАПФ приходится производить у 1–7 % больных. Это вдвое меньше, чем при лечении антигипертензивными средствами других групп.

Также иАПФ не вызывают нежелательных метаболических сдвигов углеводного, липидного обмена, не увеличивают содержания мочевой кислоты, не вызывают потери калия; напротив, возникает некоторая гиперкалиемия. Этим они выгодно отличаются от диуретиков тиазидового ряда и даже несколько корректируют вызываемую последними потерю калия. К достоинствам иАПФ относится отсутствие негативного центрального действия, отрицательного влияния на тонус бронхов, периферический кровоток. Все это позволяет назначать иАПФ больным ГБ с сопутствующим диабетом, ожирением, гиперлипидемиями, подагрой, обструктивными заболеваниями бронхов, депрессией. Их можно назначать также больным с ИМ (капторил, эналаприл), при ХСН и почечной недостаточности, для купирования гипертонического криза (каптоприл под язык, эналаприлат внутривенно). Нет и возрастных противопоказаний к их применению.

Хорошие потребительские качества иАПФ (прием 1–2 раза в сутки), малая опасность ортостатической гипотензии, хорошая переносимость, отсутствие отрицательного влияния на физическую работоспособность, психическую сферу, «феномена отдачи» позволяют под врачебным контролем проводить амбулаторное лечение больных ГБ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Первым представителем группы, внедренным в практику лечения ГБ (1992 г.), является *лозартан* (*лориста, лозап*). Он неконкурентно блокирует конечное звено РАС — рецепторы ангиотензина II (подтип AT_1) в сосудах, надпочечниках и других местах их локализации (см. рис. 18), снижает содержание альдостерона и норадреналина в крови, вследствие чего уменьшает ОПС, системное АД и давление в малом круге кровообращения, оказывает небольшое натрийуретическое и диуретическое действие. Важно и то, что блокирующее действие на AT -рецепторы подтипа 1 сопровождается усилением влияния ангиотензина II на AT -рецепторы подтипа 2, обладающие сосудорасширяющим действием и другими полезными эффектами.

Лозартан и другие препараты группы не влияют на метаболизм брадикинина. По эффективности не уступают иАПФ. Высокая гипотензивная активность большинства блокаторов AT_1 -рецепторов связана в основном с образованием активного метаболита в печени.

Назначают лозартан внутрь по 0,05 1 раз в день. Максимальный гипотензивный эффект развивается через 3–6 нед. после начала приема. Эффект длительно сохраняется после отмены препарата.

Другие препараты этой группы — *валсартан, ирбесартан* (производное лозартана), *кандесартан, эпросартан* (не является пролекарством и конкурентно блокирует AT_1 -рецепторы) — более прочно связываются с AT_1 -рецепторами, лучше переносятся при длительном применении. Блокаторы AT_1 -рецепторов входят в перечень антигипертензивных средств 1-й очереди для лечения ГБ, их применяют при недостаточной эффективности или непереносимости иАПФ, кроме того, используют в составе комплексной терапии ХСН, диабетической нефропатии (лозартан, ирбесартан), в остром периоде ИМ (валсартан).

Побочные реакции в большинстве случаев носят слабый и преходящий характер (головокружение, гипотония, гиперкалиемия, редко аллергические реакции и др.), препараты не вызывают «синдрома отдачи» после прекращения приема. Противопоказаны при беременности, стенозе почечных артерий.

Ингибиторы ренина. При лечении ГБ ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, тиазидными диуретиками компенсаторно повышается секреция ренина, который увеличивает образование ангиотензина I и ангиотензина II, что повышает риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ГБ. Решение проблемы было найдено в результате разработки и внедрения в практику препаратов, ингибирующих активность этого фермента.

Алискирен (риксила, расилез) — первый селективный ингибитор ренина. При его применении активность ренина плазмы крови снижается на 50–80 %. Сам препарат обладает выраженной антигипертензивной активностью и может применяться самостоятельно при лечении ГБ у больных с высоким уровнем ренина в плазме. Но чаще алискирен включают в схему комбинированной терапии ГБ, что позволяет достичь дополнительного снижения давления, снизить дозы, улучшить переносимость основных антигипертензивных средств. Установлена эффективность препарата при лечении ХСН.

Назначают алискирен внутрь (в таблетках) по 150 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу увеличивают до 300 мг. Препарат хорошо переносится, наиболее частое побочное действие — диарея.

Противопоказан при стенозе почечных артерий, хронической почечной недостаточности.

Выпускается ряд комбинированных препаратов, содержащих алискирен: корасилез (алискирен + гидрохлоротиазид), РасилезДио (алискирен + валсартан), расилам (алискирен + амлодипин).

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) объединяют препараты, механизм действия которых связан со способностью блокировать потенциалзависимые кальциевые каналы в мембранах различных клеток (в основном в гладких мышцах сосудов и кардиомиоцитах). Сократительная функция этих клеток активизируется с помощью нервного или гуморальных факторов, контролирующих поступление кальция в цитоплазму. Действие БКК безразлично к природе возбуждающего фактора и направлено на универсальный механизм передачи возбуждения с деполяризованной мембраны на внутриклеточные системы, формирующие специфический функциональный ответ.

Среди потенциалзависимых кальциевых каналов выделяют три подтипа: L, T и N. БКК влияют на «медленные» каналы подтипа L, причем препараты каждой химической подгруппы взаимодействуют только с определенным участком канала. Выделяют участки (рецепторы), чувствительные к дигидропиридинам, фенилалкиламинам и бензотиазепинам.

Прием блокаторов потенциалзависимых кальциевых каналов сопровождается значительным снижением концентрации цитоплазматического кальция и последующим расслаблением гладкомышечных клеток артериальных сосудов. На большую часть вен такое действие распространяется в малой степени, поэтому значительного их расширения не наблюдается. В отличие от гладкомышечных клеток сосудов, деполяризация мембран мышечных волокон предсердий и желудочков связана в равной степени с перемещением внутрь ионов натрия через «быстрые» натриевые каналы и ионов кальция через «медленные» кальциевые каналы L-типа. Однако в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах деполяризация в большей степени зависит от скорости тока ионов кальция через «медленные» каналы.

Разработка и фармакологический анализ механизма действия различных БКК стали особенно интенсивными в последние годы, и эта группа препаратов значительно расширилась. Делаются небезуспешные попытки получить БКК с приоритетным действием на коронарные, мозговые и периферические сосуды. Порядка 10 препаратов этой группы со своими особенностями фармакодинамики применяют при лечении ГБ, ИБС, нарушений сердечного ритма, церебрального кровообращения.

Безусловными *достоинствами БКК при лечении ГБ* являются:

- эффективность у больных с низким уровнем ренина в крови;
- отсутствие негативного влияния на углеводный и липидный обмен, что позволяет назначать их больным гиперлипидемией и диабетом;
- отсутствие негативного влияния на бронхи и спазмолитическое действие на сосуды конечностей (нарушения периферического кровообращения и бронхообструктивные заболевания не являются противопоказаниями к лечению БКК);
- отсутствие отрицательного влияния на физическую выносливость;
- способность усиливать выделение воды и натрия из организма (или не вызывать их задержки);
- наличие антиагрегантного действия (уменьшают агрегацию тромбоцитов), благоприятного при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время для лечения ГБ используются БКК разных химических групп:

- 1) производные дигидропиридина — *нифедипин* и др.;
- 2) производные фенилалкиламина — *верапамил* и др.;
- 3) производные бензотиазепина — *дилтиазем*.

Имея общий специфический механизм действия, БКК отличаются друг от друга некоторыми фармакологическими свойствами. В частности, верапамил и (меньше) дилтиазем оказывают преимущественное угнетающее влияние на автоматизм, проводимость и сократимость миокарда. Такими свойствами практически не обладают производные дигидропиридина, начиная с нифедипина и продолжая большим числом других препаратов, — фелодипин, амлодипин, лацидипин и др. (табл. 65). Препараты группы нифедипина преимущественно оказывают сосудорасширяющее действие и могут вызывать рефлекторную тахикардию.

Таблица 65

Сравнительная характеристика блокаторов кальциевых каналов

Препарат T _{1/2} , ч		Виды активности			Влияние на функции миокарда		
		Антигипертензивная	Антиангинальная	Противоаритмическая	Сократимость	АВ-проводимость	Автоматизм САУ (ЧСС)
Нифедипин	2—4	+++	+++	—	↓	0↓	↑
Амлодипин	36	+++	+++	—	0	0	0↑
Дилтиазем	3—4	++	+++	++	↓↓	↓	↓
Верапамил	6	++	+++	+++	↓↓↓	↓↓	↓↓

Примечание. Знаком «+» отмечена степень активности; «—» — отсутствие эффекта; числом и направленностью — усиление (↑) или ослабление (↓) соответствующих функций сердца; 0 — отсутствие изменений функций сердца.

С практической точки зрения рационально подразделять БКК на:

- 1) рефлекторно увеличивающие ЧСС (группа нифедипина);
- 2) уменьшающие ЧСС (верапамил и дилтиазем).

Нифедипин подобно другим БКК уменьшает поступление активного кальция в цитозоль гладкомышечных клеток сосудистой стенки за счет снижения числа функционирующих кальциевых каналов (блокады каналов) в фазе возбуждения мембраны. В результате ослабляется реакция гладкомышечных волокон сосудов на норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин. Сосудистый тонус снижается тем сильнее, чем более высоким он был. Это выражается в расширении артериол и в меньшей степени — вен. Наиболее характерный сдвиг в гемодинамике для всех БКК группы нифедипина — понижение ОПС, что и приводит к снижению АД. В отличие от верапамила, нифедипин практически не оказывает в терапевтических дозах прямого влияния на сократимость миокарда и ЧСС, поэтому возможно компенсаторное увеличение ЧСС (тахикардия) и МОК.

Нифедипин расширяет также регионарные сосуды, если тонус их был повышен или имелся спазм, — коронарные, церебральные, почечные, сосуды конечностей. Вследствие улучшения почечного кровотока и угнетения кальцийзависимой реабсорбции натрия в канальцах почек в первые несколько дней от начала применения наступают отчетливые эффекты — диуретический и натрийуретиче-

ский. При длительном приеме эти эффекты ослабляются и исчезают. У некоторых больных возникает отеочность в области лодыжек, обусловленная расширением прекапиллярных сосудов и нарушением местной регуляции капиллярного гидростатического давления.

Гипотензивное действие нифедипина усиливается при комбинировании препарата с бета-адреноблокаторами, диуретиками, иАПФ.

Нифедипин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (до 90 % дозы), но частично инактивируется при первом прохождении через печень. Гипотензивный эффект развивается через 25–45 мин после приема внутрь и спустя 10–15 мин после сублингвального применения. Продолжительность максимального эффекта при приеме внутрь стандартного (короткодействующего) нифедипина составляет 2–2,5 ч.

Использование короткодействующих форм нифедипина для купирования гипертонического криза может быть опасным и не рекомендуется.

В настоящее время для лечения ГБ применяются только пролонгированные лекарственные формы нифедипина (таблетки, драже, капсулы) — *препараты 2-го поколения — нифедипин ретард (кордафлекс РД, кордипин ретард, коринфар ретард и др.)* — эффект препаратов развивается медленно, нет опасности резкой тахикардии, их можно принимать 1–2 раза в сутки.

Нифедипин в правильно подобранных дозах хорошо переносится больными разного возраста, режим лечения соотнобразуется с состоянием печени (до 95 % принятой дозы метаболизируется в печени). Из побочных эффектов, кроме тахикардии и отеков в области лодыжек и голеней (диуретики при этом неэффективны), наиболее частыми являются покраснение лица, приливы, избыточная гипотония, аритмия, обострение ИБС, головная боль, расстройства сна, иногда гиперплазия десен, тошнота, запор.

Производные дигидропиридина 3-го поколения — *амлодипин и лацидипин* — обладают высокой избирательностью действия на сосуды, лучшими фармакокинетическими свойствами, большей длительностью действия. Назначаются внутрь 1 раз в сутки, отличаются хорошей переносимостью, не снижают сократимость миокарда, редко вызывают тахикардию и отеки лодыжек.

Верапамил обладает более слабым сосудорасширяющим действием, существенно уступает нифедипину по способности понижать ОПС. В отличие от нифедипина, верапамил обладает выраженной кардиотропной активностью. Он блокирует потенциалзависимые «медленные» кальциевые каналы синоаурикулярного узла, понижает автоматизм, снижает ЧСС, одновременно тормозит вход ионов кальция в цитозоль кардиомиоцитов желудочков и приводит к ослаблению ССС. Уменьшение ЧСС и ССС значительно снижает МОК, что и является основной причиной понижения АД под влиянием верапамила. Кроме того, препарат, уменьшая работу сердца, снижает потребность миокарда в кислороде и отчасти (не сильно) расширяет коронарные сосуды.

Верапамил выгодно использовать у больных ГБ, сочетающейся с ИБС и синусовыми тахикардиями, тахикардиями, в том числе при наличии противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов, иАПФ. В связи с указанными кардиотропными свойствами его нельзя комбинировать с бета-адреноблокаторами. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, подвергается частичной биотрансформации при первичном прохождении через печень.

В больших дозах может вызывать избыточную гипотонию, атриовентрикулярную блокаду, выраженное снижение сократимости миокарда и провоцировать

сердечную недостаточность. При длительном применении вызывает запор и отеки в области лодыжек.

Дилтиазем занимает промежуточное положение между верапамилом и нифедипином. По своим свойствам и химическому строению он все же ближе к верапамилу. Антигипертензивное действие препарата связано с понижением МОК (уступает верапамилу) и одновременно с вазодилатирующим действием и снижением ОПС (уступает нифедипину, но превосходит верапамил). Кроме того, улучшает коронарный и почечный кровоток, увеличивает диурез, как и другие БКК, тормозит агрегацию тромбоцитов. Дилтиазем практически не влияет на нормальное АД, но снижает его тем больше, чем оно выше при ГБ. Он применяется по тем же показаниям, что и верапамил, но с меньшим риском осложнений.

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

В группу миотропных вазодилататоров входит *нитропруссид натрия (нанипрус)*, обладающий быстрым, мощным, коротким, хорошо управляемым гипотензивным действием. Первичный механизм действия препарата раскрыт не полностью. Полагают, что в гипотензивном эффекте важную роль играет оксид азота (NO). Он оказывает выраженное расслабляющее действие на гладкие мышцы сосудов. Эндогенный NO (эндотелиальный релаксирующий фактор) образуется в эндотелии под влиянием NO-синтазы из L-аргинина, диффундирует в гладкие мышцы сосудов и приводит к их релаксации. Механизм действия нитропруссид натрия связывают с вазодилататорным действием нитрогруппы, соединенной через группу CN с атомом Fe: $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$. В водной среде нитропруссид спонтанно высвобождает NO.

Нитропруссид натрия является вазодилататором смешанного действия — расширяет артериальные и венозные сосуды, снижает ОПС, пред- и постнагрузку сердца. Дозозависимое снижение систолического и диастолического АД является результатом значительного уменьшения ОПС и незначительного снижения МОК (за счет уменьшения венозного возврата крови). Гипотензия может сопровождаться рефлекторной тахикардией. Нитропруссид разгружает легочные сосуды, снижая в них давление, увеличивает коронарный кровоток, не ослабляет сократительную функцию сердца; при сердечной недостаточности увеличивает сердечный выброс. Расширяет сосуды почек, повышает почечный кровоток и диурез; секреция ренина увеличивается.

Поскольку нитропруссид натрия является средством ультракороткого действия и к тому же не оказывает гипотензивного эффекта при приеме внутрь, вводится он только внутривенно для купирования гипертонических кризов.

При инфузионном введении пропорционально концентрации препарата в растворе и скорости вливания максимальная гипотензия развивается через 2—3 мин. Вследствие быстрой инактивации гипотензивный эффект прекращается спустя 3—5 мин после остановки вливания.

Внутривенные инфузии нитропруссиды показаны при гипертонических кризах, курс вливаний — при гипертензии, резистентной к обычной терапии, при острой сердечной недостаточности, а также для управляемой гипотензии при хирургических операциях.

Побочные эффекты развиваются при длительном (более 48 ч) или слишком быстром (более 200 мкг/мин) введении и обусловлены накоплением тиоцианатов — метаболитов нитропруссиды.

Бендазол (дибазол) — вазодилататор миотропного действия, оказывает спазмолитическое действие на гладкие мышцы сосудов, расширяет сосуды, понижает

ОПС и МОК. Применяется (редко) для купирования гипертензивных кризов. Вводят внутривенно (6–8 мл 0,5 % раствора) или внутримышечно (3–4 мл 1 % раствора) 2–3 раза в сутки, обычно в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Гипотензивный эффект умеренный, действие непродолжительное.

Магния сульфат применяется в качестве вспомогательного средства при гипертензивных кризах (8–15 мл 25 % раствора в мышцу). Обладает универсальным спазмолитическим действием, расширяет периферические сосуды, снижает ОПС и МОК. Оказывает довольно диффузное депрессивное действие на ЦНС, в том числе на сосудодвигательный центр. При инъекции в мышцу резорбция идет довольно медленно: гипотензивный и седативный эффекты развиваются в течение 2–3 ч и удерживаются до 6–8 ч. Улучшается почечный кровоток и повышается фильтрация мочи, также отмечается несильный дегидратационный эффект, способствующий снятию головной боли.

ДИУРЕТИКИ

Диуретики составляют важнейший элемент комплексной терапии ГБ. На разных этапах развития болезни они оказывают более или менее выраженный собственный гипотензивный эффект и существенно потенцируют действие препаратов других групп. С успехом они используются у многих больных в качестве препаратов первой очереди при монотерапии ГБ I степени. Из многочисленных мочегонных средств для лечения ГБ применяются, главным образом, препараты средней силы действия группы тиазидов (*гидрохлоротиазид*, *хлорталидон*, *индапамид*), комбинированный препарат *триампур композитум* (*триамтерен* + *гидрохлоротиазид*). При ГБ II–III степени в периоды обострений, для экстренной терапии гипертонических кризов прибегают к «мощным» петлевым диуретикам (*фуросемид*, *торасемид*).

Тиазидные и калийсберегающие диуретики не оказывают влияния на АД у здоровых людей, но умеренно снижают его у больных гипертонией. В начале курса лечения это достигается в основном за счет уменьшения ОЦК — вследствие усиленного выведения избытка натрия и воды. Мочегонным тиазидной группы присуще также прямое сосудорасширяющее действие (наиболее выражено у индапамида). При их применении, по мере постепенной стабилизации водно-солевого баланса на близком к нормальному уровню, диуретический эффект пропадает, но гипотензивное действие сохраняется длительное время на фоне поддерживающей терапии. Это в основном обусловлено нормализацией электролитного баланса самой сосудистой стенки (выходом избытка натрия и воды), снижением ее чувствительности к различным сосудосуживающим влияниям (катехоламины, ангиотензин II) и понижением ОПС.

Шире всего в лечении ГБ применяется *гидрохлоротиазид* (*гипотиазид*) — вначале по 12,5–25 мг 2 раза в сутки, затем в зависимости от результатов терапии дозу увеличивают до 50–75 мг/сут либо, напротив, снижают до оптимальной поддерживающей (обычно 12,5–25 мг через день или 2 раза в неделю).

В последнее время предпочтение отдают препарату длительного действия — *хлорталидону*, который назначают сначала по 12,5–25 мг (утром натощак) 1 раз в сутки через 1–2 дня, затем, для поддержания эффекта, через 3–4 дня (длительность действия 72 ч).

Индапамид также обладает длительным действием (до 36 ч), назначают по 1,25–2,5 мг 1 раз в сутки. При избыточном мочегонном действии появляется мышечная слабость (потеря калия), жажда, сухость во рту, парестезии. Для про-

филактики потери калия назначают хорошо «оттитрованные» комбинации тиазидных диуретиков с калийсберегающими или готовые комбинированные препараты — *триампур композитум*.

Осложнения при длительном лечении мочегонными средствами были описаны выше (см. «Мочегонные средства»).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА И КОМБИНИРОВАНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лечение ГБ представляет собой сложную проблему, с основными положениями которой должен быть знаком каждый медицинский работник, от внимания и настойчивости которого зависят дальнейшее развитие патологии и судьба больного.

В течении ГБ отечественные терапевты выделяют начальную транзиторную стадию (предболезнь), когда АД лишь эпизодически повышается, затем (на разный срок) нормализуется, чтобы вновь повыситься под влиянием неблагоприятной ситуации. Светлые промежутки постепенно сокращаются, а периоды относительно небольшого подъема АД (порядка 140/90) удлиняются. Выявление болезни в этой стадии затруднено редкой обращаемостью больных, наблюдения часто случайны и не привлекают внимания даже медиков, так как жалобы почти отсутствуют. Между тем именно в этой стадии болезнь излечивается с наименьшими потерями и радикально. Основное значение для этого имеет самодисциплина пациента (ограничение потребления поваренной соли и жидкости, отказ от вредных привычек, избегание стрессов, упорядочение режима труда и отдыха и т. п.). Целесообразно лечение сборами лекарственных трав с гипотензивным действием, сглаживание стрессовых реакций небольшими дозами анксиолитиков. При недостаточной эффективности подобного метода возможно курсовое лечение каким-либо из антигипертензивных препаратов. В любом случае такие больные должны оставаться в группе риска и находиться под наблюдением в течение нескольких лет даже при видимом излечении.

Значительно чаще врач, фельдшер сталкиваются с уже стабилизировавшейся патологией, в лучшем случае с I, «мягкой» степенью ГБ (диастолическое АД 90—99 мм рт. ст., возможно периодическое снижение до возрастной нормы). В этой стадии еще возможно излечение. Фармакотерапия обязательна и проводится длительно; вопрос об отмене антигипертензивных средств решается индивидуально, в зависимости от динамики болезни. При переходе ГБ во II, «умеренную», по классификации ВОЗ, степень (диастолическое АД 100—109 мм рт. ст., другая симптоматика) требуется непрерывная (!) фармакотерапия, которая фактически проводится пожизненно, даже при очевидном успехе и мнении больного, что он выздоровел. Основная задача: максимально задержать прогрессирование болезни и предупредить подъемы АД (кризы) при неблагоприятных ситуациях. Излечение практически недостижимо. При ГБ III степени (диастолическое АД $\geq$ 110 мм рт. ст., множественные симптомы органического и функционального характера) фармакотерапия представляет наибольшие трудности и преследует цель максимально отдалить развитие тяжелых осложнений ГБ (инсульт, ИМ, сердечная и почечная недостаточность и т. п.).

Основной принцип выбора и комбинирования антигипертензивных препаратов — достижение надежного эффекта (стремиться снизить и удержать АД в границах возрастной нормы не следует) при минимальном побочном действии, которое в той или иной степени присутствует практически всегда.

Рассмотренные выше антигипертензивные средства (АГС) по очередности и частоте применения, соображениям методического порядка принято делить на две группы:

1) препараты первого ряда (выбора, первой очереди) — диуретики (тиазиды), иАПФ, бета-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТ₁), блокаторы кальциевых каналов — именно среди этих групп выбирают средства и комбинации в начале терапии ГБ;

2) препараты второго ряда (выбора) — гипотензивные средства центрального действия, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы ренина и др. — они назначаются при недостаточной эффективности средств первого ряда либо при непереносимости последних в необходимых дозах; как правило, они служат дополнением («наслаиваются») к схеме фармакотерапии средствами первого ряда.

Достоинства и недостатки, предпочтительность антигипертензивных препаратов при той или иной форме ГБ в зависимости от степени болезни, возраста, наличия сопутствующей патологии обусловлены фармакодинамикой каждой из групп АГС. Свойства отдельных представителей групп могут в той или иной степени (не радикально) отклоняться от усредненной характеристики.

В настоящее время в мире принята ступенчатая схема фармакотерапии ГБ, которая включает 4 ступени. Задача *первой ступени* лечения состоит в выборе базового АГС для данного больного способом монотерапии при ГБ I–II степени. Не существует АГС, способных снизить АД у всех больных ГБ. Применение препаратов первого ряда в процессе монотерапии сопровождается успехом (стойкое снижение АД до цифр менее 150/100 мм рт. ст., устранение сопутствующей симптоматики) только у 30–50 % больных мягкой и умеренной (I и II степени) формами ГБ.

Таким образом, первая ступень (монотерапия) может оказаться достаточной лишь у части больных, причем при II степени она заведомо не будет достаточной. Лечение начинают с назначения минимальных эффективных доз избранного препарата, и эти дозы постепенно увеличивают, но не до того уровня, при котором появляются нежелательные побочные реакции.

При проведении первой ступени терапии давление должно снижаться постепенно, не обязательно до нормы, у части больных (особенно при II степени ГБ) до «рабочего уровня», характерного для данного больного, и без значительных и затянутых во времени подъемов. Если через 2–4 нед. положительный эффект отсутствует или возникают побочные реакции, необходимо заменить лекарство.

При монотерапии замену обычно делают в пределах препаратов первого ряда, редко привлекают АГС второго ряда, среди последних — гуанфацин или моксонидин, метилдофа, доксазозин.

При безуспешности монотерапии переходят ко *второй ступени* лечения ГБ — к использованию двухкомпонентной рецептуры. Используют АГС с синергидным гипотензивным действием, что позволяет применять их в минимальных эффективных дозах. К тому же препараты подбирают так, чтобы они нивелировали нежелательные побочные эффекты друг друга.

При формировании двухкомпонентной рецептуры сочетают друг с другом в разумных вариантах препараты 1-го ряда, а при невозможности достичь хорошего результата без серьезных побочных реакций или при наличии противопоказаний («парагипертонических») прибегают к представителям наиболее надежных средств из препаратов 2-го ряда.

К *третьей ступени* лечения ГБ всегда приходят вынужденно, так как чем меньше больной принимает лекарств, тем лучше контролируется результат, тем

меньше вероятность неожиданных серьезных осложнений. В случае неудачи включают третье вещество из числа неиспользованных препаратов первого или второго ряда.

При дальнейшем прогрессировании ГБ с переходом ее в тяжелую форму, несмотря на многолетнее лечение (диастолическое АД выше 115 мм рт. ст., множественные симптомы нарушений регионарного кровообращения и т. п.), и недостаточности трехкомпонентного лечения переходят на *четвертую ступень* лечения, добавляя наиболее сильные препараты других групп (гуанфацин, моксонидин и др.) либо из тех же средств первого ряда, если они не применялись ранее. Задача здесь состоит не только в контроле за уровнем АД, но и в нацеленном воздействии на имеющиеся или намечающиеся нарушения регионарного кровообращения, работы сердца и почек с целью предупредить и насколько возможно отдалить осложнения ГБ. Соответственно в схему вводят новые или увеличивают дозировки уже принимаемых АГС (препараты группы нифедипина, иАПФ, альфа-адреноблокаторы группы доксазозина и др.). Особенно важно ослабить тяжесть и по возможности предупредить развитие гипертонических кризов, которые по мере прогрессирования ГБ становятся все более опасными.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Наиболее частой, но не единственной причиной гипертонических кризов является ГБ (стрессовые ситуации, внезапное прекращение приема сильнодействующих гипотензивных препаратов, чрезмерные физические нагрузки, употребление алкоголя и т. п.). Однако они могут возникать и при острых заболеваниях почек, позднем токсикозе беременности, тиреотоксикозе, некоторых промышленных интоксикациях (свинцом, таллием и пр.), феохромоцитоме, ренинпродуцирующих опухолях и т. п.

Кардиологи выделяют два типа гипертонических кризов. **Кризисы первого типа** чаще всего провоцируются психоэмоциональным фактором и могут возникать без видимых органических предпосылок при ГБ I–II степени, в том числе у молодых и среднего возраста. Они длятся от 10 мин до 2–3 ч. Начинаются внезапно на фоне общего хорошего самочувствия, появляются резкая головная боль, часто пульсирующая, сетка и мелькание «мушек», пелена перед глазами, раздражительность, чувство страха, сердцебиение, боли в области сердца, чувство нехватки воздуха и пр. Систолическое давление повышается до 160–200 мм рт. ст. и выше.

Поскольку психоэмоциональный фактор играет ведущую роль в генезе криза, основное лечение преследует цель прежде всего устранить его. Особенно полезен анксиолитик *диазепам*. Его вводят медленно в вену или внутримышечно (эффект развивается через 30–60 мин), в последующем продолжают пероральный прием в течение 5–7 дней. Если АД сразу же не снижается, прибегают к введению в вену, внутримышечно или сублингвально одного из сосудорасширяющих средств не самого сильного действия.

Наибольшую опасность представляют **кризисы второго типа**, которые возникают на фоне «цветущей ГБ» (II–III степени). Они относительно медленно развиваются, тяжело протекают и длятся от нескольких часов до 4–5 дней, систолическое АД может достигать очень высоких цифр (250–280 мм рт. ст.). Они сопровождаются выраженными церебральными нарушениями: сильной головной болью, головокружением, оглушенностью, тошнотой, рвотой и т. п. Кризис может легко привести к инсульту, острой левожелудочковой недостаточности с возможным

отеком легких, ИМ, быстрому прогрессированию почечной недостаточности. Поэтому лечение криза рассматривается как мера неотложной помощи (начинается чаще всего на дому бригадой скорой помощи), должно быть предельно энергичным и эффективным, включать поддержание сниженного АД с целью профилактики рецидивов криза.

Предпочтение отдается гипотензивным средствам быстрого действия, внутривенному капельному или фракционному их введению. Ампульные растворы предварительно разводятся. Больному придают сидячее или полусидячее положение.

Для продления достигнутого эффекта одновременно или последовательно препараты вводят в мышцу. Лечение осуществляется под непрерывным (первые 10–15 мин), а затем периодическим (через 5–10 мин) контролем уровня АД.

Оптимальная степень быстрого снижения АД определяется его уровнем у больного вне криза, причем не должно быть признаков нарушения кровообращения мозга и сердца (ориентировочный уровень систолического АД в конце ургентной терапии 140–160 мм рт. ст.).

Для лечения гипертонических кризов используются антигипертензивные вещества из разных групп. В табл. 66 перечислены используемые у нас в стране препараты, пути их введения, примерные дозы, начало и продолжительность действия. Кроме антигипертензивных средств при терапии гипертонических кризов применяют седативные препараты. Эти средства имеют важное вспомогательное значение у больных с беспокойством, высоким тонусом симпатoadреналовой системы, рвотой, другими симптомами энцефалопатии. Для снятия этой симптоматики в настоящее время используются *хлорпромазин* (*аминазин*) (внутримышечно 50–100 мг) или *дроперидол* (5 мг в вену одномоментно или 5 мг в мышцу). Хлорпромазин имеет и самостоятельное значение в связи с умеренно выраженной альфа-адреноблокирующей активностью. По крайней мере у некоторых больных эта активность оказывается достаточной и для снижения АД. Гипотензивный эффект наступает через 10 мин. На его фоне другие гипотензивные средства следует применять с осторожностью. Положительное значение при кризе имеет и противорвотное действие препарата.

В качестве вспомогательного средства часто используется также *магния сульфат* (8–15 мл 25 % раствора в мышцу). Он оказывает довольно диффузное депрессивное действие на ЦНС, в том числе на сосудодвигательный центр, а также умеренный спазмолитический эффект. При инъекции в мышцу резорбция идет довольно медленно: гипотензивные и психоседативные эффекты развиваются за 2–3 ч и удерживаются до 6–8 ч. Улучшается почечный кровоток и повышается фильтрация мочи, также отмечается несильный дегидратационный эффект, способствующий снятию головной боли.

При наличии положительной реакции больного терапия магния сульфатом продолжается в течение 1–2 нед. и более.

Таблица 66

Антигипертензивные средства, применяемые при гипертоническом кризе*

Препарат	Пути и способы введения	Доза	Начало действия	Продолжительность действия	Примечания
Нитропруссид натрия	В/в капельно	0,3—10 мг/кг	Немедленно	2—5 мин	Препарат выбора при гипертонической энцефалопатии. Может повышать ВЧД. Не применяется при почечной недостаточности
Эналаприлат	В/в, каждые 6 ч	0,625—1,25 мг	15—30 мин	6 ч	Препарат выбора при острой левожелудочковой недостаточности
Фуросемид	В/в струйно или в/м	20—40 мг	5 мин	2—3 ч	Предпочтителен при ОСН. При снижении ОЦК противопоказан
Азаметония бромид	В/в	0,2—0,75 мл 5 % р-ра в 20 мл растворителя	5—15 мин	3—4 ч	Противопоказан: при ИМ, тромбозе мозговых сосудов, феохромоцитоме, почечной недостаточности
Урапидил	В/в медленно, в/в капельно	25 мг в течение 5 мин. При недостаточном эффекте через 2 мин повторить. Затем капельно 9—30 мг/ч	2—5 мин	30—60 мин	АГ, резистентная к действию других АГС
Клонидин	В/в медленно В/м	0,1—0,2 мг 0,1 мг	3—6 мин 6—15 мин	2—8 ч 3—8 ч	Осторожно при сердечной недостаточности Депрессии
	Сублингвально	0,075—0,015 мг	15—20 мин	8—12 ч	—
	Внутрь	0,075—0,015 мг	30—60 мин	8—12 ч	—
Нифедипин	Внутрь	5—10 мг	15—20 мин	4—6 ч	Опасность чрезмерного снижения АД с усугублением ишемии миокарда. Вызывает тахикардию
Каптоприл	Внутрь или сублингвально	12,5—25 мг	15—60 мин	4—6 ч	Опасность неуправляемой гипотензии при гиповолемии

* Кроме указанных в таблице препаратов, по специальным показаниям могут использоваться: метопролол, эсмолол, пропранолол, золепродол (альботор), нитроглицерин, дроперидол, магния сульфат.

Антиангинальные средства (средства лечения ишемической болезни сердца)

К антиангинальным средствам относятся препараты, способные уменьшать конфликт между кислородным запросом миокарда и возможностью его обеспечения, вследствие чего купируются приступы стенокардии и облегчается течение ИБС.

Согласно данным ВОЗ, за последние 40 лет частота ИБС, или коронарной болезни сердца (ранее называлась *angina pectoris*, или грудная жаба), в мире возросла более чем в 10 раз и имеет тенденцию к увеличению за счет возрастной категории 35—40 лет. Профилактика и лечение ИБС — одна из важнейших задач медицины. Помимо регулирования режима труда и отдыха, питания, уменьшения эмоциональных нагрузок и других социально-гигиенических мероприятий важное значение в терапии ИБС имеют лекарственные средства. Сегодня с ИБС встречаются не только терапевты-кардиологи, но и врачи, фельдшеры, медсестры любой специализации. Эти средства нужно хорошо знать. От их правильного выбора и повседневного применения нередко зависит жизнь амбулаторных больных.

Как и большинство хронических болезней, ИБС имеет типичную (возможны редкие исключения) динамику развития от начальных стертых проявлений до угрожающих жизни приступов. В начальной стертой стадии ИБС проявляется в виде дискомфорта в области сердца, несильных болевых ощущений при физических нагрузках, быстро и самостоятельно проходящих в покое, на правом боку, при глубоком дыхании. Эти ощущения удовлетворительно снимаются валидолом, корвалолом, поэтому больные редко обращаются к врачу. Между тем простые клинические исследования (ЭКГ при тестовых нагрузках и др.) позволяют поставить ранний диагноз, когда профилактика и лечение наиболее успешны.

Прогрессирование ИБС сопровождается нарастающими по силе и частоте приступами болей за грудиной, в левом плече, под лопаткой, беспокойством, страхом смерти и другими характерными симптомами. Каждый такой приступ обязательно (!) должен купироваться лекарственными средствами, иначе любой из них может привести к ИМ, фатальным нарушениям сердечного ритма, кардиогенному шоку. Необходимо срочное применение препарата, который всегда (днем и ночью) должен быть в наличии, под рукой. Вторая задача фармакотерапии — профилактика развития и уменьшение силы приступов до легко купируемых при первых предвестниках (при физических, умственных нагрузках, в стрессовых ситуациях, иногда — в покое), задержка прогрессирования болезни. Проводится комплексное лечение по разным направлениям. Если при видимом успехе лечения приступ все же возник, он обязательно должен купироваться.

По мнению большинства клиницистов, реальным антиангинальным эффектом обладают препараты трех групп:

- 1) нитраты;
- 2) блокаторы кальциевых каналов;
- 3) бета-адреноблокаторы.

Препараты названных групп составляют основу современной терапии ИБС (табл. 67).

Таблица 67

Классификация антиангинальных средств

Группа	Препараты
1. Уменьшающие кислородный запрос миокарда	
Нитраты и другие нитровазодилататоры	Нитроглицерин (нитрокор, нитроспрей) <i>Препараты нитроглицерина пролонгированного действия:</i> Тринитролонг, нитролонг (нитронг форте) Изосорбида динитрат (нитросорбид, кардикет) Изосорбида мононитрат (моночинкве, мономак) Молсидомин (корватон, сиднофарм)
Блокаторы кальциевых каналов	Верапамил (изоптин) Дилтиазем (кардил)
Бета-адреноблокаторы	<i>Неселективного действия:</i> Пропранолол (анаприлин, обзидан) Пиндолол (вискен) <i>Кардиоселективные (бета₁-адреноблокаторы):</i> Метопролол (беталок, эгилок) Атенолол (тенормин) Бетаксолол (локрен) Бисопролол (бипрол, конкор) Небиволол (небилет)
Другие	Ивабрадин (кораксан, бравадин) Никорандил (кординик)
2. Улучшающие доставку кислорода к миокарду	
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин (коринфар, кордафен, кордипин) Амлодипин (амлотоп, нормодипин)

Их основным свойством является способность уменьшать работу сердца и вследствие этого понижать потребность миокарда в кислороде. Препараты первых двух групп оказывают также коронарорасширяющее действие и улучшают доставку кислорода к миокарду. Преимущественно улучшают доставку кислорода к миокарду блокаторы кальциевых каналов группы нифедипина. Все остальные препараты, широко применявшиеся в недалеком прошлом для лечения ИБС, действие которых также основывается на расширении коронарных сосудов, значительно менее эффективны или неэффективны.

Следует иметь в виду, что лечение ИБС, как и всякого хронического тяжелого заболевания со сложным патогенезом, комплексное и обязательно включает, помимо антиангинальных, препараты других групп: антиагреганты и антикоагулянты, гиполипидемические средства, средства, улучшающие метаболизм в сердечной мышце, и др.

НИТРАТЫ

Первое место среди нитратов по надежности действия и широте применения принадлежит *нитроглицерину*, предложенному в качестве антиангинального средства еще в 1876 г. Как и другие нитраты, нитроглицерин оказывает прямое тормозное миотропное влияние на гладкомышечные элементы сосудов. Основные механизмы действия нитратов, определяющие их антиангинальный эффект:

— преимущественное расширение емкостных (крупных венозных) сосудов с увеличением депонирования крови в них, ограничением венозного возврата к сердцу (снижением преднагрузки), понижением давления и объема крови в сосудах малого круга, давления наполнения левого желудочка, остаточного объема и давления в нем во время диастолы. Эти гемодинамические сдвиги играют решающую роль;

— менее выраженное, но полезное снижение тонуса артериол, в результате чего уменьшаются сопротивление на выходе крови из сердца в фазу систолы (снижение постнагрузки), напряжение, развиваемое миокардом, ударный индекс и работа левого желудочка.

В результате этого уменьшается нагрузка на левый желудочек, испытывающий кислородное голодание, понижается потребность его в кислороде, возрастает коронарный кровоток. Конфликт между кислородным запросом сердца и возможностью его обеспечения устраняется.

По коронарорасширяющему действию нитраты уступают многим спазмолитикам, значительно превосходя их по клинической эффективности, — свидетельство второстепенной роли этого эффекта. Внутрикоронарное введение нитроглицерина через катетер больным ИБС существенно не изменяет функции сердца и не повышает переносимости ими физических нагрузок. Однако нитроглицерин и другие нитраты отличаются от большинства спазмолитиков две особенности коронарорасширяющего действия:

1) преимущественное расширение крупных коронарных артерий, вследствие чего увеличивается перфузионное давление на входе в склерозированные сегменты сосуда, кровоток в ишемизированной зоне растет больше или так же, как в здоровых; феномен «обкрадывания» не характерен;

2) изменение внутримиекардиального распределения кровотока в пользу наиболее уязвимых субэндокардиальных областей.

Антиангинальное действие нитратов связано с высвобождением активного радикала — оксида азота (NO), который, активируя гуанилатциклазу, стимулирует в гладкомышечных клетках образование цГМФ. Последний через цГМФ-зависимую протеинкиназу вмешивается в процессы сокращения. Происходит дефосфорилирование легких цепей миозина, и возникает расслабление гладких мышц. Нитраты вызывают расслабление многих гладкомышечных органов: бронхов, желчного пузыря, желчных протоков, сфинктера Одди, желудочно-кишечного тракта, мочеточников. Но на сосуды они оказывают более выраженное избирательное действие благодаря особенностям метаболизма сосудистых клеток и лучшей биодоступности.

В результате восстановительного гидролиза в печени нитраты превращаются из жирорастворимых эфиров в водорастворимые метаболиты и неорганические нитриты, предшественники NO. Фармакологические и биохимические свойства нитратов идентичны свойствам NO.

Нитраты используются в разнообразных лекарственных формах, которые определяют путь введения, скорость наступления и длительность эффекта. Если лекарство назначается для предупреждения приступов стенокардии, срок наступления его действия не играет решающей роли. При купировании же приступа стенокардии фактор времени может иметь абсолютное значение. С учетом этих требований выпускаемые лекарственные формы нитратов позволяют осуществить выбор препаратов по конкретным показаниям (табл. 68).

Таблица 68

Сравнительная характеристика нитратов и молсидомина

Препарат	Путь введения	Начало действия	Пик действия	Длительность действия	Применение при ИБС	
					Купирование приступа	Предупреждение приступов
<i>Нитроглицерин:</i>						
Таблетки, капсулы	Под язык	1–2 мин	2–5 мин	10–30 мин	+	–
Раствор	Внутривенно капельно	Немедленно 30 с	Немедленно	30 мин	+	–
Аэрозоль дозир. (Нитроспрей)	Под язык			10–25 мин	+	–
Пленки (Тринитролонг)	Буккально (на десну)	2–3 мин	30–60 мин	3–5 ч	+	+
Капс., таб. пролонг. (Нитролонг)	Внутрь	20–45 мин	45–120 мин	4–6 ч	–	+
ТТС (пластырь) (Нитродерм)	На кожу	30–60 мин	2–10 ч	До 24 ч	–	+
<i>Изосорбида динитрат:</i>						
Таблетки	Под язык	5–15 мин	20–40 мин	1,5–2 ч	+	+
	Внутрь	15–20 мин	1,5–4 ч	6–8 ч	–	+
Раствор	Внутривенно капельно	3–5 мин	5–30 мин	1 ч	+	–
Аэрозоль дозир. (Изокет)	Под язык	2–5 мин	2–5 мин	0,5–1 ч	+	–
<i>Изосорбида монострат</i> (таблетки, капсулы)*	Внутрь	30–45 мин	60 мин	8–12 ч (до 24 ч)	–	+
<i>Молсидомин</i> (таблетки)	Под язык	5–10 мин	30–60 мин	5–7 ч	+	+
	Внутрь	20–30 мин	1–2 ч	4–6 ч	–	+

* Биодоступность изосорбида монострата при приеме внутрь составляет 100 %; изосорбида динитрата – 22 % (внутрь) и 59 % (сублингвально); нитроглицерина – 76 % (сублингвально аэрозоль) и 10–15 % (внутрь); «+» – применяется; «–» – не применяется; «+ →» – применение недостаточно надежно.

Для приема внутрь созданы специальные микрокапсулированные формы веществ, содержащие гранулы с разной (заданной) скоростью резорбции, что позволяет назначать их с разными промежутками времени: от 1 до 3—4 раз в сутки. Нитраты растворимы в жирах и хорошо проникают через слизистые и неповрежденную кожу. Для введения нитратов через слизистые оболочки полости рта препараты выпускаются в форме специальных таблеток, капсул, аэрозолей и полимерных пленок, наклеиваемых на десну. Некоторые из этих форм применяются только для купирования приступов (под язык таблетки, капсулы, аэрозоли нитроглицерина и изосорбида динитрата). Для кожного применения нитроглицерин изготавливается в форме пластыря (трансдермальная терапевтическая система). Эффект при применении наочной формы развивается не быстро и продолжается до 8—12—24 ч.

В настоящее время показания к назначению нитратов не ограничиваются стенокардией. Их с успехом применяют для лечения ИМ в наиболее острой фазе. Для этого выпускаются специальные растворы нитроглицерина для инфузий (в ампулах) и изосорбида динитрата для инфузий (в ампулах и во флаконах).

Побочные эффекты и осложнения при лечении нитратами: ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия (предупреждается бета-адреноблокаторами); в результате расширения сосудов мозговых оболочек возможны повышение внутричерепного давления и пульсирующая головная боль, описаны единичные случаи геморрагического инсульта. Нитраты расширяют также внутренние сосуды глаз, но не повышают внутриглазное давление. Указанные осложнения могут возникать и как следствие передозировки нитратов, когда больной из-за ослабления антиангинального эффекта, например при длительном пользовании старым полурасложившимся нитроглицерином, самостоятельно увеличивает его дозу и сохраняет ее при переходе на свежий препарат. Повышенная толерантность к нитратам развивается медленно и далеко не у всех больных. Вместе с тем внезапное прекращение приема нитратов после длительной терапии ими нередко вызывает «синдром отдачи»: усиление характерных болей в грудной клетке, учащение приступов стенокардии; описаны инфаркты миокарда и случаи внезапной смерти. Поэтому прекращение систематической терапии нитратами должно осуществляться путем постепенного снижения доз и частоты приемов.

Молсидомин (корватон, сиднофарм). Близок по механизму действия и применению к нитратам. Подобно последним, обладает периферическим венодилатирующим действием, снижает преднагрузку, а также постнагрузку сердца. Благодаря такому действию уменьшается потребность миокарда в кислороде. Благоприятно влияет на внутрисердечную гемодинамику, вызывает перераспределение коронарного кровотока в субэндокардиальные отделы. Снижает давление в малом круге кровообращения. Характер изменений общей и внутрисердечной гемодинамики сказывается положительно на состоянии больных как стенокардией, так и ХСН. Сублингвально молсидомин может применяться для купирования приступов стенокардии. В отличие от нитратов, привыкания к препарату при длительном применении не происходит. При выраженной артериальной гипотонии, коллапсе, остром ИМ, протекающем с гипотонией, токсическом отеке легких препарат противопоказан.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Препараты этой группы занимают важное место в систематической терапии ИБС, особенно с установленным коронарораспазмом в патогенезе. Из трех подгрупп блокаторов кальциевых каналов (БКК) (см. «Антигипертензивные средства») ис-

пользуются производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин). Из производных фенилалкиламина и бензотиазепина применяются верапамил и дилтиазем. Все препараты этой группы обладают антиангинальной и антигипертензивной активностью.

Как и антиангинальные средства, верапамил и дилтиазем понижают ЧСС и сократимость миокарда, уменьшают работу сердца и за счет этого снижают потребность миокарда в кислороде. Менее значимо, но тоже важно при ИБС их сосудорасширяющее, в том числе коронародилатирующее действие (более выражено у дилтиазема). Кроме того, препараты замедляют атриовентрикулярную проводимость (более сильно верапамил) и помимо стенокардии и ГБ применяются при тахикардах.

Антиангинальное действие нифедипина и амлодипина связано со способностью расширять коронарные сосуды, снимать коронароспазм, при этом они в целом увеличивают коронарный кровоток и улучшают поступление кислорода к миокарду, уменьшая таким образом ишемию. Кроме того, расширяют периферические артерии, снижают ОПС, уменьшают постнагрузку сердца, облегчая его работу. БКК группы нифедипина практически не оказывают влияния на сократительную деятельность миокарда и проводимость, но рефлекторно могут увеличивать ЧСС (см. табл. 67), из-за чего потребность сердца в кислороде несколько увеличивается — в этом проявляется некоторая «злокачественность» их коронарорасширяющего действия.

В настоящее время созданы производные дигидропиридина II и III поколений с более совершенными фармакокинетическими свойствами и более активные, что позволяет назначать их 1–2 раза в сутки и в меньших дозировках, чем препараты I поколения: *нисолдипин, никардипин, исрадипин, фелодипин, амлодипин*. Из них нисолдипин обладает наиболее избирательным действием на коронарные сосуды.

Основная область применения БКК — систематическая терапия ИБС, хотя нифедипин иногда применяется и для купирования приступов ИБС и гипертонических кризов. Сочетание БКК (группа верапамила и дилтиазема) с бета-адреноблокаторами требует индивидуального подхода из-за возрастающей опасности развития левожелудочковой недостаточности, блокады атриовентрикулярного узла, возникновения асистолии. В клинической практике из БКК допускается комбинирование с бета-адреноблокаторами препаратов группы дигидропиридина.

Побочные реакции на БКК немногочисленны: головные боли, тошнота, рвота, слабость. Наблюдаются обычно в начале терапии и исчезают при снижении доз. Иногда возникают отеки нижних конечностей в области лодыжек. Верапамил и дилтиазем противопоказаны при нарушениях атриовентрикулярной проводимости.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Фармакология этих средств была изложена выше (см. «Адреноблокаторы»). Как и при гипертонической болезни, *метопролол, атенолол, бисопролол* и другие препараты, в основном кардиоселективные бета-адреноблокаторы, составляют сегодня медикаментозную основу терапии большинства случаев ИБС. Смысл их применения при стенокардии прост: снятие избыточных симпатических влияний на сердце в стрессовых ситуациях и «замкнутости» эфферентного выхода эмоций на сердечно-сосудистую систему в результате первичного уменьшения работы сердца.

Блокада бета₁-адренорецепторов в синоатриальном узле приводит к понижению ЧСС, в кардиомиоцитах желудочков — к уменьшению ССС. В результа-

те снижается работа сердца, экономизируются обменные процессы, потребность миокарда в кислороде уменьшается, ишемические явления в сердечной мышце постепенно ослабевают.

Снижая ЧСС и (меньше) ССС, бета-адреноблокаторы оказывают на внутри-сердечную гемодинамику скорее негативное влияние. Их высокая эффективность при ИБС является хорошим примером действенности общего подхода к терапии этого заболевания: бета-адреноблокаторы вовсе не являются коронарорасширяющими средствами — в лучшем случае они не изменяют, а, как правило, несколько уменьшают коронарный кровоток. Однако в большей степени они снижают кислородный запрос миокарда, вследствие чего имеющийся конфликт между потребностью сердца и снабжением ликвидируется. В лечебном действии препаратов придают значение и торможению липолиза, активируемому катехоламинами, поскольку свободные жирные кислоты оказывают повреждающее влияние на митохондрии, клеточные и лизосомальные мембраны кардиомиоцитов. В целом адреноблокаторы наиболее эффективны при доминировании нервно-метаболического фактора в патогенезе ИБС. Длительный прием (многие месяцы, годы) бета-адреноблокаторов в индивидуально подобранных дозах в 2 раза и более снижает частоту внезапной смерти больных ИБС и людей, перенесших ИМ, облегчает состояние, повышает переносимость физических нагрузок, значительно сокращает частоту и тяжесть приступов стенокардии. Выбор оптимального препарата зависит от состояния миокарда, проводящей системы сердца, сопутствующих заболеваний, возраста больного. В общей форме тактика выбора выглядит так:

1. Кардиоселективные бета₁-адреноблокаторы (например, метопролол, атенолол и другие), при ИБС предпочтительнее адреноблокаторы со смешанным бета₁- и бета₂-действием, так как они меньше редуцируют коронарный кровоток и кровообращение в конечностях, менее склонны вызывать бронхоспазм при сопутствующей патологии органов дыхания.

2. Бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (например, пиндолол) в меньшей степени снижают сократимость миокарда и предпочтительны у больных с ослабленным сердцем и в постинфарктном периоде. Препараты этой группы можно комбинировать с рядом других антиангинальных средств, с сердечными гликозидами, ангиолитиками.

Свойства отдельных препаратов (кардиоселективность, «внутренняя симпатомиметическая активность») относительно и при увеличении дозировок в пределах высоких терапевтических нивелируются — наступает тотальный бета-адренорецепторный блок. Поэтому противопоказания к лечению любым бета-адреноблокатором остаются общими.

При назначении больным стенокардией некоторые бета-адреноблокаторы рекомендуются в меньших дозировках, нежели пациентам, страдающим гипертонической болезнью. Это относится к *пропранололу (анаприлину)*, *пиндололу*. *Метопролол* и *атенолол* используются в одинаковых дозах при том и другом страдании. С целью сохранения приемлемого качества жизни больного предпочтительны *бисопролол*, *бетаксолол*, *небиволол*, которые принимаются в сутки однократно.

Помимо стенокардии, нитраты, БКК и бета-адреноблокаторы широко применяются и при других сердечно-сосудистых заболеваниях. В силу различных фармакологических свойств спектр их использования совпадает далеко не всегда (табл. 69).

Таблица 69

Основные показания для назначения антиангинальных средств

Нитраты	ББК — производные дигидропиридина	ББК — производные фенилалкиламина и бензотиазепина	Бета-адреноблокаторы
ИБС (профилактика и купирование приступов стенокардии), острый ИМ, отек легких, ХСН (<i>нитроглицерин, изосорбида динитрат, молсидомин</i>)	ИБС (профилактика приступов стенокардии)*, гипертоническая болезнь, болезнь Рейно, ХСН (<i>нифедипин, амлодипин</i>)	ИБС (профилактика приступов стенокардии), гипертоническая болезнь, тахикардии (<i>верапамил, дилтиазем</i>)	ИБС (профилактика и комплексное лечение тяжелых приступов стенокардии), гипертоническая болезнь, тахикардии, ХСН (<i>пропранолол, метопролол и др.</i>)

* Нифедипин иногда применяется для купирования приступов стенокардии и гипертонических кризов. Для этого следует разжевать таблетку и держать ее во рту.

ДРУГИЕ АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Ивабрадин (кораксан, бравадин) входит в перечень антиангинальных средств, уменьшающих кислородный запрос миокарда. Действие препарата связано с селективным блокированием I_f -каналов¹ клеток синусового узла, что приводит к замедлению спонтанной диастолической деполяризации и снижению ЧСС; продолжительность диастолы при этом увеличивается, потребление кислорода миокардом понижается. На другие функции сердца и показатели гемодинамики не влияет. Применяется для лечения ИБС (предупреждения приступов стенокардии) в случае невозможности использования бета-адреноблокаторов (непереносимость, наличие противопоказаний), а также при ХСН (с синусовым ритмом и ЧСС больше 70 в 1 мин) в комбинации с другими препаратами. Назначается внутрь по 5–7,5 мг 2 раза в сутки. Может вызывать брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, желудочковую экстрасистолию, редко тошноту, нарушение зрения.

Никорандил (кординик) — производное никотинамида, по свойствам имеет некоторое сходство с нитратами. Активирует гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках сосудов, активирует калиевые каналы, расширяет периферические сосуды и снижает преднагрузку сердца, улучшает коронарный кровоток. Применяется для лечения ИБС в комбинации с другими антиангинальными средствами или самостоятельно при непереносимости бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Назначается внутрь в таблетках по 10–20 мг 3 раза в сутки. Может использоваться для купирования приступов стенокардии (под язык 20 мг), однако действие развивается не быстро (через 4–7 мин после сублингвального приема).

Побочные эффекты: тахикардия, понижение АД, головная боль, повышение активности ферментов печени.

Вспомогательными средствами при лечении ИБС являются препараты, улучшающие метаболические процессы в сердечной мышце и обладающие кардиопротекторным действием. Одним из таких препаратов является *триметазидин*

¹ Через I_f -каналы происходит ток ионов натрия в клетки синусового узла (водителя ритма), запускающий кальциевую спонтанную диастолическую деполяризацию, т. е. автоматизм синусового узла (генерацию импульсов). Таким образом, I_f -каналы регулируют частоту сердечных сокращений.

(предуктал МВ, тримектал МВ). Он улучшает энергетический обмен в клетках миокарда, подвергшихся ишемии, способствует экономному использованию АТФ, нормализует функцию мембранных ионных каналов. Препарат оказывает антигипоксическое действие, которое проявляется повышением устойчивости миокарда к ишемии. У больных ИБС триметазидин уменьшает частоту и продолжительность приступов, повышает переносимость физических нагрузок, позволяет уменьшить потребление нитратов. Применяется для комплексного лечения ИБС, профилактики приступов стенокардии. Назначается внутрь в таблетках по 20 мг 3 раза в сутки во время еды, таблетки с модифицированным высвобождением — по 35 мг 2 раза в сутки. Переносится хорошо, возможны аллергические реакции.

Из других препаратов заслуживает упоминания *валидол* (раствор ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты), который в таблетках, капсулах, каплях на кусочке сахара применяют сублингвально для устранения чувства дискомфорта в области сердца, несильных болевых ощущений. Полагают, что умеренное коронарорасширяющее действие препарата обусловлено ментолом, который с рецепторов полости рта оказывает рефлекторное влияние на сердце. Ментол входит в ряд комбинированных препаратов (*корвалол* и *валокордин*, *валокормид*, *капли Зеленина* и др.), используемых для лечения неврозов с кардиальным компонентом. Все они, как и валидол, обладают также слабым седативным действием. Применение валидола при типичных приступах стенокардии малооправданно и может вести к потере времени, вследствие чего ишемия миокарда усугубляется и труднее купируется нитратами.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Инфаркт миокарда (ИМ, или острый коронарный синдром) — острое заболевание, обусловленное возникновением одного или нескольких очагов ишемического некроза сердечной мышцы в результате абсолютной (тромбоз коронарной артерии) или относительной (спазм сосуда, высокая потребность миокарда в кислороде на фоне резко суженных возможностей редуцированного кровотока) недостаточности коронарного кровообращения. В подавляющем большинстве случаев основной причиной инфаркта является атеросклероз коронарных сосудов (отмечается более чем у 90 % умерших от инфаркта). Чаще развивается у лиц с ИБС в анамнезе, но может быть и внезапным на фоне кажущегося здоровья, в том числе у молодых людей, как правило, на фоне сильного психоэмоционального напряжения. Некроз мышцы развивается в течение нескольких часов, размеры и локализация его зависят от калибра тромбированной артерии, он имеет тенденцию к разрастанию за счет вовлечения в тромбоз все новых разветвлений артерии и сокращения возможностей коллатерального кровоснабжения. ИМ всегда сопровождается сильнейшими болями, чувством страха смерти, возбуждением, резкой активацией симпатoadреналовой системы, спазмом коронарных и периферических артерий. Все это создает дополнительную нагрузку на пораженный орган и еще более увеличивает конфликт между кислородным запросом и резко суженными возможностями его обеспечения. Развиваются аритмии (более чем у 90 % больных) и острая сердечная недостаточность, которые могут привести к фибрилляции желудочков и кардиогенному шоку.

Задачами неотложной фармакотерапии ИМ (они должны решаться в предельно сжатые сроки) являются:

1) полное подавление болевого синдрома, страха, чувства приближающейся смерти, возбуждения — внутривенно вводят опиоидный анальгетик (предпочте-

ние отдается морфину), анксиолитик (диазепам) или антипсихотическое средство дроперидол (если нет падения АД); если боли не купированы — повторная в/в инъекция анальгетика через 20–30 мин; при необходимости — динитрогена оксид (закись азота) с кислородом во время эвакуации; попытки ослабить боль введением метамизола натрия (анальгина) с дифенгидрамином (димедролом) заведомо безуспешны и ведут лишь к потере крайне дефицитного времени; для снятия страха и возбуждения дополнительно вводят диазепам в/м перед транспортировкой;

2) уменьшение нагрузки на сердце, особенно если ИМ возник на фоне ГБ или спровоцировал (активация симпатoadреналовой системы) подъем АД, — нитроглицерин под язык 2–4 раза с интервалами 20–30 мин; эта же мера — в порядке самопомощи до приезда бригады скорой помощи, принимать в полусидячем положении (первый признак ИМ — боли не снимаются нитроглицерином, повторный прием его с 20–30-минутными интервалами все равно необходим, но не более 3–4 раз); после первого приема нитроглицерина можно перейти на нифедипин, таблетка разжевывается и рассасывается во рту;

3) устранение или смягчение нарушений сердечного ритма, особенно желудочковых (предупредить по возможности их переход в злокачественные формы), — решение этой задачи зависит от квалификации, опыта и «вооруженности» лекарствами бригады скорой помощи; могут использоваться лидокаин внутривенно, а на период транспортировки — внутримышечно (наиболее доступен, эффективен при желудочковых аритмиях и при верном дозировании достаточно безопасен), либо бета-адреноблокатор, либо БКК, либо амиодарон (см. «Противоаритмические средства»).

Такова схема (но не более того!) срочных мероприятий при оказании неотложной помощи больному ИМ на дому. Она заведомо не полная, но именно от ее проведения (с учетом индивидуальных особенностей больного) во многом зависит и тяжесть (даже величина!) ИМ и судьба пациента.

В настоящее время в специализированных кардиологических клиниках после всестороннего обследования больного ИМ, проведения коронарной ангиографии и выявления высокого риска неблагоприятного исхода определяют показания для хирургического лечения и его способ (ангиопластика, стентирование коронарных артерий, коронарное шунтирование). Именно своевременное хирургическое вмешательство в сочетании с фармакотерапией предупреждает возможные осложнения и ускоряет реабилитацию больного.

В больничных условиях в любом случае возможности интенсивной терапии ИМ значительно расширяются. В кардиологических отделениях имеются свои не раз апробированные схемы ведения таких больных, согласованные с реальными медикаментозными и иными возможностями. С методической же точки зрения в учебнике на примере существующих подходов к лечению больных ИМ (как бы введение в клиническую фармакологию) целесообразно показать *фармакологическую логику привлечения лекарственных средств из самых разных классов* к решению одной очень сложной и опасной для жизни проблемы.

1. Облегчение условий работы поврежденного сердца — одно из широко применяемых в мировой медицине мероприятий, к которому чем раньше прибегают, тем оно эффективнее — длительная внутривенная инфузия раствора нитроглицерина или изосорбида динитрата. Проводят под мониторным контролем АД, ЧСС, ЭКГ, количества отделяемой мочи. Специальные ампулированные препараты разводят 5 % раствором декстрозы или солевым раствором и капельно вливаются в вену со

строго постоянной скоростью. Для раствора нитроглицерина оптимальная начальная скорость инфузии не должна превышать 5 мкг/кг; в зависимости от реакции больного ее увеличивают на 5–10 мкг/кг каждые 5–10 мин, пока среднее (!) АД не понизится на 10 % от исходного у нормотензивных пациентов (но не ниже 80 мм рт. ст.) и на 30 % у больных ГБ (но не ниже 140 мм рт. ст.). В зависимости от гемодинамических показателей и клинической картины инфузию под непрерывным мониторным контролем продолжают от нескольких часов до 3 сут. У значительной части больных через 24–48 ч возникает толерантность к нитратам, при длительной инфузии возможны симптомы опьянения (ампульный раствор на спирту). Согласно статистике, при раннем применении (в пределах 4 ч от появления симптомов ИМ) инфузия раствора нитроглицерина быстро устраняет боль, прерывает прогрессирование инфаркта, уменьшает его размеры и снижает частоту возникновения кардиогенного шока (на 67 %) и летальность (на 47 %). Метод противопоказан при шоке, коллапсе, артериальной гипотонии (АД ниже 100/60 мм рт. ст.), геморрагическом инсульте, повышенном внутричерепном давлении.

Побочные явления: тошнота, головокружение, головная боль, тахикардия, гипотензия. При тошноте и рвоте показано введение противорвотных препаратов типа метоклопромида (см. «Противорвотные средства»).

2. С целью уменьшения активности работы сердца и при тахикардии показано также применение бета₁-адреноблокаторов. Предпочтение отдают препаратам длительного действия — метопрололу (15 мг в/в, затем по 200 мг внутрь) или атенололу (5–10 мг в/в, затем по 100 мг внутрь). Показано, что они способствуют перераспределению крови обычно в ишемизированные при ИМ субэндокардиальные слои миокарда, снижают процент желудочковых аритмий и возможность углубления ишемии, увеличения зоны некроза, уменьшают число случаев разрыва сердца и вероятность фибрилляции желудочков. При в/в введении бета₁-адреноблокаторов ослабевают или исчезают боли, уменьшается потребность в применении опиоидных анальгетиков. В итоге облегчается течение ИМ и снижается летальность, вероятность рецидива ИМ, а при продолжении приема после выхода из острого периода улучшаются прогнозы реабилитации.

Назначение бета-адреноблокаторов при ИМ *противопоказано* при наличии атриовентрикулярной блокады, при сердечной недостаточности, систолическом АД ниже 100 мм рт. ст., при брадикардии (пульс меньше 55), так как при слабости импульсообразования в синусовом узле они могут вызвать остановку сердца. Противопоказаны препараты и при бронхиальной астме в анамнезе.

3. Третье направление терапии предусматривает борьбу с непосредственной причиной ИМ — тромбозом коронарных артерий. Для этого используются тромболитические средства, антикоагулянты и антиагреганты (см. «Средства, влияющие на свертываемость крови»). Наиболее радикальный эффект дает применение тромболитиков, растворяющих свежесформированные тромбы и восстанавливающих кровотоки в сосуде (реканализация артерии), — стрептокиназы, урокиназы, алтеплазы и др. Они подвываются к пораженному сосуду через катетер и эффективны лишь в сроки 4–6 ч от начала проявления ИМ, но не позднее. По данным специализированных клиник, тромболитики снижают смертность от ИМ на 25 %, а в сочетании с антиагрегантом (ацетилсалициловая кислота) — на 45 % (один антиагрегант в этом плане почти не уступает тромболитику). Как альтернатива тромболизису могут применяться антикоагулянты (гепарин и др.); они более доступны для рядовых кардиологических клиник, более просты в применении, но скорее предотвращают дальнейшее прогрессирование тромбоза, чем воздейству-

ют на уже случившийся. По разным причинам тромболитическая терапия проводится лишь у 15 % больных ИМ.

4. Устранение нарушений сердечного ритма — одна из срочных задач при ИМ. Как указывалось выше, аритмии разной локализации и выраженности наблюдаются при ИМ у 9 больных из 10. Особенно типичны и опасны аритмии желудочкового происхождения: частые и политопные (из разных участков проводящей системы желудочков) экстрасистолы, постоянная и пароксизмальная тахикардия желудочков, а также узловая тахикардия и нарушения предсердного типа, если они ведут к выраженным расстройствам гемодинамики. Все это — жизненные показания к применению противоаритмических средств. Лечение осложняется блоками проведения разной локализации и степени, которые всегда сопровождают ИМ; они играют ведущую роль в патогенезе экстрасистол и не должны усугубляться противоаритмическим препаратом.

5. Поддержание сократительной функции сердца при ее падении, кардиогенном шоке представляет особо трудную задачу. К почти традиционному применению сердечных гликозидов (строфантин, дигоксин) сейчас относится отрицательно: улучшение сократительной деятельности миокарда невелико или вообще сомнительно, а отрицательное влияние на проведение импульсов, усугубление гипокалиемии и повышение возбудимости сердца утяжеляет или провоцирует наиболее опасные нарушения ритма. При остром падении УО и МОК, кардиогенном шоке предпочтение отдают осторожному применению кардиостимулирующих препаратов (допамин, добутамин). Вводят их капельно в вену с надежно контролируемой скоростью: допамин — 1–3 мкг/кг/мин (при необходимости темп вливания постепенно увеличивают до 5 мкг/кг/мин), а добутамин в границах 5–20 мкг/кг/мин. Допамин рассматривается как средство выбора при систолическом АД ниже 80 мм рт. ст. (темп его вливания в критических случаях можно увеличить в расчете на периферическое сосудосуживающее действие через альфа-адренорецепторы до 10–20 мкг/кг/мин), а добутамин — при систолическом АД не ниже 85–90 мм рт. ст. При угрозе отека легких проводят совместную инфузию растворов нитроглицерина и допамина. Для питания сердца используют нагрузку декстрозой (глюкозой) с инсулином. Ингаляция кислорода на всем протяжении терапии острого ИМ считается обязательной.

Такова в общих чертах стратегия проведения интенсивной терапии больных ИМ в наиболее опасном остром периоде. Приведенные здесь сведения взяты из весьма надежных источников, но, как всегда, мнения клиницистов могут расходиться, и очень сильно. Поэтому все описанное выше нужно рассматривать лишь как пример фармакологической логики, показывающий, насколько разные средства могут быть рекомендованы и действительно привлекаются разными клиницистами для лечения такой сложной патологии, как ИМ в остром периоде. Вопросы последующего реабилитационного лечения, профилактики рецидивов ИМ (а это в первую очередь — систематическая терапия ИБС и атеросклероза) являются предметом изучения в курсе клинической фармакологии.

Средства коррекции нарушений мозгового кровообращения (цереброваскулярные средства)

Наиболее частые и тяжелые повреждения ткани мозга и сопутствующие нарушения его функций связаны с расстройствами мозгового кровообращения (МК). Они носят острый характер инсульта (инфаркта мозга разной локализации и раз-

мера), преходящих (транзиторных) нарушений или хронической недостаточности, в основном на почве атеросклероза мозговых артерий — дисциркуляторной энцефалопатии. Инсульт чаще всего (до 90 % случаев) имеет причиной острую ишемию в результате тромбоза артерии мозга или эмболии, обычным фоном является атеросклероз. Более редкие геморрагические инсульты чаще возникают при высоком АД, разрыве аневризм мозговых сосудов, при тяжелых черепно-мозговых травмах. Этот тип острых нарушений МК тяжелее и требует своих методов лечения в острой фазе (здесь они не рассматриваются), но их последствия лечатся так же, как и последствия ишемических инсультов.

Все способы фармакотерапии острых ишемических инсультов, преходящих и хронических расстройств МК, направленные на сохранение и восстановление жизнеспособных структур и функций мозга, на реабилитацию, имеют подчиненное значение и неэффективны без применения препаратов, улучшающих МК (цереброваскулярных средств). Комплексное лечение инсульта в остром и восстановительном периоде относится к области неврологии.

Цереброваскулярные средства — это сосудорасширяющие препараты разных групп, улучшающие мозговое кровообращение и отвечающие довольно жестким требованиям:

1) преимущественное действие на сосуды ишемизированной зоны, так как в противном случае развивается «феномен обкрадывания» — перераспределение и так редуцированного кровотока в сосуды здоровых областей мозга с ухудшением питания страдающей зоны;

2) тонизирующее, а не расслабляющее действие на мозговые вены, что при острой и подострой патологии должно уменьшить обычное депонирование в них крови с нарушением оттока и усилением отечных явлений;

3) отсутствие изменений системной гемодинамики — снижение МОК и АД уменьшает подпор крови на входе в церебральные артерии и может ухудшить МК, но средства с гипотензивным (не избыточным) действием могут использоваться при нарушениях МК у больных гипертонической болезнью;

4) сопутствующее торможение агрегации тромбоцитов и улучшение реологических свойств крови весьма желательны.

Далеко не все сосудорасширяющие средства отвечают этим требованиям, и в практике определились препараты, которые рассматриваются как наиболее удачные (идеальных в этой области нет) при лечении острых и хронических расстройств МК (табл. 70). В острой фазе ишемического инсульта наиболее эффективными считают *винпоцетин* (*кавинтон*), *нимодипин* (*нимотоп*) и *пентоксифиллин* (*трентал*), действия которых дополняют друг друга, причем последний препарат не только расширяет сосуды (заметно слабее, чем нимодипин), но и повышает эластичность мембран эритроцитов, способствуя их прохождению через капилляры, улучшает энергопродукцию в клетках мозга. Применяют их по принципу «чем раньше, тем лучше»; если эвакуация больного невозможна, специализированная бригада может осуществлять вливание на месте. Для этого (как и для ряда других мер) должен быть исключен геморрагический характер инсульта. К числу мер интенсивной терапии относят также введение низкомолекулярных фракций гепарина, антиагрегантов, реополиглюкина.

Все эти средства *противопоказаны* при черепно-мозговых травмах, подозрении на субарахноидальное кровоотечение, при отеке мозга.

Таблица 70

Действие сосудорасширяющих средств на МК в условиях ишемии и другие критерии их эффективности

Фармакологическая группа, препарат	Изменения МК			Изменения свойств крови		Повышение энергетического потенциала мозга	Системная гемодинамика		Область применения в неврологии		
	Увеличение МК		Повышение тонуса вен	Торможение агрегации	Улучшение реологических свойств		Снижение АД	Снижение МОК	Острые расстройства МК	Систематическое лечение	
	в ишемизированной зоне	в здоровых областях									
Блокаторы кальцевых каналов:											
Нимодипин (нимотоп) Циннаризин (стугерон)	+++	+	Нет	-	+	0	++	+	0	+++	++
	+	+	Есть	-	+	0	+	0 (+)	0	-	++
Ницерголин (сермион)	++	+	Нет	+	+	0	+	+	0	+	+
	Альфа-адреноблокаторы:										
Миотропные спазмолитики:											
Винпоцетин (кавинтон) Пентоксифиллин (трентал) Ксантинола никотинат (компламин) Эуфиллин Папаверин, но-шпа	++	+	Нет	0 (+)	+	0	++	0	0	++	+++
	++	+	Нет	++	++	++	++	0 (+)	0	+++	+++
	+	+	Может быть	+	+	+	++	0	0	+	++
	0 (+)	++	Есть	-	+	0	-	+	0	+	+
	+	++	Есть	-	0 (+)	0	0	0 (+)	0	-	+

Примечание. В таблице приведены примерные соотношения отдельных сторон действия для каждого препарата, но не их сравнительная характеристика. *Обозначения:* количество знаков «+» — степень того или иного действия; «-» — противоположный эффект; «0» — отсутствие заметного действия; те же обозначения в скобках — данный эффект возможен.

Внутривенное введение сосудорасширяющих веществ проводят по соответствующим схемам в течение 3—5—7 дней, при первой же возможности переходят на пероральную терапию, которую продолжают в течение нескольких месяцев. Наряду с сосудорасширяющими средствами в остром периоде нарушений МК с успехом применяют также антигипоксические препараты (*фосфокреатин, цитохром С, триметазидин*).

При острых транзиторных нарушениях МК со значительной ролью в патогенезе сосудистого спазма своевременное применение вазодилататоров может предупредить развитие процесса по инфарктному типу и значительно уменьшить время и тяжесть атаки.

Лечение дисциркуляторных энцефалопатий вообще проводится, как правило, пероральным способом курсами по 2—3 мес. и более, с повторением курсов несколько раз в год. Спектр препаратов здесь шире, применяют их с учетом дополнительных данных (например, при наличии вестибулярных нарушений предпочтительнее циннаризин, при гипертонической болезни — нимодипин, ницерголин и т. д.).

Таков фон, на котором чаще всего приходится затем прибегать к назначению лекарств, улучшающих течение восстановительных процессов. Обязательным компонентом лечения нарушений МК как в остром, так и в восстановительном периоде являются препараты нейрометаболического действия (ноотропы) и антигипоксанты: пирацетам, глицин, препараты гинкго билоба (билобил, танакан), мексидол и др. Для предупреждения нарушений, связанных с тромбозом сосудов мозга, а также для профилактики ишемического инсульта назначают антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и др.).

Кардиотонические средства

Кардиотонические средства (средства с положительным инотропным действием) — вещества, обладающие способностью усиливать сократительную функцию миокарда за счет прямого влияния на физиологические механизмы процесса сокращения, используются для легчения сердечной недостаточности.

Сократительная функция кардиомиоцитов рабочего миокарда является важнейшей для обеспечения оптимального объема и скорости выброса крови левым желудочком в систолу (ударного объема), насосной функции в диастолу, для поддержания гемодинамики на уровне, необходимом для доставки достаточного количества крови всем органам и тканям. При снижении сократимости миокарда развивается клиническая картина сердечной недостаточности (хронической и острой).

В основе развития всех патофизиологических проявлений сердечной недостаточности (гипоксия тканей, одышка, отеки, снижение переносимости физической нагрузки и т. д.) лежит ослабление кальцийзависимой сократительной функции миокарда и уменьшение сердечного выброса. В больном сердце нарушен процесс сопряжения возбуждения/сокращения. Вхождение ионов Ca^{2+} из внеклеточной среды внутрь волокна в фазу возбуждения мембраны идет в замедленном темпе, требуется больше времени, чтобы «затравочная» концентрация Ca^{2+} внутри волокна достигла необходимой величины. Соответственно медленнее освобождаются из саркоплазматического ретикулума депонированные там ионы Ca^{2+} , их пиковая концентрация в миофибриллах нарастает постепенно и не достигает своевременно необходимого уровня, инициирующего энергичное и согласован-

ное сокращение мышц. Сокращение становится вялым, неполным, растянутым во времени.

Для улучшения сократимости кардиомиоцитов при сердечной недостаточности используются кардиотонические средства, обладающие прямым положительным инотропным действием (греч. *inos* — волокно, мышца). Выделяют две группы кардиотонических средств:

- 1) сердечные гликозиды;
- 2) негликозидные кардиотонические средства.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Это вещества растительного происхождения. Сердечные гликозиды, используемые в практике, и сегодня выделяют из растительного сырья. Известно более 15 растений, которые содержат сердечные гликозиды и применяются или применялись в прошлом в клиниках. Однако гораздо важнее в настоящее время хорошо владеть немногими основными, к тому же лучше изученными препаратами. К их числу относятся:

— *дигоксин, ланатозид Ц (целанид)* — гликозиды листьев наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*);

— *строфантин (строфантин К), убаин (строфантин Г)* — гликозиды семян строфанта (*Strophantus Kombe* и *Strophantus gratus*).

Ранее использовались также препараты сердечных гликозидов из других видов наперстянки (дигитоксин), листьев ландыша майского (коргликон, конваллотоксин), горицвета весеннего (адонизид), морского лука и др.

Препараты растений, содержащих сердечные гликозиды, издавна применялись в народной медицине. Введение их в клиническую практику связывают с именем английского врача, ботаника и физиолога У. Уизеринга (1785). В химическом отношении сердечные гликозиды являются эфирами стероидных *агликонов* с одним остатком специфического растительного сахара (дигитоксоза, цимароза и др.) — *гликоном*. Агликон определяет взаимодействие гликозида с его рецептором в мембранах миофибрилл сердца и специфический эффект. Гликон также необходим: он способствует всасыванию гликозида, проникновению через биологические барьеры и, возможно, в толщу мембраны миокардиальных волокон.

Содержание сердечных гликозидов в растительном сырье колеблется в широких пределах в зависимости от условий произрастания и сбора, сушки и т. п. Кроме того, препараты гликозидов постепенно теряют свою активность, особенно при неправильном и длительном хранении. Поэтому периодически производится определение активности лекарственных растений и препаратов, содержащих сердечные гликозиды. Биологическая стандартизация препаратов осуществляется в соответствии с ГФ X на лягушках или кошках (редко). Сущность метода состоит в определении наименьшей дозы препарата, вызывающей остановку сердца. Активность испытуемого препарата сравнивается со стандартом и выражается соответственно в лягушачьих или кошачьих единицах действия (сокращенно ЛЕД или КЕД). Например, 1 г дигитоксина содержит 8000—10 000 ЛЕД (или 1911—2271 КЕД), ланатозид Ц — 14 000—16 000 ЛЕД (или 3200—3800 КЕД), 1 г строфантина — 43 000—58 000 ЛЕД (или 5800—7100 КЕД).

Гликозиды оказывают на сердце:

1) *положительное инотропное («систолическое») действие* — усиление и укорочение систолы, увеличение ударного и минутного объемов, уменьшение количества остаточной крови в полостях сердца;

2) *положительное тонотропное действие* — повышение тонуса миокарда, уменьшение размеров дилатированного (расширенного) сердца, также создают «систолический» эффект, обеспечивают более полное изгнание крови из желудочков;

3) *отрицательное хронотропное («диастолическое») действие* — урежение ЧСС, удлинение диастолы, что увеличивает интервалы отдыха и эффективного питания больного сердца;

4) *отрицательное дромотропное действие* — замедление проводимости в неспецифической (проводящей) ткани сердца, в основном в атриовентрикулярном узле;

5) *положительное батмотропное действие* — повышение возбудимости волокон Пуркинье в ответ на нервные и гуморальные влияния, способствующее возникновению желудочковых аритмий, — рассматривается как побочный и опасный эффект.

Первые три вида активности лежат в основе терапевтического действия сердечных гликозидов при сердечной недостаточности, причем положительный инотропный эффект является определяющим.

Механизм действия сердечных гликозидов описывает так называемая унитарная гипотеза. Сердечные гликозиды связываются со своим рецептором в мембране мышечного волокна. Таким рецептором является Na^+/K^+ -АТФаза мембраны, осуществляющая выведение ионов Na^+ из клетки и возвращение ионов K^+ (соотношение 3 : 2) в фазу реполяризации и расслабления миофибрилл. В результате связывания с гликозидом (взаимодействует с сульфгидрильными группами фермента) АТФаза частично ингибируется, в цитозоле создается некоторый избыток ионов Na^+ против обычного, содержание ионов K^+ снижается. На таком фоне уменьшается выведение поступивших в клетку ионов Ca^{2+} посредством обменного механизма $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ в период расслабления кардиомиоцитов. В следующую фазу возбуждения ионы Ca^{2+} быстрее достигают нужных концентраций в зоне сократимого белка. Скорость, согласованность и сила сокращения волокон миокарда возрастают, приближаясь к нормальным величинам (*положительный инотропный эффект*), более продуктивно используется энергия АТФ. Нормализация содержания ионов Ca^{2+} в фазе диастолы способствует поддержанию тонуса сердечной мышцы (*положительный тонотропный эффект*), сниженного при сердечной недостаточности.

Первичное положительное действие сердечных гликозидов на сократительную функцию миокарда реализуется в виде увеличения скорости развития напряжения миокарда, величины и скорости нарастания ССС, возрастания ударного объема (УО). Укорачиваются все фазы систолы, уменьшается количество остаточной крови в полостях желудочков, ее давление, уменьшается дилатация сердца, увеличивается диастола (рис. 19).

Существенному удлинению диастолы и урежению ритма сердечных сокращений (*отрицательный хронотропный эффект*) способствует рефлекторная активация парасимпатических (вагусных) влияний на синусовый узел (водитель ритма). В основе

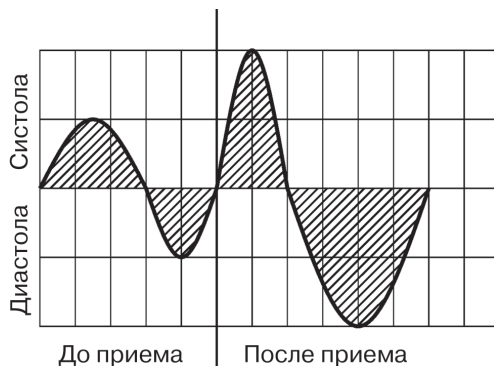


Рис. 19. Изменения систолы и диастолы под влиянием сердечных гликозидов

этого действия лежит прежде всего положительный инотропный эффект сердечных гликозидов. Во время усиленного систолического сокращения толчком крови активируются барорецепторы дуги аорты и каротидного клубочка, а также пресорепторы миокарда, реагирующие на сильное сокращение желудочков. Раздражение этих рецепторов по афферентным проводникам приводит к активации ядер вагуса и усилению тормозной вагусной импульсации, приводящей к снижению возбудимости и автоматизма синусового узла и урежению ЧСС. Кроме того, гликозиды наперстянки хорошо проникают в ЦНС и могут непосредственно в небольшой степени активировать центры вагуса; отрицательный хронотропный эффект у них выражен сильнее, чем у гликозидов строфанта. Немаловажно также и то, что по мере ослабления сердечной недостаточности и нормализации гемодинамики постепенно устраняется избыточная симпатическая импульсация на сердце, приводящая к тахикардии, возникающей у больных рефлекторно, как один из компенсаторных механизмов, поддерживающих МОК.

Таким образом, под влиянием сердечных гликозидов диастола становится более длительной, что создает благоприятные условия для отдыха и питания миокарда (это происходит только во время диастолы). Улучшение кровотока в органах приводит к устранению гипоксии тканей, уменьшению одышки, снижению до близкой к норме массы циркулирующей крови, застойных явлений, увеличению диуреза, нормализации веса больных — вся цепь патологических расстройств гемодинамики, характерных для сердечной недостаточности, и связанных с ними нарушений в работе органов последовательно «раскручивается» в обратную сторону.

В начале терапии гликозидами замедление проводимости в атриовентрикулярном узле (*отрицательный дромотропный эффект*) в основном обусловлено повышением тонуса вагуса. Оно более выражено при применении препаратов наперстянки (дигоксин, ланатозид Ц). По мере продолжения терапии преобладающей причиной замедления проводимости становятся местные изменения электролитного баланса, вызванные гликозидами (такое замедление проводимости уже не снимается атропином). Отрицательное дромотропное действие сердечных гликозидов используется для лечения предсердных тахикардий и тахиаритмий (мерцательной аритмии) с целью воспрепятствовать переходу этих расстройств на желудочки.

Фармакокинетика сердечных гликозидов. Особенности фармакокинетики этих средств исключительно важны и определяют тактику применения препаратов (табл. 71).

Таблица 71

**Основные показатели фармакокинетики
наиболее употребляемых сердечных гликозидов**

Показатель	Дигоксин, ланатозид Ц	Строфантин
Растворимость в жирах	Средняя	Плохая
Растворимость в воде	Средняя	Хорошая
Полнота всасывания из ЖКТ, биодоступность (% дозы)	60—85	3—5
Связывание белками плазмы (% общего содержания в крови)	20—40	Менее 5
Кишечно-печеночная циркуляция (% дозы)	5—14	—
Выделение кишечником (% дозы)	20—40	70—90
Выделение почками в неизмененном виде (% дозы)	60—80	10—30
Период полувыведения ($T_{1/2}$) после введения насыщающей дозы (ч)	32—48	21—23

Клинико-фармакологическая классификация сердечных гликозидов основывается на их фармакокинетике:

1) препараты с быстрым, относительно коротким действием и малой склонностью к кумуляции — строфантин, убаин;

2) гликозиды со средней скоростью наступления эффекта, средней продолжительностью действия и умеренно выраженной склонностью к кумуляции — дигоксин, ланатозид Ц.

В настоящее время гликозиды с медленным развитием эффекта, длительным действием и высокой способностью к кумуляции (дигитоксин) не применяются.

Гликозиды наперстянки средней продолжительности действия предпочитают использовать при лечении хронической сердечной недостаточности, гликозид строфанта — при лечении ОСН.

Лечение сердечными гликозидами начинают в больничных условиях. Врач-кардиолог подбирает наиболее подходящий препарат для начала терапии и поддержания достигнутого эффекта в дальнейшем, определяет индивидуальные дозы препарата и режим приема. Принимается во внимание состояние больного, причины и степень сердечной недостаточности или иной патологии, необходимость комбинирования с другими средствами (мочегонными и пр.). Ориентиром для выбора препарата и определения режима приема являются, в частности, временные характеристики действия гликозидов (табл. 72).

Таблица 72

Начало, пик и продолжительность положительного инотропного действия сердечных гликозидов при пероральном и внутривенном введении

Препарат	Пути введения					
	Внутривенно			Внутрь		
	Начало действия	Пик действия	Продолжительность циркуляции	Начало действия	Пик действия	Продолжительность циркуляции
Строфантин	5—10 мин	30—90 мин	3 дня	—	—	—
Дигоксин	15—30 мин	1,5—6 ч	7 дней	1—2 ч	4—6 ч	7 дней
Ланатозид Ц (изоланид)*	—	—	—	1,5—2 ч	2—4 ч	5 дней

* В процессе метаболизма ланатозид Ц образуется дигоксин.

Поддерживающую терапию проводят в дальнейшем амбулаторно, как правило, длительно, иногда годами. Эпизодический контроль за результатами амбулаторного лечения и коррекция его при появлении первых признаков передозировки обязательны. Важно установить и поддерживать достаточный и безопасный режим лечения. Переход с одного препарата на другой нежелателен. Обострение сердечной недостаточности на почве инфекций, избыточных физических нагрузок, стрессов и т. п. требует госпитализации и определения новой схемы терапии.

Показания к применению сердечных гликозидов:

1) хроническая сердечная недостаточность (при клапанных пороках сердца, атеросклеротическом кардиосклерозе и т. д.);

2) наджелудочковые тахикардии (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия);

3) некоторые формы ОСН, декомпенсация ХСН на фоне мерцательной аритмии.

Выбор препарата и пути его введения определяются остротой клинической ситуации, а также скоростью развития максимального эффекта и продолжительностью действия.

Поскольку кардиотонический эффект сердечных гликозидов развивается не быстро, остановить стремительно развивающуюся ОСН они не способны. В таких случаях на первом этапе лечения нередко прибегают к негликозидным кардиотоникам (*левосимендан*) или кардиостимулирующим препаратам (*допамин*, *добутамин* — см. «*Адреномиметики*»), максимальное положительное инотропное действие которых развивается значительно быстрее (на кончике иглы!). Альтернативой сердечным гликозидам при ОСН могут быть также препараты, не обладающие инотропным действием, но облегчающие работу ослабленного сердца, разгружая его за счет уменьшения преднагрузки, постнагрузки и ОЦК, — это диуретики (*фуросемид*), иАПФ (*каптоприл*, *эналаприл*), нитропруссид натрия (см. «*Антигипертензивные средства*»). Поскольку клинические варианты патогенеза и течения ОСН многочисленны, не может быть стандартного подхода к терапии, требуется индивидуализация выбора препаратов, их комбинирования и последовательности применения.

Осложнения и побочные эффекты при лечении сердечными гликозидами возникают часто, поскольку эффективные дозы препаратов близко подходят к токсическим.

Наиболее частыми (у 90–95 % больных с интоксикацией гликозидами) и тревожными являются различные нарушения сердечного ритма (аритмии). Они могут быть обусловлены:

- передозировкой препарата, особенно в ходе длительной терапии (кумуляция);
- высокой индивидуальной чувствительностью больного;
- дефицитом калия.

Наиболее типичны желудочковые аритмии: экстрасистолы, пароксизмальная желудочковая тахикардия и в особо тяжелых случаях передозировки — фибрилляция желудочков. Их возникновение связано с повышением возбудимости миокарда (*положительный батмотропный эффект*) вследствие снижения содержания в миофибриллах ионов калия, а также с абсолютным или относительным избытком ионов кальция — эти электролитные сдвиги способствуют появлению в желудочках эктопических очагов возбуждения, самостоятельно генерирующих импульсы, вызывающие несогласованные сокращения миокарда. Вторым проявлением передозировки могут быть нарушения проводимости (частичный или полный предсердно-желудочковый блок), связанные с *отрицательным дромотропным действием гликозидов*.

К числу менее опасных осложнений следует отнести диспепсические явления (тошнота, рвота, потеря аппетита, боли в эпигастральной области), возникающие в 40–50 % случаев передозировки независимо от пути введения препарата, но чаще при пероральном назначении. У некоторых больных появляются жалобы на нарушения зрения (в том числе цветового), утомляемость, мышечную слабость. Могут возникать и психические нарушения (возбуждение, галлюцинации), головная боль, аллергические реакции.

У 66 % больных с «дигиталисной» интоксикацией нарушения ритма являются единственным ее проявлением. Как уже указывалось, токсические дозы

гликозидов снижают содержание калия в сердечной мышце и меняют соотношение ионов в пользу Ca^{2+} и Na^+ . Для снятия гликозидной интоксикации нужно либо восстановить содержание в миокарде ионов K^+ , либо связать избыток ионов Ca^{2+} .

Один из наиболее действенных и специфических способов терапии «дигиталисных» аритмий — применение препаратов калия. Ионы калия вытесняют гликозиды из их связи с рецепторами и восполняют дефицит его внутри волокон. Самым простым является назначение *калия хлорида* внутрь по 6–8 г в первые сутки в виде 5 % раствора. При наличии опасных нарушений ритма сразу назначают 4 г калия хлорида, затем по 2 г каждые 4 ч до ликвидации аритмии. Более надежно (в опытных руках!) внутривенное капельное введение 1,0–1,5 г калия хлорида в 500 мл 5 % раствора декстрозы под контролем ЭКГ (быстрая инъекция может вызвать остановку сердца). Пероральный путь введения калия хлорида, несмотря на относительно медленное развитие эффекта и частые побочные реакции (тошнота, рвота, понос, изъязвление слизистой кишечника, кишечные кровотечения), остается наиболее безопасным. С той же целью можно использовать внутривенно комбинированный препарат *калия и магния аспарагинат* (*панангин*, *аспаркам*) по 10–20 мл капельно после разведения в 250–500 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы. Внутривенное применение препаратов калия осуществляется при обязательном ЭКГ-контроле для своевременного предупреждения калиевой интоксикации.

Обычно, начиная лечение гликозидами, для покрытия дефицита калия и профилактики токсического действия последних на сердце больному назначают специальную диету (сухофрукты, печеный картофель и пр.) и препараты калия внутрь — раствор калия хлорида или *панангин* (*аспаркам*).

Абсолютным противопоказанием к применению препаратов калия является почечная недостаточность. В этих случаях показано применение веществ, образующих хелатные (комплексные малодиссоциирующие) соединения с ионами кальция. Такими свойствами обладает динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты — *трилон Б*, который в дозе 3–4 г капельно вводят в вену в объеме 150–200 мл. При нарушениях ритма и блокадах он оказывает обычно быстрый, но непродолжительный эффект. Для восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы применяют препарат, содержащий сульфгидрильные группы, — димеркаптопропансульфонат натрия (*унитиол*).

Для борьбы с «дигиталисными» нарушениями ритма могут применяться также специальные противоаритмические средства, в частности *лидокаин*. В отдельных случаях ослабить синусовую брадикардию и предупредить атриовентрикулярную блокаду можно с помощью *атропина*.

При интоксикации очень высокими дозами препаратов наперстянки с успехом используют антитела к гликозидам, являющиеся антигенсвязывающими иммуноглобулинами, — это особенно важно именно при передозировке дигоксина в связи с кумуляцией и медленным выведением.

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты негликозидной структуры, применяющиеся сейчас в качестве кардиотонических средств, существенно отличаются по свойствам от сердечных гликозидов. К ним относятся:

— обладающие β_1 -адреномиметической активностью — *добутамин*, *допамин*;

— повышающие чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к ионам кальция («сенситизаторы кальция») — *левосимендан* (*симдакс*) и др.

Селективный бета₁-адреномиметик *добутамин* и альфа-, бета-адреномиметик *допамин* (в определенном диапазоне доз), активируя бета₁-адренорецепторы кардиомиоцитов, увеличивают уровень цАМФ (см. «Адреномиметики») и способствуют активации кальциевых каналов мембраны. Поступление ионов кальция в цитоплазму усиливает мобилизацию Са²⁺ из депо, что и приводит к повышению ССС. При этом ЧСС, проводимость и возбудимость также увеличиваются, но при использовании (внутривенно капельно) терапевтических доз препаратов — в небольшой степени.

Действие препаратов часто оценивается как **кардиостимулирующее** (особенно при быстром введении), так как оно сопровождается повышением кислородного запроса миокарда и истощением функциональных резервов.

Побочными эффектами являются: тахикардия, желудочковые и наджелудочковые аритмии, ишемия миокарда (допамин вызывает тошноту и рвоту, повышает АД).

Препараты с бета₁-адреномиметическим действием при внутривенном капельном введении действуют быстро (через 1–2 мин), после прекращения инфузии эффект сохраняется 5–10 мин. Дозы и скорость введения зависят от степени гемодинамических нарушений.

Показания к применению: ОШН, декомпенсация ХСН, кардиогенный шок. Допамин используется также в комплексной терапии анафилактического, послеоперационного, токсического, травматического шока, особенно при пониженном АД.

Левосимендан не увеличивает содержание ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцитов, как другие кардиотонические средства. Он повышает чувствительность миофибрилл к ионам кальция («сенситизатор кальция»). Действие препарата связано со сложным процессом взаимодействия кальция, тропонина и сократительных белков (актина и миозина). Связывание с тропонином в миофибриллах приводит к положительному инотропному эффекту, увеличению ССС в период систолы. ЧСС обычно не повышается, опасность аритмии практически отсутствует. В небольшой степени препарат расширяет периферические сосуды и облегчает работу сердца, расширяет коронарные сосуды.

Показания к применению: ОШН, декомпенсация ХСН, сердечная недостаточность при ИМ. Левосимендан рекомендуется использовать при недостаточной эффективности других средств. Вводят препарат внутривенно капельно под тщательным контролем ЭЭГ и АД, действие препарата непродолжительное (около 1 ч).

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, понижение АД, тошнота, редко тахикардия, аритмия.

Противоаритмические средства

Противоаритмические средства (ПАС) применяются при различных нарушениях ритма сердечных сокращений; при тахиаритмиях снижают возбудимость и автоматизм проводящей системы сердца, подавляют активность эктопических (гетеротопных) очагов возбуждения; при брадиаритмиях восстанавливают автоматизм синусового узла и проводимость импульсов в миокарде.

Нарушения ритма сердечных сокращений разного характера и локализации осложняют многие заболевания сердца (миокардит, кардиосклероз, пороки, ИБС, ИМ), операции на этом органе, на крупных сосудах и легких; могут возникать

при тяжелой травме, интоксикации и в других критических ситуациях, а также при наркозе (галотаном и др.), применении ряда фармакологических препаратов (адреномиметики, сердечные гликозиды, кофеин, аминофиллин). Аритмии значительно утяжеляют состояние и создают угрозу для жизни больного.

В каждом конкретном случае вид аритмии определяется по данным ЭКГ. В зависимости от локализации патологического очага выделяют аритмии:

- наджелудочковые (суправентрикулярные);
- желудочковые.

По характеру нарушений ритма различают:

- тахикардии (экстрасистолы, пароксизмальные тахикардии, трепетание, фибрилляция предсердий или желудочков и т. п.);
- брадикардии (различные виды блокад, синдром слабости синусового узла).

Встречаются и более сложные смешанные варианты аритмий. Особенно опасны аритмии желудочковые, которые требуют немедленной терапии.

В основе патогенеза разнообразных тахикардий лежат *два самостоятельных механизма или их сочетание*:

1) нарушения образования импульсов — возникновение дополнительных к синусовому узлу водителей ритма (эктопических или гетеротопных очагов возбуждения) в результате локально возросшего автоматизма. С этим механизмом может быть связано появление предсердных и желудочковых экстрасистол, трепетание и фибрилляция (мерцание) предсердий, постоянная тахикардия предсердий, постоянная атриовентрикулярная (узловая) тахикардия, пароксизмальная тахикардия желудочков при ИМ, фибрилляция желудочков;

2) нарушения проведения импульсов как результат однонаправленного блока проведения и рециркуляции («*re-entry*» — «повторного входа», или «кругового движения») возбуждения в структурах проводящей системы в результате несоответствия по времени рефрактерных периодов соседних участков миокарда. По такому типу возникают пароксизмальная тахикардия предсердий, трепетание предсердий (сочетанный механизм), пароксизмальная атриовентрикулярная (узловая) тахикардия, пароксизмальная тахикардия желудочков, не связанная с ИМ.

Непосредственные причины нарушений ритма разнообразны, наиболее общими, по-видимому, являются местные нарушения электролитного обмена (дефицит K^+ и Mg^{2+} , избыток Na^+ и Ca^{2+}), возникающие в миокарде под влиянием гипоксии, воспалительного процесса, токсического или аутоиммунного повреждения, повышения тонуса симпатической иннервации, избытка гормонов щитовидной железы и т. п.

Для лечения нарушений сердечного ритма назначаются ПАС, которые предупреждают или корректируют нарушения ионного баланса волокон миокарда и проводящей системы и восстанавливают таким образом связанные с ними функции: автоматизм, проводимость, возбудимость. Для лучшего понимания механизма действия различных ПАС на клеточном уровне необходимо иметь четкие представления о том, как происходит генерация электрических импульсов в клетках проводящей системы сердца.

Физиологическим водителем ритма сердца в норме является синусовый (синоатриальный, СА) узел, расположенный в стенке правого предсердия около устья верхней полой вены. От синусового узла импульсы передаются на атриовентрикулярный узел, далее — на пучок Гиса и его ветви, затем на волокна Пуркинье. Эти образования представляют собой проводящую систему сердца. По ней импульсы

достигают мышечных волокон желудочков, которые синхронно сокращаются. Графически процесс формирования импульса (потенциала действия, ПД) представлен на рис. 20.

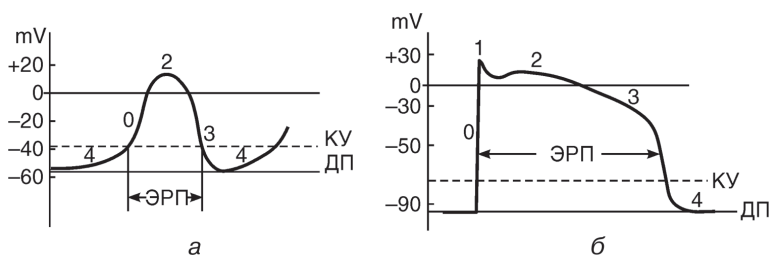


Рис. 20. Потенциал действия (ПД) клеток синусового узла (а) и клеток сократительного миокарда желудочков сердца (б) (объяснение в тексте):

4 — фаза спонтанной диастолической деполяризации (диастолы в желудочках); 0 — фаза быстрой деполяризации; 1 — фаза начальной быстрой реполяризации (не выражена в синусовом узле); 2 — «плато»; 3 — фаза конечной быстрой реполяризации; КУ — критический уровень быстрой деполяризации; ДП — диастолический потенциал; ЭРП — эффективный рефрактерный период

Клетки синусового узла обладают уникальной способностью к *медленной спонтанной деполяризации* (автоматизму) в период диастолы (фаза 4 потенциала действия); в других участках проводящей системы в норме функция автоматизма выражена слабее и подавлена более высоким автоматизмом СА-узла. Этот процесс в синусовом узле связан с вхождением ионов кальция по медленным кальциевым каналам внутрь клетки во время диастолы. Как только диастолическая деполяризация достигает критической величины, происходит резкое скачкообразное увеличение проницаемости мембраны для ионов кальция (или натрия), развивается *быстрая деполяризация* (фаза 0 потенциала действия) и происходит распространение волны деполяризации на соседние участки мембраны. Вслед за этим развивается реполяризация клеточной мембраны, в которой выделяют три фазы:

- *начальная быстрая реполяризация*, связанная с выходом ионов калия (фаза 1), не выражена в клетках синусового узла;
- *плато* — вход ионов кальция и/или натрия на фоне продолжающегося выхода калия (фаза 2);
- *конечная быстрая реполяризация* (фаза 3), первоначально обусловленная ускоренным током калия из клетки, затем работой натрий-калиевого «насоса», восстанавливающего исходное соотношение ионов (потенциал покоя).

Клетки сократительного миокарда имеют свои электрофизиологические особенности (здесь в зарождении потенциала действия основную роль играет быстрый входящий ток ионов натрия, возникающий при поступлении импульса). Эти клетки названы клетками «быстрого ответа», в отличие от клеток синусового узла и отчасти атриовентрикулярного, характеризующихся «медленным ответом».

Возбуждение и сокращение миокарда в ответ на импульс возникает, если последний попадает в определенную фазу потенциала действия. В фазы 0, 1 и 2 возбуждения не произойдет — это *абсолютный рефрактерный период*. Только в конце фазы 3 импульс повышенной мощности способен вызвать возбуждение. Время от

начала потенциала действия до момента, когда может возникнуть следующий потенциал действия, обозначается как *эффективный рефрактерный период* (ЭРП). Рефрактерность препятствует круговому движению волны возбуждения по миокарду, защищает миокард от слишком быстрого повторного возбуждения, которое могло бы нарушить его сократительную функцию.

Активирующее (ускоряющее) влияние на медленную деполяризацию мембраны (фаза 4 ПД), возникновение импульса и связанные с этим процессом функции миокарда (автоматизм, проводимость, возбудимость, сократимость) оказывает симпатическая иннервация (через β_1 -адренорецепторы); тормозит автоматизм синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, ослабляет сократимость предсердий — парасимпатическая (через M_2 -холинорецепторы).

Фармакологические средства для лечения тахиаритмий различаются по спектру противоаритмического действия, механизмам развития эффекта, переносимости больными и другим свойствам. По преобладающему механизму действия ПАС разделяются на четыре класса:

- I — мембраностабилизирующие (блокаторы натриевых каналов);
- II — бета-адреноблокаторы;
- III — замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов);
- IV — блокаторы кальциевых каналов.

Основные представители каждого класса ПАС представлены в табл. 73. В ряде случаев при тахиаритмиях применяются и другие средства: *дигоксин, трифосаденин (натрия аденозинтрифосфат), магния сульфат, калия хлорид, калия и магния аспарагинат (панангин)* и др.

Таблица 73

Классификация противоаритмических средств

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
Мембраностабилизирующие (блокаторы натриевых каналов) препараты	Бета-адреноблокаторы	Замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)	Блокаторы кальциевых каналов
IA [Хинидин] Прокаинамид (новокаиномид) IB Лидокаин IC Пропафенон (ритмонорм) Этацизин Лаппаконитина гидробромид (аллапинин)	Пропранолол (анаприлин) Метопролол (беталок, эгилек) Атенолол Эсмолол (бrevibлок)	Амиодарон (кордарон) Соталол	Верапамил (изоптин) Дилтиазем (дилзем)

Класс I — мембраностабилизирующие препараты. Общим свойством ПАС этого класса является способность блокировать потенциалзависимые натриевые каналы в мембранах волокон проводящей системы, через которые осуществляется вход ионов натрия в период деполяризации (фазы 0 и 4 ПД). В результате затягивается скорость развития потенциала действия. Препараты гораздо сильнее замедляют спонтанную деполяризацию и нарастание потенциала действия в оча-

гах с частыми разрядами (в эктопических очагах возбуждения) и, подавляя их автоматизм, гасят аритмии. По характеру взаимодействия с натриевыми каналами ПАС I класса подразделяются на три группы:

IA (хинидин, прокаинамид) — блокируют в основном активированные (открытые) натриевые каналы, замедляют преимущественно фазу 0 (быстрой деполяризации) и отчасти фазу 4; кроме того, блокируют калиевые каналы и замедляют процесс реполяризации (фаза 3), увеличивая таким образом продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период (время до возможности начала очередного потенциала действия);

IB (лидокаин и др.) — блокируют инактивированные (закрытые) натриевые каналы, быстро их освобождают и замедляют преимущественно фазу 4 (медленной деполяризации), укорачивают фазу 2 (плато), при этом ускоряют реполяризацию и уменьшают длительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период (главным образом в волокнах Пуркинье и в мышце желудочков);

IC (пропафенон, этацизин и др.) — прочно связываются с активированными натриевыми каналами, очень медленно их освобождают и выраженно тормозят процесс деполяризации на всем протяжении (фазы 0 и 4), продолжительность потенциала действия существенно не изменяют.

ПАС I A группы исторически были первыми (*хинидин* предложен в 1918 г., *прокаинамид* — в 1950-е гг.), лучше других изучены в эксперименте и клинике. Отличаются высокой универсальностью и надежностью противоаритмического действия, но угнетают сократимость миокарда и дают наибольшее число побочных и токсических реакций. Хинидин как более токсичный препарат сейчас в клинической практике не применяется.

Противоаритмический эффект ПАС I A группы обусловлен способностью понижать возбудимость и автоматизм клеток в дополнительных (эктопических) очагах возбуждения, замедлять проводимость импульсов и удлинять эффективный рефрактерный период. На автоматизм синусового узла препараты влияют слабее. Замедление проводимости главным образом в местах перехода волокон Пуркинье в мышечные волокна желудочков прерывает «круговое движение» волны возбуждения. Умеренная холиноблокирующая активность, свойственная прокаинамиду и в большей степени хинидину, может привести к снятию вагусного тормозного влияния на синусовый узел, атриовентрикулярную проводимость и распространение предсердного ритма на желудочки, что, по-видимому, является одной из причин нередко наблюдающихся случаев усиления аритмии при лечении этими препаратами (аритмогенный эффект).

Показаниями к применению препаратов I A группы являются:

- 1) различные виды желудочковых тахикардий;
- 2) наджелудочковые аритмии (пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий и др.).

Для ликвидации аритмии прокаинамид вводят внутривенно (медленно). Для поддерживающей терапии назначают внутрь. Дозы и схемы лечения подбирают индивидуально.

Побочные эффекты: снижение сократимости миокарда и появление признаков сердечной недостаточности, понижение АД, в больших дозах может возникать атриовентрикулярная блокада; характерны также сухость во рту, нарушение зрения; при приеме внутрь тошнота, рвота. При длительном применении прокаинамида могут быть и другие токсические явления — судороги, нервно-психические расстройства, состояние, похожее на системную красную волчанку.

ПАС I В группы. Основными представителями группы являются местноанестезирующие средства — *лидокаин* и некоторые его аналоги (в РФ не применяются). Обычно препараты хорошо переносятся больными, существенно не ухудшают сократимость миокарда и гемодинамику, отличаются высокой эффективностью при желудочковых тахиаритмиях.

Механизм противоаритмического действия ПАС I В группы связан с подавлением автоматизма эктопических очагов возбуждения в желудочках за счет замедления деполяризации в фазе 4. Они не оказывают отрицательного влияния на проведение потенциала действия и могут даже его ускорять (восстанавливать), устраняя «круговое движение» импульсов в желудочках. Не влияют в терапевтических дозах на автоматизм синусового узла и сократимость миокарда.

Лидокаин является препаратом выбора для лечения и профилактики различных желудочковых тахиаритмий (экстрасистолии, тахикардии, фибрилляция), в том числе возникающих при ИМ, в послеоперационном периоде, при интоксикации сердечными гликозидами.

Для купирования желудочковой аритмии лидокаин вводят внутривенно сначала одномоментно (1,5 мг/кг за 2 мин), затем переходят на длительное капельное введение (1–4 мг/мин), действие препарата после инфузии сохраняется 2–3 ч. При оказании неотложной помощи больным ИМ, осложненным желудочковыми аритмиями, а также на период их эвакуации лидокаин (3,5–6 мг/кг с интервалами 3 ч) вводят внутримышечно, лучше в дельтовидную мышцу.

Из *побочных эффектов* могут наблюдаться: головокружение, слабость, спутанность сознания, онемение языка и губ, понижение АД, очень редко блоки проведения, судорожные реакции. Поиск аналогов лидокаина с более длительным действием и удовлетворительно всасывающихся из кишечника ведется интенсивно. Из новых средств этой группы, назначаемых при желудочковых аритмиях внутрь, можно назвать *мексилетин*.

ПАС I С группы — *пропафенон, этацизин, лаппаконитина гидробромид (аллапинин)* — по влиянию на натриевые каналы и электрофизиологические свойства миокарда отличаются от ПАС I А и I В групп. Пропафенон и этацизин незначительно блокируют и кальциевые каналы.

ПАС I С группы характеризуются более избирательным подавляющим влиянием на проводимость импульсов в атриовентрикулярном узле, системе Гиса — Пуркинье, желудочках, при этом практически не изменяют продолжительность потенциала действия и ЭРП. Пропафенон и этацизин могут незначительно снижать автоматизм синусового узла и сократимость миокарда. Препараты не понижают АД. Обладают высокой собственной аритмогенной активностью, поэтому применяются только при угрожающих жизни желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях, устойчивых к другим ПАС.

Используют препараты под строгим врачебным контролем (мониторирование ЭКГ, АД и т. п.). Для купирования аритмий пропафенон вводят внутривенно капельно, для поддерживающей терапии — внутрь. Этацизин и аллапинин назначают внутрь.

Побочные эффекты: тошнота, головокружение, атриовентрикулярная блокада, аритмии и др. Пропафенон проявляет М-холиноблокирующее и бета-адреноблокирующее действие, может снижать сократимость миокарда.

Класс II — бета-адреноблокаторы (*пропранолол, метопролол* и др.). Помимо основного адреноблокирующего действия, некоторым из них (пропранолол) присуще сходное с ПАС I класса влияние на натриевую проницаемость

мембраны в фазе 0 («хинидиноподобный» мембраностабилизирующий эффект). Однако при обычных клинических дозировках оно имеет второстепенное значение. Основной же механизм противоаритмического действия связан с блокадой β_1 -адренорецепторов в сердце и снятием аритмогенного действия катехоламинов (см. «Адреноблокаторы»). Бета-адреноблокаторы снижают кислородный запрос миокарда, выраженность ишемии и связанных с ней изменений электролитного баланса, энергетического обмена и нарушений функциональных свойств клеточных мембран. Препятствуют тому ускорению спонтанной диастолической деполяризации, которое вызывают катехоламины, на процесс реполяризации практически не влияют. В результате подавляется автоматизм (фаза 4 ПД) синусового, атриовентрикулярного узлов и активность эктопических очагов возбуждения в желудочках. Снижение проводимости они вызывают преимущественно в атриовентрикулярном узле, что также обусловлено β_1 -адреноблокирующим эффектом и доминированием тормозных влияний холинергической иннервации.

Бета-адреноблокаторы особенно эффективны при наджелудочковых и желудочковых тахикардиях, обусловленных высоким симпатoadреналовым тонусом (нейрогенные, гормональные нарушения ритма, начальный период ИМ и т. п.). Применяются как для купирования (внутривенно), так и для поддерживающей терапии (внутри) различных тахикардий.

Недостатками препаратов являются снижение сократительной способности миокарда вплоть до ОШН, замедление проводимости — до атриовентрикулярной блокады. Поэтому применение бета-адреноблокаторов может быть опасно в остром периоде ИМ при наличии признаков недостаточности сердца. Препараты неселективного действия (пропранолол) вызывают побочные эффекты, связанные с блокадой β_2 -адренорецепторов других органов (бронхоспазм, похолодание конечностей из-за ухудшения периферического кровообращения и др.). Селективные β_1 -адреноблокаторы (метопролол, атенолол и др.) таких осложнений практически не вызывают.

Эсмолол — высокоселективный β_1 -адреноблокатор, обладает ультракоротким хорошо управляемым действием ($T_{1/2}$ 9 мин). Применяется для купирования тахикардий, в том числе во время и после операций. Вводится внутривенно капельно под контролем ЭКГ и АД.

Класс III — замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов). Наибольший интерес из препаратов с таким действием представляет *амиодарон (кордарон)*. Он обладает широким спектром противоаритмической активности, несколько более выраженной в отношении наджелудочковых аритмий. Основной механизм противоаритмического действия связан с замедлением скорости реполяризации волокна (торможением выхода ионов калия в фазу 3 ПД) за счет блокады калиевых каналов, удлинением потенциала действия и значительным увеличением продолжительности эффективного рефрактерного периода. Амиодарон проявляет также умеренное блокирующее действие на натриевые каналы, β_1 -адренорецепторы в миокарде, слабо блокирует кальциевые каналы, т. е. отчасти проявляет свойства ПАС I, II и IV классов. Обладает антиангинальным действием, оказывает альфа-адреноблокирующее действие, понижает АД.

Как противоаритмическое средство амиодарон имеет ряд преимуществ: эффективность при различных видах наджелудочковых и желудочковых аритмий, возможность внутривенного и перорального введения, длительное действие (до 20—24 ч), отсутствие заметного отрицательного влияния на сократимость и проводимость сердца, невысокий риск аритмогенного действия.

При приеме внутрь максимальный терапевтический эффект наступает через 2–3 нед. и длительно сохраняется после отмены препарата. $T_{1/2}$ составляет в среднем 50 дней, препарат имеет склонность к кумуляции. При длительном приеме (месяцы) образуется желтовато-коричневый микроосадок в роговице глаза, который медленно рассасывается после прекращения приема. Возможны и другие *побочные эффекты*: головная боль, снижение АД, брадикардия, атаксия, парестезии, нарушения функций щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз), печени, воспаление (пневмонит) и фиброз легких и др.

Применяется в неотложных случаях при тяжелых тахиаритмиях (мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков и т. п.) — внутривенно медленно; для поддерживающей терапии препарат назначают внутрь в таблетках. Дозы и схемы применения строго индивидуальны.

Соталол — другой препарат класса III — обладает выраженной способностью блокировать калиевые каналы, а также свойствами неселективного бета-адреноблокатора (II класс ПАС). Как и амиодарон, продлевает реполяризацию (фаза 3 ПД) и увеличивает рефрактерность во всех отделах сердца. Вместе с тем угнетает автоматизм синусового и атриовентрикулярного узлов, тормозит проводимость. Применяется при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях. Назначают препарат внутрь для профилактики и поддерживающего лечения тахиаритмий. $T_{1/2}$ 7–12 ч, длительность действия около 24 ч. В тяжелых случаях вводят внутривенно.

Побочные эффекты такие же, как у неселективных бета-адреноблокаторов. Обладает собственным аритмогенным действием.

Класс IV — блокаторы кальциевых каналов (*верапамил, дилтиазем*). Механизм их противоаритмического действия связан с блокадой «медленных» кальциевых каналов и угнетением входа кальция в клетку, вследствие чего замедляется кальцийзависимая деполяризация (фаза 4, отчасти фаза 0 ПД) в синусовом и в атриовентрикулярном узлах, подавляется автоматизм последних, замедляется атриовентрикулярная проводимость. Препараты понижают АД, обладают антиангинальной активностью.

Верапамил и дилтиазем относятся к препаратам выбора для купирования наджелудочковых тахиаритмий (пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий). Верапамил вводят внутривенно в дозе 5–10 мг за 2–3 мин (при необходимости повторяют через 30 мин), затем продолжают капельное введение (5 мкг/кг/мин) или назначают препарат внутрь (40–160 мг каждые 6 ч). При применении в высоких дозах верапамил (в меньшей степени дилтиазем) может снижать сократительную способность миокарда, сильно подавлять активность синусового узла и вызывать атриовентрикулярную блокаду. К второстепенным побочным эффектам относятся запоры, отеки в области голеней, головная боль, утомляемость.

Из других препаратов, используемых при тахиаритмиях, следует отметить следующие:

- *аденозин* — применяется исключительно для купирования приступов наджелудочковой тахикардии, в качестве препарата аденозина используется *трифосфаденин* (*натрия аденозинтрифосфат*);

- сердечный гликозид *дигоксин* — только при фибрилляции и трепетании предсердий;

- *магния сульфат* — вспомогательное средство при желудочковых тахиаритмиях;

— калия хлорид, калия и магния аспарагинат (панангин, аспаркам) — при нарушениях ритма на фоне гипокалиемии, при интоксикации сердечными гликозидами.

Препараты для лечения брадиаритмий (различных видов блокад, синдрома слабости синусового узла). Непосредственными причинами брадиаритмий являются:

- атриовентрикулярный блок II—III степени (чаще всего);
- синоатриальный блок;
- блок пучка Гиса;
- предсердная асистолия с медленным замещающим узловым или желудочковым ритмом.

Эта патология обычно бывает следствием ИМ разной локализации, острых воспалительных и дистрофических процессов в миокарде, интоксикации сердечными гликозидами и ПАС, холиномиметиками, солями калия. Крайнее выражение брадиаритмии — приступы временной обратимой асистолии с остановками кровообращения и утратой сознания длительностью до 5 с и более (синдром Морганьи — Адамса — Стокса). Тяжелая и упорная брадисистолия требует срочных мер лечения и применения искусственного водителя ритма.

При наличии блокад в разных отделах проводящей системы с явлениями брадисистолии улучшить автоматизм и проводимость можно за счет снятия тормозных влияний вагуса *атропином* (0,1 % раствор по 0,5—1 мл в вену с интервалом 2—6 ч).

Рассмотренные противоаритмические средства демонстрируют существующие представления о принципиальных подходах к лекарственному воздействию на аритмии. В табл. 74 в обобщенном виде приведены данные о выборе противоаритмических препаратов при разных видах аритмий. Выбор препарата осуществляется с учетом его эффективности при определенном типе аритмии и наличия нередких противопоказаний (содержатся в справочниках, инструкциях к препаратам). Преимущества имеют препараты с минимальным проаритмогенным действием и низкой токсичностью.

Таблица 74

Выбор противоаритмических средств при разных видах аритмий

Вид аритмии	Эффективные препараты
Наджелудочковые аритмии (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия и др.)	Верапамил (или дилтиазем) Дигоксин (действует медленно) Трифосаденин (препарат аденозина) — препарат выбора для купирования пароксизмальной наджелудочковой тахикардии
Желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция желудочков)	Лидокаин Магния сульфат — в том числе при аритмиях, связанных с применением ПАС I A и III классов; при гипوماгнемии
Наджелудочковые и желудочковые тахиаритмии	Пропранолол (или метопролол) Амиодарон (или соталол) Прокаинамид Пропафенон (или этагизин, или лаппаконитина гидробромид)
Брадиаритмии (резкая синусовая брадикардия, частичный атриовентрикулярный блок, синоатриальный блок)	Атропин

При острых, угрожающих жизни нарушениях ритма лечение проводится внутривенно, реже — внутримышечно. Оно осуществляется под постоянным (мониторным) контролем за ритмом сердца (ЭКГ), уровнем АД и другими доступными в неотложной кардиологической практике показателями. Нстойчивая и острая терапия продолжается до купирования аритмии или появления побочных реакций. Последние говорят о неэффективности данного ПАС и необходимости перехода на другой препарат или комбинацию или на электроимпульсное лечение. После ликвидации аритмии проводят поддерживающую терапию пероральным или иным способом, которую в зависимости от тенденции к рецидиву продолжают от нескольких дней до месяцев.

Следует иметь в виду, что лечение аритмий — задача чрезвычайно трудная и ответственная. Наиболее квалифицированно она решается в специализированных кардиологических (терапевтических и хирургических) клиниках. Далеко не всегда с устойчивой, рецидивирующей аритмией удастся справиться с помощью ПАС, а при форсированном их применении возможен их собственный аритмогенный эффект и другие серьезные осложнения. Поэтому в трудных случаях, когда нарушение ритма сопровождается расстройствами внутрисердечной и общей гемодинамики, в клиниках прибегают к электроимпульсной терапии под наркозом (кардиоверсия или дефибрилляция). Она, в частности, проводится при мерцании и трепетании предсердий, а в экстренном порядке в любых условиях — при фибрилляции желудочков. Поскольку при последней происходит остановка кровообращения, попытки лечить ее с помощью ПАС невозможны, а у врача остается лишь несколько минут на реанимацию. Поэтому задача фармакотерапии состоит лишь в предупреждении фибрилляции желудочков (например, при ИМ, передозировке сердечных гликозидов) и ее рецидивов после дефибрилляции. Показанием к лекарственной профилактике фибрилляции служит наличие ее предвестников: частые, особенно полиморфные (из разных очагов), экстрасистолы, желудочковая тахикардия и др.

В специализированных кардиохирургических клиниках после сложной топической диагностики места аритмогенного очага, путей, обеспечивающих круговое движение возбуждения, через катетер может подводиться зонд, с помощью которого осуществляется строго нацеленная точечная коагуляция очага путем воздействия тока СВЧ или лазера. При этом в большинстве случаев удастся добиться практически радикального устранения нарушений ритма.

Средства, влияющие на систему пищеварения

Нарушения пищеварения и заболевания органов, участвующих в этом процессе, относятся к числу очень распространенных, в том числе и у молодых людей. Эта патология крайне разнообразна, как и средства лечения при обязательном соблюдении рекомендованной диеты. Многие из препаратов (их механизм действия, характеристика) были рассмотрены выше, некоторые применяются только в гастроэнтерологии. Это область, где широко используются также лекарственные растения. Ниже будут приведены лишь некоторые из них, более подробно система фитотерапии болезней органов пищеварения изложена в специальной литературе.

Средства заместительной терапии при гипосекреции пищеварительных желез, стимуляторы аппетита

Заместительная терапия предполагает компенсацию недостаточной функции желез приемом ферментных препаратов, получаемых из соответствующих органов убойного скота; стимуляторы аппетита призваны побудить к секреции собственные железы больного.

Гипофункция пищеварительных желез (желудочных, печени, поджелудочной железы, кишечных) на любом этапе последовательного переваривания пищи в разных отделах ЖКТ ведет к нарушению питания в целом, одновременно обычно страдает и моторная функция ЖКТ. Поскольку работа пищеварительных желез функционально связана, нарушение функции одного органа ведет к нарушению секреции и другими органами. Обычно заметнее всего нарушается переваривание белков с развитием более или менее выраженного белкового голодания, симптомами которого становятся: задержка физиологической регенерации тканей (клеток крови, эпителия слизистых оболочек, кожи и других — их образование взамен отмирающих идет непрерывно), заживления различных повреждений (репаративная регенерация); падение иммунитета; снижение синтеза белков плазмы; общая гипотрофия и т. п. Страдает также переваривание углеводов пищи (до всасывающихся моносахаров), расщепление, эмульгирование и всасывание жиров и растворенных в них витаминов (А, D, Е, К) и других необходимых веществ. Наиболее частыми сопутствующими нарушениями моторики являются: затягивание эвакуации пищи из желудка, задержка выхода желчи из желчного пузыря, нарушения перистальтики кишечника (чаще в сторону усиления). Замещение недостаточной секреции одного больного органа должно вести к разрыву всей цепи нарушений и восстановлению функций ЖКТ в целом. В любом случае терапия длительна и обязательно сочетается с диетой.

Гипосекреция желудочных желез. Слизистая желудка секретирует несколько ферментов, главным из которых является пепсиноген. Для его превращения в активный фермент — пепсин — необходима резко кислая среда, как и для его протеолитического действия (оптимум активности при pH 1,4—2,0; при pH 4,0 и выше пепсин не работает). Для этого обкладочные клетки желез желудка одновременно с секрецией главными клетками пепсиногена секретируют соляную кислоту (точнее, ионы водорода).

Гипофункция желудочных желез встречается часто, в том числе у 10—15 % практически здоровых людей (потенциальных больных в будущем). Иногда это относится только к секреции HCl (гипоацидные состояния, анацидные — при полной несостоятельности желез), но часто — и пепсина. К гипосекреции легко присоединяется воспалительный процесс — гипоацидный или анацидный гастрит. Лечение при этом усложняется, а предпочтение лучше отдать методам фитотерапии с правильным подбором диеты. В случаях относительно мягких нарушений секреции говорят о «вялом пищеварении». Проблема восстановления и замещения секреции желез стоит особенно остро у больных, длительно находящихся на постельном режиме, при бытовой и производственной гиподинамии, у лиц пожилого и старческого возраста, отягощенных разными болезнями. Разумеется, лечение таких больных не сводится к стимулирующим аппетит и заместительным средствам.

В отличие от других пищеварительных желез, секреторный аппарат желудка находится под приоритетным нервным контролем. Стимуляция осуществляется

условнорефлекторным путем, а также со вкусовых и обонятельных рецепторов. Воздействие на последние и используется для повышения аппетита, а в результате этого — активации желудочной секреции. В питание включают различные *вкусовые и экстрактивные вещества*: перец, корицу, гвоздику, лавровый лист, укроп, душицу, хрен, чеснок, лук, горчицу, уксус, редьку. Сокогонным действием обладают бульоны, овощные отвары и соки, минеральные воды, столовые (сухие) вина, пиво. Столовые минеральные воды, принятые непосредственно (за 5–10 мин) перед едой и во время еды, повышают секрецию желудочных желез, а выпитые натощак за 30–60 мин, быстро проходят из желудка в двенадцатиперстную кишку и рефлекторно тормозят секрецию желез.

Из лекарственных веществ, повышающих аппетит и секрецию желудочного сока, нужно назвать *горечи* — препараты растений с интенсивно горьким вкусом: настои трав золототысячника, полыни, трилистника водяного, корневища аира и ряда других. Используют также настойку из сбора перечисленных трав с добавлением кориандра (кинзы). Принимают их за 15–20 мин до еды.

При анацидных состояниях, обусловленных запущенностью болезни и присоединением атрофических процессов в результате хронического воспаления слизистой (гипоацидные и анацидные гастриты), попытки стимулировать секрецию малоэффективны или вовсе не эффективны. Для восстановления переваривающей способности желудочного сока и прерывания цепи последующих нарушений пищеварения приходится прибегать к средствам заместительной терапии. С этой целью назначают препараты пепсина и соляной кислоты. Применению их должен предшествовать лабораторный анализ желудочного сока с привлечением необходимых тестов.

Наиболее физиологичным считают *натуральный желудочный сок*, получаемый от животных (собаки, лошади) по методу И. П. Павлова. Переваривающая способность сока велика: 1 мл его способен переварить за 2 ч 50 г белка. В настоящее время натуральный желудочный сок не применяется. Из слизистых оболочек желудков телят и ягнят получают *абомин* — сухой препарат в таблетках (по 1–2 таблетки во время еды курсами 1–3 мес.). Абомин содержит сумму протеолитических ферментов желудка (разумеется, включая главный из них — пепсин), но требует дополнительного приема раствора HCl. Из слизистых желудков свиней получают в виде порошка *пепсин*, который принимают в растворе HCl. Микстуру готовят из расчета 2 г пепсина, 5 мл разведенного (официального) раствора хлористоводородной кислоты (HCl) и 200 мл дистиллированной воды (по 1 ст. ложке во время еды).

При «чистых» гипо- и анацидных состояниях (без дефицита пепсина) прибегают к назначению только *соляной кислоты в стандартном разведенном растворе* по 10–15 кап. в $\frac{1}{2}$ стакана воды во время еды. При длительном приеме HCl (принимают ее месяцами) в любом сочетании страдает эмаль зубов (пить через трубочку, полоскать рот) и сдвигается в сторону ацидоза pH крови. Последнее очень нежелательно, так как расстраивает обмен веществ и функции клеток. Поскольку сдвиг весьма продолжителен, он с трудом и не полностью компенсируется. Поэтому для придания желудочному соку кислой реакции предпочтительнее принимать органические кислоты — яблочную, лимонную, уксусную и другие, которые после отдачи ионов водорода в желудке и всасывания полностью сгорают в энергетическом обмене. К сожалению, выполнять эту рекомендацию постоянно и в дозированной форме довольно трудно. Тем не менее желательно хотя бы чередовать лечение раствором HCl и пользование кислыми продуктами (соки квашеной капусты, кислых ягод и фруктов, маринады домашней заготовки и т. п.).

Для продолжения заместительной терапии вне дома (на работе, в командировках и пр.), когда пользование жидкими препаратами затруднено, рекомендуется прием комбинированного препарата *ацидин-пепсин* (*бетаин + пепсин*), который выпускается в таблетках. Препарат содержит 1 часть пепсина и 4 части бетаина (ацидина), в желудке бетаин высвобождает хлористоводородную кислоту. Принимают таблетку растворенной в $\frac{1}{2}$ стакана воды во время или сразу после еды.

Гипосекреция других пищеварительных желез. На процессах пищеварения более всего сказываются *нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы*. Эта железа имеет богатое кровоснабжение и при сравнительно небольших размерах выделяет в двенадцатиперстную кишку до 1,5–2 л сока в сутки и более десятка ферментов. Сок богат бикарбонатами и имеет щелочную реакцию (рН 7,8–8,4). Она необходима для нейтрализации поступающей из желудка HCl и работы панкреатических ферментов. Ферменты железы уникальны: трипсин (основной протеолитический фермент), карбоксипептидазы А и В, химотрипсин и эластаза завершают начатый пепсином протеолиз белков до аминокислот. Сок содержит амилазу, подобную или близкую амилазе слюны. С ее участием происходит расщепление полисахаридов до фрагментов, которые далее расщепляются до всасывающихся моносахаров ферментами кишечной стенки. Наконец, только панкреатический сок содержит липолитические ферменты — липазу и фосфолипазу А. Они гидролизуют жирные кислоты с длинной цепочкой и фосфолипиды. Для дальнейшей биотрансформации жиров необходима желчь, которая обеспечивает их эмульгирование и всасывание простых, в том числе незаменимых, жирных кислот.

Таким образом, поджелудочная железа играет ключевую роль в переваривании белковых, углеводных и жировых компонентов пищи. Недостаточность ее возникает в результате перенесенных острых и при хронических панкреатитах, при хронических гастритах, язвенной болезни, на фоне гепатитов и холангитов. Между органами пищеварения существует сложная рефлекторная и гуморальная межорганная связь со взаимной регуляцией секреции. Недостаточность секреции поджелудочной железы обычно ведет к нарушениям питания больного, дефициту белков, гиповитаминозам, расстройствам моторики кишечника (чаще — поносы с остатками непереваренной пищи). Лечение осуществляют под лабораторным контролем. Простейшим признаком панкреатической недостаточности (когда содержание липазы в соке менее 10 % нормы) является наличие в испражнениях жира — стеаторея.

Препаратов панкреатических ферментов много. Учитывая функциональную взаимозависимость органов пищеварения, в них часто вводят пепсин (экстракты слизистой желудка), компоненты желчи (табл. 75). Такие препараты наиболее эффективны при хронических расстройствах пищеварения, в том числе у больных пожилого и старческого возраста, но они довольно дороги. Панкреатические ферменты получают из желез убойного скота, отдельные ферменты (обычно липазы) — из микрогрибков и даже растений. Активность препаратов тестируют по трем ферментам (суммарно) — трипсину, амилазе, липазе. Сумму протеолитических ферментов обозначают общим термином — протеоцеллюлаза. Активность липазы выражают в липолитических единицах (ЛЕ) или единицах действия (ЕД), которые отличаются друг от друга, что вносит немалую путаницу. Поэтому указывать их в рецептах, как и активность других ферментов, нет смысла — это чисто производственные стандарты.

Таблица 75

**Полиферментные препараты,
применяемые при гипосекреции поджелудочной железы**

Препараты* и формы выпуска	Ферментный состав	Примечания
Панкреатин (мезим форте, микразим, креон, панзинорм, эрмиталь и др.) — таблетки, капсулы, драже	Протеазы (в основном трипсин), амилаза, липаза	Активность липазы в препаратах может быть 10 000, 20 000, 25 000 или 40 000 ЕД
<i>Комбинированные препараты:</i>		
Фестал, биофесталь, нормозэнзим, ферестал, энзистал — таблетки, драже	Панкреатин + + гемицеллюлаза + сухой экстракт желчи	Гемицеллюлаза способствует расщеплению растительной клетчатки, нормализует стул
Панкреофлат — таблетки	Панкреатин + диметикон (полисилоновый адсорбент и «пеногаситель»)	Сорбирует газы, снижает пенообразование в кишечнике; показан при метеоризме и при подготовке к рентгенологическому исследованию и УЗИ органов брюшной полости

* Одинаковые или близкие по составу препараты выпускаются разными фирмами под своими названиями.

Все панкреатические ферменты действуют в щелочной среде и инактивируются в кислой при pH 4,0 и ниже (обычная кислотность желудочного сока в межпищеварительном периоде). Поэтому их препараты выпускают в лекарственных формах, защищенных от воздействия HCl, — кишечнорастворимых таблетках, драже и капсулах.

Прием панкреатических ферментов производят курсами от 2 до 4–6 нед. в зависимости от причин гипосекреции, состояния больного, податливости процесса. При успехе лечения отмечают исчезновение «желудочного дискомфорта», вздутия живота, поносов, стеатореи, улучшение общего состояния больного.

Показания к назначению панкреатических ферментов фактически были названы: хронический панкреатит, хронический гипо- и анацидный гастрит, заболевания печени — хронический гепатит, гепатохолецистит (препараты с экстрактом желчи), здоровым лицам при погрешности в питании, нарушении жевательной функции, подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости. При выраженной стеаторее традиционно выписывают препараты липазы, однако изолированная гипосекреция панкреатической липазы сомнительна.

Ферментные препараты хорошо переносятся. Следует лишь иметь в виду, что они содержат значительные количества пуринов и могут обострить нарушения пуринового обмена (подагра, образование уратных камней в почках). Все они противопоказаны больным острым панкреатитом, при травмах поджелудочной железы, операциях на ней.

Ингибиторы протеолитических ферментов

Небольшая группа лекарств, получаемых из тканей убойного скота (поджелудочная железа, легкие), способных взаимодействовать с активными центрами протеолитических ферментов и ингибировать их действие.

Ингибиторы протеолитических ферментов представляют собой полипептиды, обладающие поливалентным блокирующим действием на протеазы — трипсин, химотрипсины, плазмин, калликреин и другие расщепляющие белки ферменты крови и тканей. При остром воспалении и обострениях хронического воспаления поджелудочной железы (панкреатиты), при травмах и операциях на ней, при операциях на некоторых других железах (предстательная, щитовидная), а также на легких, при обширных травмах и ожогах, шоке (травматическом, геморрагическом, ожоговом, септическом), осложненных родах с эмболией околоплодными водами, кесаревом сечении различные протеазы освобождаются и могут привести к «самоперевариванию» (поджелудочная железа), неконтролируемому фибринолизу и другим тяжелым последствиям. В нормальных условиях клетки, которые вырабатывают и экскретируют протеазы, сами защищены от их воздействия механизмами синтеза и выделения ферментов, но при повреждениях становятся первым объектом их воздействия.

С помощью специальных технологий полипептидные ингибиторы протеаз выделяются из ткани легких, поджелудочной железы убойного скота, максимально очищаются от балластных веществ, подвергаются лиофильной сушке и стандартизируются в ЕД (по способности блокировать протеолитическое действие трипсина) или в ЕИК — единицах инактивации кининогенов.

Между этими единицами активности количественная разница (в дозировках) составляет 1000 и более. Это средства неотложной помощи и интенсивной терапии. Наиболее известным под разными фирменными названиями ингибитором протеаз является *апротинин* (*трасилол, контрикал, гордокс, апротекс*). Вводится внутривенно струйным или капельным методом после разведения стерильного лиофилизированного порошка раствором солей или 5 % декстрозы.

В зависимости от способа стандартизации, принятого изготовителем, активность препаратов варьирует, и при дозировании и определении режима лечения следует ориентироваться на приложенную инструкцию.

Лечение ингибитором протеаз продолжают несколько дней (обычно 2—3 дня).

Показания к применению ингибиторов протеаз определяются уже имеющимся или прогнозируемым участием ферментов в патогенезе расстройств:

- острый панкреатит, обострения хронического, травмы поджелудочной железы и операции на ней;
- не останавливаемое обычными методами кровотечение после операций, травм, аборт и т. п., обусловленное гиперактивностью физиологической системы плазмينا, лизирующего тромбы;
- массивные повреждения тканей при обширных ожогах, сдавлениях, переломах крупных трубчатых костей, шок различного генеза.

Средства, тормозящие секрецию желудочных желез и переваривающую способность сока

Препараты, тормозящие нейрогенную и гуморальную секрецию главных и париетальных (обкладочных) клеток желудочных желез, понижающие выход HCl и пепсина либо непосредственно нейтрализующие HCl желудочного сока, применяют при кислотно-пептических заболеваниях.

Избыточная секреция HCl, гиперацидные гастриты и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки чаще встречаются у лиц молодого и среднего возраста. По некоторым данным, язвенной болезнью страдает около 10 % мужчин в возрасте 30–55 лет и 6 % женщин моложе 55 лет. Собственно, в этом возрасте болезнь только начинается, но с ремиссиями и обострениями (при стрессах, чаще весной и осенью) она может тянуться годами. Полное излечение возможно, если болезнь выявлена вовремя и в дальнейшем больным соблюдаются меры профилактики нового рецидива. Язвенной болезнью страдают и люди старших поколений. Тяжелыми осложнениями являются желудочные или дуоденальные кровотечения, прободение стенки с развитием синдрома «острого живота» и перерождение в раковую опухоль. Естественно, что язвенная болезнь занимает одно из доминирующих мест в гастроэнтерологии. Лечение язвенной болезни всегда является комплексным и служит удобным «методическим полем» для формирования у студентов фармакологического мышления.

Патогенез язвенной болезни сложен, выяснен не полностью, но определенно неоднозначен у разных больных. К тому же установлена определенная роль инфекционного фактора (*Helicobacter pylori*), а также генетических факторов в предрасположенности к заболеванию.

Задачами фармакотерапии язвенной болезни являются:

- максимально быстрое устранение болей (ранних, поздних, голодных, ночных) и других симптомов «острой язвы» (рвоты, изжоги и пр.);
- устранение ведущих факторов патогенеза язвы с целью предупредить прогрессирование процесса и развитие указанных выше осложнений;
- создание условий для регенерации слизистой и подслизистой (рубцевания язвы), активация этого процесса — перевод болезни в фазу заживления;
- удержание болезни в стадии стойкой ремиссии и предупреждение рецидивов «старой» язвы и образования новой — в идеальном случае радикальное излечение.

Весь опыт гастроэнтерологии свидетельствует о том, что быстро и надежно добиться успеха с помощью какого-то одного средства невозможно, и попытки монотерапии язвенной болезни в острой фазе сейчас оставлены. Отсюда следует, что фармакотерапия сразу должна быть комплексной, в нее включают препараты разных фармакологических классов, в первую очередь — специально разработанные для этой цели. Выбор и рациональное комбинирование лекарств опираются на знание основных факторов патогенеза язвенной болезни и должны перекрыть возможные (далеко не всегда выявляемые у больного) каналы ее возникновения и прогрессирования.

Патогенетическими факторами, инициирующими и провоцирующими язвенную болезнь, считают:

1) деятельность анаэробных кислотоустойчивых бактерий *Helicobacter pylori*, заселяющих желудок и двенадцатиперстную кишку, — они «прилипают» к слизистой под слоем защитного муцина (слизи), вызывают воспаление, оказывают повреждающее действие на клетки, способствуют образованию эрозий и язв (этому фактору сейчас придают особенно большое значение, что требует введения в схемы фармакотерапии определенных химиотерапевтических препаратов);

2) гиперсекрецию желудочных желез в ответ на обычные пищевые и условнорефлекторные стимулы — результат унаследованной или приобретенной обостренной реактивности клеточных рецепторов и местной гуморальной регуляции с неадекватно высоким и затянутым во времени освобождением гистамина, га-

стрина, ацетилхолина и других посредников и избыточной секрецией HCl и пепсина (этот постоянно присутствующий фактор делает необходимым включение в схему препаратов, ингибирующих секрецию желудочных желез, и антацидов, нейтрализующих HCl сока);

3) сильные и повторяющиеся стрессовые ситуации («хронический стресс») с избыточной секрецией глюкокортикоидных гормонов, постепенным замыканием психоэмоциональных реакций на центры, ответственные за секрецию желудочных желез (этот фактор присутствует у многих, но не у всех больных и требует назначения психоседативных препаратов);

4) нарушение образования клетками слизистой муцина и секреции бикарбоната — защитной слизи, покрывающей в норме внутреннюю поверхность желудка, под слоем которой на поверхности клеток происходит локальная нейтрализация HCl, особенно в наиболее уязвимых участках (пилорический отдел, большая кривизна) (исходя из этого показано применение средств, усиливающих секрецию муцина и бикарбоната и механически защищающих слизистую, а также препаратов, образующих прочную пленку на изъязвленной поверхности);

5) ослабление регенераторных свойств слизистой (в норме частые и бессимптомные эрозии слизистой затягиваются в течение 1—2 дней) вследствие возрастных и иных причин, в том числе нарушений белкового обмена, гиповитаминоза, расстройств местного кровообращения с развитием гипоксии слизистой, потерей ее резистентности и репаративных возможностей (эти факторы редко выявляются в полной мере, но стимуляция регенераторных процессов заведомо является одной из целей фармакотерапии);

6) нарушения нормального питания (нерегулярность, еда всухомятку, «на ходу» и пр.), злоупотребление острой и пряной пищей, кофе и крепким чаем, алкогольными напитками, курение (строгая и постоянная диета, в том числе в стадии ремиссии, является обязательным условием успешности любого лечения);

7) повреждение слизистой ulcerогенными веществами и лекарствами — салицилатами (чаще всего) и другими противовоспалительными препаратами, прочими средствами, сильно раздражающими слизистую, весьма модными детергентными моющими средствами и т. п. (эти вещества должны быть просто исключены из жизни больного, в том числе в стадии стойкой ремиссии).

Таковы основные факторы патогенеза, логика и направления комплексной фармакотерапии язвенной болезни. Лечение проводится под периодическим контролем эндоскопии и корректируется в зависимости от ее результатов.

Фармакология средств химиотерапии и психоседативных препаратов была описана в соответствующих главах. Здесь будут рассмотрены лишь те лекарства, которые специально разработаны для лечения язвенной болезни.

АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Антациды являются слабыми щелочами, которые способны непосредственно связывать и нейтрализовать HCl желудочного сока. Эмпирическое применение щелочей насчитывает несколько тысячелетий (толченые кораллы, мрамор, мел). Современных антацидов много, различаются они по буферной активности (емкости), длительности действия, обволакивающим, адсорбирующим свойствам, наконец, по степени всасывания (резорбции) в ЖКТ и по стоимости. По способности всасываться антациды делят на резорбирующиеся (всасывающиеся) и нерезорбирующиеся (невсасывающиеся). Сравнительная характеристика антацидов и состав комбинированных препаратов даны в табл. 76.

Таблица 76

Антацидные средства

Основные антацидные вещества	Химическая формула	Кислотно-нейтрализующая активность в терапевтических дозах	Начало действия	Продолжительность действия
Натрия гидрокарбонат	NaHCO_3	Низкая	Очень быстрое	Очень короткая
Кальция карбонат	CaCO_3	Умеренная	Быстрое	Короткая
Магния карбонат	MgCO_3	Умеренная	Медленное	Средняя
Магния оксид	MgO	Низкая	Медленное	Средняя
Магния гидроксид	Mg(OH)_2	Высокая	Быстрое	Длительная
Алгелдрат (алюминия гидроксид)	Al(OH)_3	Высокая	Медленное	Длительная
Алюминия фосфат (фосфалюгель)	AlPO_4	Умеренная	Быстрое	Средняя
<i>Комплексные и комбинированные антацидные препараты:</i> Гидроталцит (рутаид, тальцид) (алюминия магния гидроксид карбонат гидрат) — таблетки Сималдрат (гелусил лак) (магния алюмосиликат) — таблетки алюминия магния силиката в форме гидрата Ренни (кальция карбонат, магния карбонат) — таблетки Гевискон (кальция карбонат, натрия гидрокарбонат, натрия альгинат) — суспензия, таблетки Алмагель (Маалокс) (алгедрат, магния гидроксид) — суспензия, таблетки Алмагель А (то же + бензокаин) — суспензия Алмагель Нео (Релцер) (то же + симетикон) — суспензия, таблетки Викаир (натрия гидрокарбонат, магния карбонат, висмута субнитрат, аира корневище, крушины кора) — таблетки Викалин (то же + келлин + рутозид) — таблетки				

Резорбирующие антациды. К ним относят *натрия гидрокарбонат* (соду) и *кальция карбонат*. Сода хорошо растворима, быстро распределяется в содержимом желудка и оказывает почти мгновенный эффект, купируя изжогу и боли. Это создает субъективное чувство высокой активности (в отличие от многих других препаратов) и надежности действия, особенно у тех, кто впервые сталкивается с необходимостью пользоваться антацидами. В результате взаимодействия с HCl происходит быстрое и массивное образование CO_2 , которое ведет к растягиванию желудка, отрыжке газом, ощущению тяжести в эпигастрии. Особенно неприятен феномен секреторной «отдачи»: вследствие раздражения слизистой углекислотой, а также резкого повышения рН в желудке, что усиливает продукцию гастрина, наступает вторая волна секреции HCl и активации пепсина. Это возвращает больного в исходное состояние и требует либо терпения, либо повторного приема соды с постоянным увеличением дозы. Поэтому сода как лечебный антацид

не применяется, но используется как средство «домашней аптечки» в быту при изжоге. Лишь в небольших количествах ее включают в комбинированные препараты, в которых используются более медленнодействующие антациды без секреторной «отдачи». Вследствие резорбции бикарбонатного аниона при систематическом употреблении соды развивается алкалоз, при котором (как и при ацидозе) нарушается течение обменных процессов, а при недостаточности почек возникает задержка жидкости и азотистых шлаков.

Кальция карбонат (по существу — мел) плохо растворяется в содержимом желудка, действует медленнее и слабее резорбируется. Постоянный прием препарата в сочетании с обычной молочной диетой у таких больных ведет к задержке ионов кальция в организме с развитием «молочно-щелочного синдрома». При обильном употреблении молока этот синдром может возникать и на фоне систематического приема соды, но чаще — при использовании кальция карбоната. Проявляется в гиперкальциемии, кальцификации сосудов и почек, образовании камней в лоханках и задержке азота.

Нерезорбирующиеся антациды. Химические комплексы и комбинированные препараты. Они включают вещества, из которых большинство в виде монопрепаратов не применяются, но входят в состав комплексных и комбинированных средств, составляющих основу длительной антацидной терапии: *магния оксид* и *магния гидроксид*, *алгедрат* (*алюминия гидроксид*), *алюминия фосфат* (*фосфалюгель*), *гидротальцит*, *алмагель* и др. В комбинированных препаратах, имеющих фирменные названия, антациды сочетаются друг с другом (с целью уменьшить возможные побочные реакции) и с другими компонентами (местноанестезирующими, адсорбирующими газы, вяжущими, спазмолитическими). Следует иметь в виду, что абсолютно нерезорбирующихся антацидов нет, но препараты этой группы всасываются медленно и плохо, в небольших количествах. При длительном приеме (месяцами, что часто бывает) катионы магния и алюминия все же поступают в кровь в ощутимых для обмена количествах. К тому же они обычно преципитируют в кишечнике, затрудняя всасывание важных элементов (фосфора, фтора и др.). Препараты магния оказывают послабляющий эффект, препараты алюминия — запирающий, поэтому их обычно комбинируют. При правильном дозировании и прерывистом курсовом лечении препараты этой группы обычно хорошо переносятся и, если нет почечной недостаточности, редко вызывают неприятности.

Достоинством препаратов, выпускаемых в виде суспензий или образующих гель в желудке, является способность обволакивать слизистую, образовывать защитное покрытие (алмагель, фосфалюгель и др.). Однако это преимущество не следует преувеличивать: исследования показали, что гель не фиксируется на слизистой и его цитозащитное действие сомнительно, к тому же его присутствие в желудке длится 20—30 мин. Гель способен сорбировать пепсин и HCl, желчные кислоты с их агрессивным действием на слизистую желудка. Полезной является способность препаратов на основе алюминия усиливать образование местных гормонов защитного характера — простагландинов, активировать секрецию муциновыми клетками слизи и бикарбоната.

Наиболее популярные препараты на основе нерезорбирующихся антацидов приведены в табл. 76. Активность разных антацидов принято сопоставлять по их буферной емкости (количество HCl в миллиэквивалентах, нейтрализуемое стандартной дозой антацида) в пробирке. Эти цифры дают общее представление о «мощности» препарата, но мало соответствуют реальным условиям действия

антацидов в желудке, а оно зависит от лекарственной формы и многих других причин. Важное значение в характеристике препаратов имеет не столько буферная емкость, сколько скорость ее исчерпания, т. е. длительность нейтрализующего эффекта.

Натрия гидрокарбонат (натрия бикарбонат) действует практически мгновенно и не только нейтрализует свободную HCl сока, но и поднимает pH «с перехлестом» до 6–7 и выше, что является дополнительным стимулом для волны секреции (феномен «отдачи»). При этом буферная емкость исчерпывается очень быстро — за 5–15 мин в зависимости от дозы (0,5–5,0 в порошке). Нейтрализующее действие слабо резорбирующихся и нерезорбирующихся антацидов наступает медленнее, что создает у больных впечатление их низкой эффективности, хотя именно они наиболее пригодны для систематического лечения. Чтобы ускорить снятие острых болей и изжоги, прием нерезорбирующихся антацидов можно предварить питьем растворенного в $\frac{1}{2}$ стакане воды небольшого (!) количества соды (0,2–0,3), если она не входит в комбинированный препарат.

Поскольку реальная буферная емкость антацидов в 7–10 раз ниже расчетной, «классическое» требование нейтрализовать HCl сока до pH 4–4,5 и стабильно удерживать его на таком уровне во время всего курса лечения невыполнимо; более того, в фазе желудочного пищеварения оно нежелательно, так как при этом пепсин необратимо инактивируется и выводится из процесса. К тому же прием пищи вызывает разведение сока и его большее или меньшее забуферение. Основное значение имеет нейтрализация HCl в межпищеварительном периоде.

Проверенная опытом логика лечения антацидами основывается на следующих положениях:

1. Для лечения язвенной болезни и выраженных гиперацидных состояний достаточно поднять и поддерживать в межпищеварительном (!) периоде pH сока на уровне 2,6–3 (при этом свободная HCl нейтрализована почти на 90 % и отодвинут оптимум работы пепсина). Довольно сложные расчеты дозировок препаратов на основании определения величины и длительности секреции HCl у больного интересны, полезны, но неисполнимы в реальной практике. Необходимая корректировка доз производится эмпирически.

2. Время приема антацида определяется локализацией язвы и временем появления болей у данного пациента. При отсутствии гипертонуса сфинктера привратника примерно половина съеденного вместе с HCl и пепсином покидает желудок через 20–25 мин; если антацид был принят до еды, то значительная часть его уходит в двенадцатиперстную кишку вместе с пищей, а секреция HCl продолжается и после полной эвакуации пищевого комка. Длительность пребывания оставшегося антацида в желудке не превышает 40–60 мин. Наиболее общепринятой рекомендацией является прием антацида через 1 ч после еды и затем повторно через 2,5–3 ч после еды. Если первая доза действует в пределах 30–40 мин, то вторая — до 3 ч. Последний прием делают на ночь.

На основании собственного опыта и по рекомендации врача больной может несколько изменять схему приема препарата. Например, при язве желудка нередко предпочитают прием препарата за 30–40 мин до еды (повторный прием сохраняется спустя 2,5–3 ч после первого), а при отставленных болях больному дуоденальной язвой рекомендуют прием препарата через 2–3 ч после еды с повторением через 3 ч. В любом случае перед сном прием необходим, но при ночных болях он может оказаться недостаточен, и при просыпании ночью антацид принимают вновь. Общее число приемов по любой схеме составляет 6–8 в сутки.

Многие клиницисты не без оснований считают, что при язвенной болезни антациды лучше применять в небольших дозах, но часто и без пропусков.

3. В результате разработки схем комплексной интенсивной терапии острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки и их внедрения в практику место антацидов в системе лечения изменилось. Монотерапия этими средствами проводится в основном при недоступности препаратов, входящих в комплексную схему, но главным образом в фазе перевода процесса в ремиссию для «долечивания» и эпизодически — для профилактики рецидивов при появлении «желудочного дискомфорта» 2–4-недельными курсами. При необходимости лечить язвенную болезнь только антацидами (вынужденной) предпочтение отдают жидким лекарственным формам (гели, суспензия), а в фазе обострения рекомендуют принимать антациды каждые 1–2 ч малыми дозами в течение 2–4 нед. с последующим плавным снижением частоты приемов до 4–6 в сутки при средней длительности курса 1,5 мес. Увлекаться длительным лечением антацидами не следует из-за опасности всасывания и накопления «нерезорбирующихся» препаратов и появления осложнений, особенно серьезных и вероятных при недостаточности почек.

Рационально сочетание антацидов с антисекреторными средствами, что позволяет не только добиться более быстрых и надежных результатов, но и снизить дозы антацида. Эффективность антацидов при дуоденальных язвах выше, чем при желудочных.

Показания к применению:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — наиболее характерное и частое показание;
- гиперацидные состояния (изжога, боли в эпигастрии, кислая отрыжка при погрешности в питании), которые не устраняются диетическими мерами, гиперацидные и нормоцидные гастриты;
- эзофагиты, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит (слабость сфинктера пищевода, ведущая к забрасыванию кислого желудочного сока в пищевод с повреждением его слизистой).

Побочные эффекты и осложнения при лечении антацидами. Наиболее частыми являются нарушения моторики кишечника — запоры при использовании антацидов на основе кальция и алюминия, поносы от препаратов на основе магния. Сочетание или чередование таких препаратов позволяет в большинстве случаев сбалансировать действие. При использовании кальция карбоната возможен феномен секреторной «отдачи», алкалоз, задержка кальция с кальцификацией тканей и образованием камней в почках, развитие «молочно-щелочного синдрома», как правило, на фоне почечной недостаточности. В острой форме этот синдром может возникнуть уже через неделю от начала лечения (слабость, тошнота, рвота, головные боли, повышение в крови уровня кальция и креатинина). Появление признаков этого синдрома требует прекращения приема кальция карбоната и перехода на антациды на основе алюминия.

Препараты, содержащие гидроксиды магния и алюминия, ухудшают всасывание в кишечнике фосфора и фтора и усиливают выведение с мочой кальция. Последний сдвиг ведет к компенсаторному вымыванию кальция из костей, что при длительном приеме может вести к размягчению костей (остеомалация) и патологическим переломам. Постепенная резорбция алюминия опасна еще в одном отношении: на фоне почечной недостаточности (а при приеме высоких доз длительно и без нее) алюминий отрицательно действует на ЦНС и вызывает энцефалопатию, способствует развитию паркинсонизма. Химические комплексные

соединения алюминия и магния — *гидротальцит*, *сималдрат* — имеют высокую антацидную активность, очень медленно высвобождают ионы алюминия и магния и системных побочных эффектов практически не вызывают.

Антацидные препараты задерживают всасывание в желудке и кишечнике многих лекарств, сорбируя их и изменяя pH сока, препараты на основе магния, алюминия, кальция образуют невсасывающиеся комплексы с тетрациклинами. Поэтому следует считать правилом, что различные лекарства, назначенные параллельно с антацидной терапией, нужно принимать с 2–3-часовым интервалом после приема антацида.

АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Эта большая группа препаратов занимает сегодня центральное место в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидного гастрита и других заболеваний кислотно-пептидной природы (эзофагиты, болезнь Золлингера — Эллисона и др.). Ингибиторы секреции желудочных желез различаются по механизму действия, эффективности и месту в комплексной терапии этих страданий. Чтобы понять эти различия, необходимо кратко рассмотреть сам механизм запуска секреции на клеточном уровне и взаимоотношения клеток, вовлеченных в процесс. С практической точки зрения наиболее важной задачей является ингибирование секреции HCl (ионов водорода), поскольку пепсин секретруется в виде неактивного профермента пепсиногена и переходит в активный фермент лишь в очень кислой среде.

Желудочный сок секретруется непрерывно (до 2–3 л/сут), так же как и его компоненты. Эта базальная секреция HCl и пепсиногена резко возрастает в пищеварительном периоде. Слизистая желудка содержит три основных типа секретирующих клеток: главные (вырабатывают пепсиноген), обкладочные, или париетальные (выделяют ионы водорода), и слизистые, или мукоциты (секретируют муцин и бикарбонат). Запуск секреции осуществляется через холинергические окончания вагуса и через довольно сложную внутриорганный регуляцию. Последняя включает также вагусом, но главным образом — в результате прямого механического и химического раздражения пищей и других раздражений (снижение кислотности сока, заброс желчных кислот из дуоденума, другие гуморальные и медиаторные стимулы). Эта очень важная регуляция включает: энтерохромаффиноподобные клетки (тучные клетки или мастоциты) подслизистой, выделяющие гистамин, Г-клетки антрального отдела и двенадцатиперстной кишки, секретирующие гастрин. Последний через местную сосудистую сеть поступает к главным, обкладочным клеткам и мастоцитам и является важнейшим гуморальным посредником секреции. Для всех перечисленных посредников в секретирующих желудочный сок клетках имеются свои специфические рецепторы, которые, собственно, и являются мишенями для фармакологического воздействия (рис. 21).

Кроме того, в слизистой есть другие клетки, продуцирующие аутоактоиды (серотонин, вещество P, соматостатин, опиоидные пептиды, вазоинтестинальный гормон и др.). Их функция не вполне ясна, представляет специальный интерес и здесь рассматриваться не будет. Разумеется, в сложной регуляции они не являются лишними. Наконец, в слизистой имеется механизм запуска каскада арахидоновой кислоты с образованием простагландинов (ПГ- E_2 и ПГ- I_2) (см. рис. 21). Для них в мембранах обкладочных клеток и в мастоцитах есть свои рецепторы. Функция простагландинов важна: они тормозят секрецию HCl, стимулируют секрецию мукоцитами защитной слизи и бикарбонатов, расширяют сосуды подсли-

зистой, улучшая кровоснабжение стенки желудка. Возможности фармакологического воздействия на секрецию компонентов желудочного сока будут рассмотрены в следующем подразделе. Выделяют три основные группы антисекреторных средств:

- 1) ингибиторы протонного насоса (помпы) (H^+/K^+ -АТФазы);
- 2) блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -блокаторы);
- 3) М-холиноблокаторы.

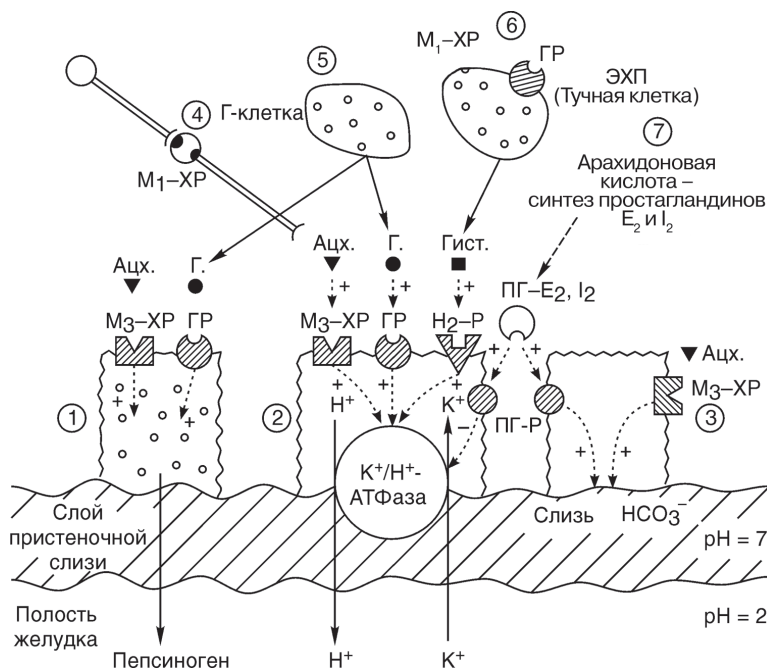


Рис. 21. Нейрогуморальная регуляция секреции желудочных желез

Обозначения: ① — главная клетка; ② — обкладочная (париетальная) клетка; ③ — мукоцит (слизистая клетка); M_3 -ХР — холинорецепторы во всех клетках; ④ — M_1 -ХР — холинорецепторы в холинергических нейронах подслизистого сплетения вне синапса; GR — гастриновые рецепторы, взаимодействуют с гастрином, продуцируемым Г-клетками ⑤ антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки; гастрин всасывается в местную сосудистую сеть и из нее поступает к секреторным клеткам; H_2 -Р — гистаминовые рецепторы, взаимодействуют с гистамином, секретируемым энтерохромаффиноподобными (ЭХП) клетками (тучными) ⑥ в ответ на их стимуляцию ацетилхолином, гастрином и другими факторами; K^+/H^+ -АТФаза — фермент «протонной помпы», обеспечивающей энергозависимую секрецию ионов H^+ в обмен на возврат ионов K^+ — общий конечный путь всех механизмов, стимулирующих выделение H^+ в желудочный сок; ⑦ — местное образование простагландинов E_2 и I_2 , оказывающих защитное действие на слизистую желудка: стимулируют продукцию мукоцитами ③ бикарбоната, нейтрализующего ионы H^+ в слое слизи и вырабатывающего саму защитную слизь; PG-R — простагландиновые рецепторы.

Ингибиторы протонного насоса (помпы). Значительный прогресс в фармакотерапии язвенной болезни связан с открытием конечного механизма выделения ионов водорода в полость желудка. Оказалось, что общий конечный путь стимуляции секреции (гистамином, гастрином, ацетилхолином и другими факторами) реализуется на уровне внешней мембраны обкладочных клеток с помощью

энергозависимого механизма (помпы) обмена ионов водорода на ионы калия. Для этого в мембране есть специфическая АТФаза (H^+/K^+ -АТФаза), обеспечивающая не только секрецию в просвет желудка ионов H^+ , но и поступление в кровь ионов калия (см. рис. 21). Работа этой помпы постоянна и вносит существенный вклад в обеспечение внутренних сред калием.

Ингибиторы протонной помпы являются наиболее активными антисекреторными препаратами. Первым наиболее изученным и получившим широкое применение препаратом этой группы является *омепразол* (*гастрозол, лосек, омез*). В настоящее время используются также препараты *пантопразол* (*контролок, нольпаза*), *лансопразол* (*ланзап, эпикур*), *рабепразол* (*париет, берета*), *эзомепразол* (*нексиум*). Препараты обладают общим и своеобразным механизмом действия, который имеет мало аналогий в фармакологии, отличаются очень высокой степенью избирательности и редко дают побочные эффекты. Фармакология групп будет рассмотрена на примере омепразола. Механизм действия ингибиторов протонной помпы имеет следующие особенности:

- сам по себе омепразол (как и другие препараты группы) не обладает фармакологическим действием, т. е. является пролекарством; активация препарата происходит в секреторных (апикальных) канальцах обкладочных клеток желудка, где он в кислой среде протонируется (ионизируется), превращается в активный метаболит (сульфенамид) и в таком виде оказывается способным связываться с мишенью — протонной помпой. Именно этим, по-видимому, объясняется высокая избирательность действия препарата, так как подобных обкладочным клеткам желудка структур в организме больше нет;

- ионизированная форма препарата неконкурентно и необратимо (ковалентная связь) связывается с H^+/K^+ -АТФазой апикальной (обращенной в просвет желудка) мембраны; поскольку связь эта необратимая, восстановление активности фермента происходит медленно за счет синтеза клеткой новых его порций в течение 4—5 дней — отсюда стабильный и длительный эффект блокады помпы;

- пик действия препарата на секрецию HCl наблюдается, когда концентрация омепразола в крови уже резко снизилась (через 2—3 ч) или стала исчезающе малой; $T_{1/2}$ омепразола никак не характеризует длительность его лечебного действия.

Омепразол является слабым основанием и всасывается в щелочной среде кишечника (примерно 50—60 % дозы), в апикальные канальцы обкладочных клеток желудка он поступает из плазмы крови.

Все препараты группы неустойчивы в кислой среде желудочного сока и выпускаются в капсулах (омепразол, лансопразол) или таблетках (пантопразол, рабепразол) с кислотоустойчивым покрытием. Капсулы омепразола содержат гранулы также со стойким покрытием, и при необходимости содержимое гранулы можно высыпать, но проглатывать без разжевывания.

Стабильный эффект развивается через 4 дня приема средних терапевтических доз и в дальнейшем не усиливается. Ингибиторы протонной помпы угнетают все виды секреции HCl независимо от стимула на 95 % и более с восстановлением секреции через 4—5 дней после отмены препарата (рабепразол действует менее продолжительно, так как его взаимодействие с протонной помпой частично обратимо). Значения рН возрастают и удерживаются на уровне 3,0—4,0. Секреторной отдачи после отмены препаратов не наблюдается. Препараты подвергаются практически полной биотрансформации в печени до неактивных метаболитов, при нарушениях ее функции и у людей пожилого возраста этот процесс замедляется. Нарушение функции почек существенно не сказывается на кинетике препаратов.

Показания к применению ингибиторов протонной помпы: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе схем антигеликобактерной терапии), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и другие заболевания, сопровождающиеся гиперсекрецией желудка. Препараты более эффективны при дуоденальных язвах, рубцевание наблюдается у 90 % больных в течение 2–4 нед. Язвы желудка заживают в течение 4–8 нед. Для «долечивания» больных после заживления язвы и противорецидивной терапии препараты назначают на протяжении 4–8 нед.

Побочные эффекты. Ингибиторы протонной помпы хорошо переносятся. Возможными реакциями могут быть головная боль, сонливость, головокружение, диарея или запор, метеоризм, боли в животе. Эти явления наблюдаются после первых приемов лекарства и обычно проходят через 1–2 дня, не требуя прекращения терапии. Очень редко аллергические реакции, требующие отмены препарата (покраснение кожи, лихорадка, изменение состава крови).

Важной особенностью ингибиторов протонной помпы является способность умеренно угнетать рост *H. pylori* (пантопразол действует в 4 раза сильнее омепразола) и — что, вероятно, важнее — существенно повышать чувствительность бактерий к химиотерапевтическим средствам (кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу и др.) в составе комплексной терапии.

Омепразол рекомендуется и в качестве препарата выбора при экстренной терапии кровоточащей язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, пищевода. В этом случае препарат вводят внутривенно или извлеченные из капсулы гранулы (без измельчения) вводятся через катетер в желудок по 40 мг каждые 12 ч в течение 5 дней.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. Эффективность их в лечении язвенной болезни и других гиперацидных состояний определяется ключевой (наряду с гастрином) ролью пускового медиатора секреторной функции желудка — гистамина, а также высокой избирательностью действия препаратов именно на этот «желудочный» подтип рецепторов. Блокада обусловлена обратимой конкуренцией с гистамином за связь с H_2 -гистаминовыми рецепторами обкладочных и главных клеток. Препараты ингибируют базальную и стимулированную секрецию HCl и пепсиногена, вызываемую гистамином, и несколько ослабляют влияние гастрина и стимуляцию вагусом (см. рис. 21). На эти рецепторы не оказывают блокирующего действия давно известные H_1 -антигистаминные препараты (дифенгидрамин, хлоропирамин и др.), и их назначение при язвенной болезни бесполезно.

Первым блокатором гистаминовых H_2 -рецепторов был *циметидин*, однако сегодня он уступил место более эффективным препаратам II поколения — *ранитидину* (*зантак*) и III поколения — *фамотидину* (*квamatел*). Разработаны препараты IV и V поколений.

При приеме внутрь биодоступность препаратов составляет около 50 %, пик концентрации в крови — через 1–2 ч. Подавление базальной и стимулированной секреции HCl составляет 50–80 % с повышением pH до 4–6. В такой же степени ингибируется продукция пепсиногена, а секреция слизи и бикарбонатов практически не меняется. Терапевтические концентрации препаратов в крови удерживаются в течение 8–12 ч и дольше. Это позволяет назначать суточную дозу в два приема (утром и вечером) или даже в один (на ночь). С профилактической целью при «долечивании» больного и для предупреждения рецидивов в дальнейшем препараты принимают один раз на ночь.

Язвы желудка поддаются лечению H_2 -блокаторами труднее, чем дуоденальные. Через 4 нед. от начала лечения заживление дуоденальных язв отмечают в среднем (при эндоскопии) у 60–80 % больных. Язвы желудка заживают медленнее. Поскольку до 50–60 % дозы препаратов выделяются с мочой в неизменном виде, больным с почечной недостаточностью пропорционально ее тяжести дозу уменьшают в 2–3 раза, а интервалы между приемами увеличивают до 1,5–2 сут.

Для применения при тяжелом течении язв и в других критических ситуациях *ранитидин (зантак)* выпускают в ампулах (50 мг в 2 мл). Вводят его внутривенно.

Показания к применению блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов: хронический гиперацидный гастрит, дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, симптоматическая и лекарственная язва желудка, рефлюкс-эзофагит, панкреатит и другие заболевания с избыточной секрецией HCl, желудочно-кишечное кровотечение. Применяют препараты в составе комплексной терапии вместо ингибиторов протонной помпы часто в сочетании с антацидами, иногда с холиноблокаторами; монотерапия не рациональна.

По эффективности они уступают блокаторам протонной помпы, но превосходят холиноблокаторы. У ограниченного числа больных наблюдаются язвы, резистентные к лечению антигистаминными средствами.

Побочные эффекты и осложнения. H_2 -гистаминоблокаторы II–III поколения (ранитидин, фамотидин) обычно хорошо переносятся даже при длительном лечении. К ним редко может наблюдаться повышенная чувствительность; при аллергическом настрое препараты отменяют. Другие осложнения также редки: диспепсические явления (анорексия, тошнота, диарея, метеоризм), переходящие ухудшения биохимических показателей функции печени (рост уровня трансаминаз, внутрипеченочный холестаз и др.), головная боль, головокружение, спутанность сознания (у пожилых), изменения состава крови (тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз), мышечные и суставные боли, переходящая гинекомастия, антиандрогенное действие. Более часто перечисленные побочные эффекты наблюдались у применявшегося ранее циметидина.

Резкая отмена препаратов после длительного приема вызывает синдром секреторной «отдачи» и может привести к обострению заболевания. Поэтому отменять препараты следует постепенно, комбинируя с антацидами.

Серьезными ограничениями к применению H_2 -блокаторов являются недостаточность функции почек и заболевания печени.

Холиноблокирующие средства. Холиноблокаторы группы атропина были первыми средствами, которые успешно начали применять для торможения секреции желудочного сока при гиперацидных гастритах и язвенной болезни. Сегодня их назначают редко из-за слабого антисекреторного действия.

Препараты характеризуются следующими особенностями: действуют на начальном этапе нейрогенной секреции пепсина (сильнее) и HCl, мало влияют на гистаминовый механизм секреции, уменьшают секрецию слизи и бикарбонатов, снижают тонус желудка и удлиняют время пребывания в нем пищи и перехода ее в дуоденум, в терапевтических дозах при курсовом применении дают многочисленные побочные эффекты (см. «М-холиноблокаторы»); к холиноблокаторам быстро развивается привыкание, после чего они утрачивают лечебный эффект.

Неселективные М-холиноблокаторы применяют в комплексной терапии для снятия часто сопутствующего гипертонуса пилорического отдела с задержкой эвакуации пищи в дуоденум, спастическими болями.

Атропин и содержащие его препараты красавки малопригодны для купирования ночных болей из-за кратковременности действия (0,5–2 ч). Для уменьшения секреции HCl в пищеварительной фазе холиноблокаторы выгоднее принимать за 15–20 мин до еды. Из традиционных препаратов чаще применяют метоциния йодид (метацин), который не проникает через ГЭБ и мало влияет на аккомодацию.

В целом же предпочтение сегодня отдают селективному M_1 -холиноблокатору *пирензепину* (*гастроцепин*). Именно M_1 -холинорецепторы и опосредуют на уровне ганглиев влияние вагуса на секрецию пепсиногена и HCl и продукцию гистамина энтерохромаффиноподобными клетками. Селективность действия резко снижает вероятность побочных реакций, обусловленных блокадой других подтипов M-холинорецепторов.

Пирензепин сейчас применяется в основном в качестве вспомогательного средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита, рефлюкс-эзофагита и других гиперацидных состояний. Назначается внутрь, биодоступность 20–30 %, пик концентрации в крови примерно через 2 ч, $T_{1/2}$ в среднем 11 ч, выделяется почками в основном в неизмененном виде. Эти особенности позволяют принимать препарат 2 раза в сутки, причем достаточно длительными курсами. В рекомендуемых дозах он снижает базальную и пищеварительную секрецию HCl на 50–60 %, ускоряет заживление язв.

Из *побочных эффектов* отмечают сухость во рту, нарушение зрения. Препарат противопоказан при глаукоме, гипертрофии простаты, беременности и кормлении.

Гастропротективные средства (гастропротекторы)

Это небольшая группа средств разного химического строения и с разными механизмами действия, которые объединяет способность защищать клетки слизистой желудка от агрессивных воздействий (цитозащитный эффект), создавать условия для заживления дефектов и стимулировать этот процесс.

Препараты висмута — висмута трикалия дицитрат (*де-нол, новобисмол*) и висмута субнитрат (в составе комбинированных препаратов *викалин, викаир*). В кислой среде соединения висмута образуют с белками, покрывающими слизистую, коллоидную массу — гликопротеин-висмутный комплекс. Поскольку таких белков больше на эрозированной и язвенной поверхности, на «дне» язвы, именно там больше и проявляется их действие. В результате на поврежденной поверхности образуется прочная пленка, которая хорошо защищает от воздействия агрессивных факторов (HCl, пепсин, соли желчных кислот и др.) и затрудняет разрушающее воздействие бактерий *H. pylori*. Под защитной пленкой создаются благоприятные условия для регенерации слизистой; кроме того, препараты активируют продукцию физиологического фактора защиты — простагландинов.

Не менее важным является бактерицидное действие препаратов висмута на один из ведущих факторов язвообразования — бактерии *H. pylori*. В этом отношении они уступают по надежности антибиотикам и метронидазолу, но действуют иными способами и к тому же повышают чувствительность бактерий к химиотерапии.

Висмута трикалия дицитрат (де-нол) выпускается в таблетках по 120 мг, перед проглатыванием рекомендуется их разжевать и принимать 3 раза в день: утром за 30–40 мин до еды, через 1,5–2 ч после ужина и дополнительно перед сном. Возможен и трехкратный прием в те же сроки перед едой и дополнительно

на ночь. Длительность курса обычно составляет 4–6 нед., применять препараты висмута более 2 мес. нельзя из-за накопления висмута в тканях с очень медленной элиминацией и возможности развития серьезных осложнений. Интервалы между повторными курсами не менее 2 мес. Препараты могут образовывать невсасывающиеся комплексы с тетрациклинами и рядом других лекарств, связываться антацидами и молоком, поэтому эти средства и молочные продукты нужно использовать не ранее как через 30–40 мин после приема препаратов висмута.

Все препараты висмута отличаются малой биодоступностью, т. е. резорбция висмута происходит в ничтожных количествах. Но она все же происходит, и при приеме высоких доз и длительном курсе висмут постепенно кумулируется, больше в почках. С мочой выводится медленно, $T_{1/2}$ составляет примерно 4–5 дней после однократного приема. Стационарная концентрация в крови устанавливается через 1 мес., в моче — через 2 нед. от начала курсового приема. Полное выведение висмута затягивается в среднем на 8 нед. после прекращения терапии.

Препараты висмута хорошо переносятся. Основная невсасывающаяся часть висмута выделяется с калом, окрашивая его в темный цвет, может потемнеть и язык.

Побочные эффекты. У отдельных больных отмечаются преходящая головная боль, головокружение, диарея. Токсические эффекты наблюдаются очень редко и то при использовании длительно в очень высоких дозах. Они малореальны при правильном назначении, но могут возникать у больных с недостаточностью функции почек. Наиболее опасное осложнение — энцефалопатия.

Показания к применению препаратов висмута те же, что и для других противоязвенных средств. Для монотерапии гастродуоденальных язв препараты сейчас не используются, так как их считают недостаточно надежными и слишком медленно действующими. Основное место препаратов висмута — в составе комплексной терапии язвенной болезни.

Сукральфат (вентер) — комплекс алюминия с сахарозой. В желудочном соке полимеризуется и превращается в полианион (молекула несет порядка 8 отрицательных зарядов), способный образовывать достаточно прочные связи с положительно заряженными радикалами белков поверхности слизистой. Полимер обладает очень высокой вязкостью, и образующаяся защитная пленка удерживается в желудке до 8 ч, в двенадцатиперстной кишке — порядка 4 ч. Наиболее активно связывается с белками эрозированной и изъязвленной поверхности, содержание его на дне язвенного кратера в 5–7 раз больше, чем на здоровых участках слизистой.

Сукральфат не влияет на секрецию HCl и пепсина, хотя и адсорбирует фермент, понижая его активность примерно на $1/3$, адсорбирует и желчные кислоты, усиливает синтез простагландинов.

Основное его действие — механическая защита слизистой в местах повреждения от дальнейшей деструкции под влиянием различных агрессивных факторов. Он практически не резорбируется и хорошо переносится больными.

Побочные эффекты. Изредка вызывает дискомфорт в эпигастральной области, сухость во рту, запор, тошноту, зуд и покраснение кожи. Наличие в нем алюминия может нарушать всасывание в кишечнике фосфора, фтора, а концентрация самого алюминия в крови возрастает, больше при недостаточности почек. Не рекомендуется назначать беременным и кормящим матерям, детям до 4 лет.

Показания к применению. Применяют сукральфат при лечении язвенной болезни, эрозивных гастритов и эзофагитов. Выпускается в таблетках по 0,5 и 1 г и гранулах. Принимают его (как и препараты висмута) за 30 мин до еды по 1 г

3 раза в день и еще перед сном либо по 2 г перед завтраком и ужином. Как и препараты висмута, сукральфат может связывать антациды, антигистаминные препараты, тетрациклины и ряд других лекарств. Поэтому все принимаемые параллельно препараты следует отделять от времени приема сукральфата с интервалом не менее 2 ч. Курс лечения обычно составляет 4–6 нед. Монотерапию язвенной болезни сукральфатом не проводят, не входит он и в стандартные схемы лечения язвенной болезни, но этот препарат вполне применим для долечивания и с целью профилактики рецидивов заболевания.

Простагландины. В качестве препарата применяется синтетический аналог ПГ-Е₁ *мизопростол*. Простагландины — тканевые физиологические регуляторы — образуются во многих тканях и клетках, но в различных «наборах» и с разными целями. При язвенной болезни, гастритах всегда имеется раздражение слизистой, повреждение клеток, воспалительный процесс с вовлечением «каскада арахидоновой кислоты» и образованием простагландинов (см. рис. 22). Наиболее важны для защиты слизистой простагландин Е₂ и простаглицлин.

Функции указанных простагландинов в желудке сводятся к следующему:

- 1) стимуляция мукоцитов желудочных желез с увеличением секреции защитной слизи и бикарбоната;
- 2) торможение секреции ионов водорода обкладочными клетками (выражено умеренно и уступает действию фармакологических ингибиторов);
- 3) расширение сосудов глубоких слоев слизистой и подслизистой оболочек с увеличением микроциркуляции и повышением устойчивости сосудистой стенки к агрессивным воздействиям; одновременно происходит активация фактора роста сосудов, благодаря чему они успешнее врастают в регенерирующую ткань;
- 4) создание лучших условий для пролиферации тканей в процессе заживления эрозий и язв.

Применение гастропротективных простагландинов предотвращает повреждение слизистой ацетилсалициловой кислотой, индометацином, крепким раствором этанола и пр. В секретирующих клетках слизистой желудка для простагландинов идентифицированы специфические рецепторы (ПГ-рецепторы), на которые можно воздействовать с помощью достаточно стабильных синтетических аналогов.

Серия таких аналогов создана, из них большее распространение получил *мизопростол*. Выпускается в таблетках по 200 мкг и назначается во время приема пищи 2–4 раза в день, в том числе на ночь курсами 4 нед. (до 8 нед. при необходимости). Частота заживления язв около 80 %. Но как самостоятельное средство терапии он не утвердился из-за частых *побочных эффектов*: схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота, понос, кожные сыпи, провокация маточных кровотечений при месячных, аборт.

В основном он рекомендуется как средство профилактики язв и эрозивных повреждений желудка при лечении противовоспалительными препаратами типа ацетилсалициловой кислоты.

Препараты лекарственных растений. Для лечения язвенной болезни, хронических гиперацидных гастритов, дуоденитов фитотерапевтами используются отвары и настои сборов лекарственных трав, сочетающие сумму полезных эффектов: противовоспалительное, обволакивающее, универсальное цитозащитное действие. В остром периоде язвенной болезни их действие ненадежно и развивается слишком медленно, поэтому они не могут подменить рассмотренные выше группы фармпрепаратов. Однако вполне могут служить дополнением к ставшей

сегодня классической лекарственной терапии (см. руководства по фитотерапии). Достоинством сборов является возможность включения в них трав, нацеленных не только на болезнь органа, а на лечение больного человека с сочетанными особенностями его патологии (например, успокаивающим, желчегонным, послабляющим и другими эффектами).

Основное место фитотерапии при лечении язвенной болезни — закрепление достигнутого фармпрепаратами лечебного эффекта (долечивание) и длительное, при необходимости годами, противорецидивное лечение. С этой целью назначают курсовой прием отваров фитосборов по 3–4 мес., чередуя их состав и сложность (10–12- и 4–5-компонентные сборы) и подбирая травы с тем или иным доминирующим или дополняющим действием. При хронических гастритах, дуоденитах лечебное действие растений может быть самодостаточным; их можно комбинировать с антацидами с интервалом времени приема не менее 1 ч. С короткими перерывами (1–2 нед.) курсы фитотерапии повторяют несколько раз в год.

Средства химиотерапии язвенной болезни. Принципы комплексного лечения

В 1983 г. австралийскими исследователями была открыта бактерия *Helicobacter pylori* — S-образный микроб из группы не образующих споры грамотрицательных анаэробов, отлично чувствующий себя в очень кислом желудочном соке. Микроб заселяет слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, больше в пилорической области. Около 20 % людей 30-летнего возраста заражены этими бактериями; по мере старения человека инфицированность нарастает. Они выявляются у 70–90 % больных язвенной болезнью. Бактерии располагаются под слоем физиологической защитной слизи на внешней поверхности и между клетками желудочных желез. Они выделяют ферменты муциназу, разрушающую слизистый слой, и уреазу, расщепляющую мочевины с образованием аммиака, усиливают секрецию HCl и пепсина. *Helicobacter pylori* ответственны за развитие хронического воспалительного процесса (гастриты, дуодениты), гастродуоденальных язв, аденокарциномы и лимфомы желудка. Считают, что без устранения этого фактора патогенеза в ходе лечения добиться стойкой ремиссии, тем более излечения, невозможно. Вопрос о реинфицировании вылеченного и месте существования микроба вне организма мало изучен.

Бактерии этого вида оказались, к счастью, весьма чувствительными к антибиотикам широкого спектра действия, препаратам группы нитроимидазолов и висмуту. Комбинации этих химиотерапевтических препаратов в тех или иных сочетаниях (вместе с антисекреторными средствами) составляют основу комплексной терапии язвенной болезни. Для полного устранения микробного фактора патогенеза наиболее подходящими оказались следующие химиотерапевтические средства:

- кислотоустойчивые пенициллины широкого спектра действия (препаратом выбора считают амоксициллин);

- представители группы макролидов с сильным действием на анаэробную микрофлору, в том числе грамотрицательную (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин);

- синтетические химиотерапевтические средства группы нитроимидазолов также с сильным бактерицидным действием на анаэробную микрофлору (метронидазол, тинидазол);

— антибиотики тетрациклинового ряда (препаратом выбора считают тетрациклин);

— препараты коллоидного висмута (висмута трикалия дицитрат); они не относятся к химиотерапевтическим средствам как таковым, но оказывают бактерицидное действие на *Helicobacter pylori*, которые проявляют избирательную (по сравнению с другими бактериями) чувствительность к ионам висмута.

На основе этих препаратов с включением ингибиторов секреции были составлены и опробованы многочисленные схемы комплексной терапии язвенной болезни. Главными требованиями к ним являются:

1) надежность и быстрота купирования острых проявлений с переводом болезни в стадию ремиссии;

2) удовлетворительная переносимость входящих в схему препаратов при их сочетанном применении, необременительность лечения для больного;

3) стандартность схемы — возможность ее назначения всем или большинству больных в остром периоде без предварительных детальных исследований и возможность применения в амбулаторных условиях.

В зависимости от клинической ситуации назначаются общепринятые стандартные схемы лечения: трехкомпонентная или четырехкомпонентная.

Терапия первой линии включает *трехкомпонентную схему*, в которую обычно входят: ингибитор протонной помпы в стандартной дозе (например, омепразол — 20 мг) 2 раза в сутки в сочетании с кларитромицином по 0,5 2 раза в сутки и амоксициллином по 1,0 (или метронидазолом по 0,5) 2 раза в сутки. Продолжительность курса лечения 14 сут.

Терапия второй линии включает *четырёхкомпонентную схему (квадротерапия)*: ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в сутки и висмута трикалия дицитрат (де-нол) по 0,12 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом по 0,5 3 раза в сутки и тетрациклином по 0,5 4 раза в сутки. Продолжительность курса лечения 10–14 сут.

Схемы предполагают как интенсивную терапию язвы (при тяжелом течении суточная доза ингибитора протонной помпы может быть увеличена в 2–3 раза), так и консолидацию ремиссии (последующие 20 дней). Достижение устойчивой ремиссии при оптимальных схемах терапии оценивают в 97–100 %. Отсутствие рецидивов в ближайшие 1,5–2 года говорит об успешной ликвидации геликобактерной флоры в результате разового проведения цикла интенсивного лечения. Однако отсутствие ранних и отставленных рецидивов не служит поводом для отказа от профилактической противорецидивной терапии. Более поздние рецидивы спустя 1,5–2 года связывают уже с реинфицированием больных.

При лечении язвенной болезни амбулаторно важно быть уверенным, что больной будет твердо следовать схеме приема препаратов — при интенсивном лечении — 12 разных таблеток в день (!) — и диете. В большинстве случаев комплексная терапия переносится удовлетворительно, характерные для препаратов побочные эффекты при сочетанном их применении выглядят примерно так: тошнота, рвота (у 20 %), чувство жжения в ротовой полости, глотке, влагиалище, кандидоз (у 15 %), диарея (у 10 %), головокружение, изменение зрения (у 2 %), псевдомембранный колит (у 1 %).

В приведенные выше хорошо апробированные схемы комплексного лечения могут быть внесены изменения в связи с недоступностью (по наличию или стоимости) тех или иных компонентов, резистентностью возбудителя к основным антибактериальным препаратам. Цена таких изменений — меньшая быстрота до-

стижения и меньшая устойчивость ремиссии, т. е. увеличение вероятности рецидива. Поэтому особенно важна здесь последующая профилактическая противорецидивная терапия длительное время. Единственное разумное оправдание внесению изменений в эту и другие освещенные Гастроэнтерологической ассоциацией РФ схемы — вынужденная необходимость.

Такие изменения в приведенную выше схему могут быть следующими:

- метронидазол (по 0,5 3—4 раза в сутки) можно считать доступным, он практически полностью заменяется тинидазолом;

- при резистентности возбудителя к основным антибиотикам и производным нитроимидазола в схему могут быть включены фторхинолоны — левофлоксацин по 0,5 1 раз в сутки (или моксифлоксацин по 0,4 1 раз в сутки), однако эти препараты должны оставаться в резерве (!);

- с ингибиторами протонной помпы дело обстоит хуже, и при недоступности омепразола и его аналогов не вполне адекватной заменой может служить ранитидин (по 0,3 1 раз в день на ночь) или фамотидин (по 40 мг 1 раз в день также на ночь);

- точно так же висмута трикалия дицитрат (де-нол) может быть заменен менее эффективными, но доступными викалином или викаиром.

Последующее долечивание больного («консолидацию ремиссии») проводят в течение 1—2 мес. в зависимости от «истории» заболевания, повторяемости рецидивов в прошлом, соблюдения диеты, условий жизни и т. п. Оно может проводиться с помощью сукральфата, антацидов, сборов лекарственных растений. При «упорных» язвах полезно противорецидивное профилактическое лечение в известные больному сезонные сроки обострений, после перенесенных физических и психологических травм, инфекций и т. п.

Средства, улучшающие функции печени (гепатотропные препараты)

К ним относятся лекарства, стимулирующие образование и выделение желчи (желчегонные средства), а также повышающие устойчивость гепатоцитов к агрессивным воздействиям (гепатопротективные препараты).

Функции печени многочисленны и являются жизненно важными. Они в разной мере страдают не только при патологии самой печени, но и в результате систематических нарушений питания (жирная пища, переедание, дефицит витаминов и непредельных жирных кислот и др.), острых и хронических интоксикаций (чаще всего — алкоголь, некоторые лекарства с гепатотоксическими свойствами и др.), хронических запоров, заболеваний других органов пищеварения.

Заболевания желчевыводящих путей (холангиты, холециститы) и паренхимы печени (гепатиты) имеют острое или хроническое течение и чаще обусловлены вирусной (гепатиты А, В, С, D и др.), бактериальной (чаще — полимикробная флора с преобладанием грамотрицательных бактерий, реже — гноеродные кокки и анаэробы), протозойной (лямблии и др.) инфекциями. Вторым частым этиологическим фактором является острая или хроническая интоксикация гепатотоксическими веществами: диоксином, хлорированными углеводородами, органическими растворителями и другими промышленными ядами, сивушными маслами, тяжелыми металлами (список гепатотоксических веществ в окружающей среде, в быту и на производстве постоянно растет). Реже нарушения функций печени обусловлены расстройствами регионарного кровообращения и хронической гипоксией.

В процессе лечения используются препараты из разных фармакологических классов; в этой главе будут кратко рассмотрены лишь те из них, которые оказывают лечебное или профилактическое действие непосредственно на печень.

ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Образование желчи гепатоцитами происходит непрерывно, она выделяется в желчные капилляры, из них — в мелкие и более крупные протоки, которые собирают ее в общий желчный проток. В межпищеварительном периоде желчь депонируется в расширениях крупных протоков («ампулах») и в пузыре, где концентрируется в 4—10 раз в результате всасывания воды. Концентрированная желчь склонна кристаллизироваться вокруг центров кристаллизации (слущенный эпителий, микробные тела) и образовывать песок и конкременты. Объем желчного пузыря невелик — 40—60 мл. В общем желчном протоке на входе в пузырный проток и на выходе в двенадцатиперстную кишку имеются сфинктеры.

Основное значение для выделения желчи имеет вагусная иннервация. Она вызывает расслабление сфинктеров и сокращение пузыря (симпатическая — наоборот). С учетом этой роли следует крайне осторожно относиться к неоправданно частому назначению холиноблокаторов (атропин, платифиллин и др.) при спазмах желчевыводящих путей. Здесь показано применение миотропных спазмолитиков (дротаверин, папаверин и др.).

В межпищеварительном периоде желчь поступает в двенадцатиперстную кишку в небольших количествах, массивный выброс ее происходит во время акта пищеварения, основным стимулом является местный гормон — холецистокинин, который вырабатывается эпителием двенадцатиперстной кишки в ответ на поступление в нее с пищевым комком HCl, жиров и экстрактивных веществ. Объем продукции желчи в сутки составляет в среднем 1 л. Печень осуществляет не только секреторную, но и экскреторную функцию. С желчью экскретируются и некоторые лекарственные вещества и их метаболиты.

Для нормального пищеварения наиболее важны желчные кислоты — холевая и дезоксихолевые (хенодиол и урсодиол). Они эмульгируют пищевые жиры, значительно увеличивая поверхности взаимодействия с панкреатическими липазами, и переводят последние из неактивных форм в активные. Тем самым обеспечивается переваривание жиров до резорбирующихся в тонком кишечнике фрагментов и их ассимиляция, а также всасывание жирорастворимых компонентов пищи, включая витамины А, D, Е, К. Кроме того, желчные кислоты повышают активность панкреатических протеаз и амилазы и оказывают бактериостатическое действие на гнилостную микрофлору кишечника. Нарушение внешнесекреторной функции печени (чаще — механическая задержка желчевыделения) вызывает не только утрату способности к перевариванию жиров и их выведение с калом (стеаторея), но и всасывание экскретируемого с желчью билирубина с окраской склер, затем кожи в желтый цвет — желтуху.

Холесекретики (холеретики). Так называют вещества, которые усиливают образование желчи гепатоцитами и ее ток во внутриспеченочных желчных ходах, поступление в общий проток и желчный пузырь. К ним относят прежде всего препараты, содержащие сами желчные кислоты, которые, всасываясь в кровь и поступая в печень, стимулируют желчеобразовательную функцию гепатоцитов (образующаяся желчь содержит несколько повышенное количество желчных кислот) и одновременно (невсасавшаяся часть) выполняют, хотя и в недостаточном виде (их мало), заместительную роль.

В качестве таких холесекретиков используются комбинированные препараты: *холензим* (содержит сухую желчь 100 мг + ферменты поджелудочной железы и слизистой тонкого кишечника) и *аллохол* (сухая желчь 80 мг + активированный уголь + сухие экстракты крапивы и чеснока). Входящие (кроме сухой желчи) в состав препаратов компоненты расширяют спектр их полезных свойств: холензим улучшает пищеварение, аллохол подавляет процессы брожения в кишечнике, адсорбирует газы, оказывает противовоспалительное действие.

Препарат естественной желчной кислоты — *урсодезоксихолевая кислота* (*урсолив*, *урсодез*, *урсофальк*) обладает не только желчегонным действием, но и способствует растворению желчных камней (холелитолитическое действие), оказывает гепатопротекторное действие

Ключевая роль в лечении заболеваний печени принадлежит, однако, лекарственным растениям, в том числе в качестве холесекретиков. Холесекреторным действием обладают в основном флавоноиды и эфирные масла *бессмертника*, *кукурузных рылец*, *барбариса*, *плодов рябины* и *шиповника*, *цветков пижмы*, *корня куркумы* и *одуванчика* и ряда других. Перечисленные растения или сборы растений применяются в виде настоев, отваров. Фармпромышленностью выпускаются экстракты из отдельных или нескольких растений, сумма очищенных действующих начал и отдельные полусинтетические вещества на их основе. Например, экстракт листьев артишока в капсулах (*хофитол*), экстракт плодов шиповника в виде сиропа (*холосас*), масло семян тыквы в капсулах (*тыквеол*).

Растительные холесекретики умеренно активируют функцию гепатоцитов, повышают секрецию сбалансированно всех компонентов желчи, оказывают противомикробное и противовоспалительное действие. Некоторые растительные холесекретики стимулируют выведение желчи (препараты барбариса, пижмы). Хофитол и тыквеол обладают гепатопротективным действием.

Выпускаются и синтетические холесекретики — *гимекромон* (*одестон*). Желчегонное действие препарата обусловлено увеличением секреции преимущественно воды и электролитов в желчные капилляры, понижением вязкости и улучшением текучести желчи. Гимекромон обладает также свойствами холекинетика — снижает тонус (снимает спазм) желчевыводящих путей, стимулирует выведение желчи в двенадцатиперстную кишку.

Показанию к применению холесекретиков: хронический холецистит и холангит, хронический гепатит, панкреатит, метеоризм, функциональные расстройства ЖКТ при погрешностях в питании.

Назначают холесекретики через 30–40 мин после еды. Помимо увеличения объема продукции и разжижения желчи они способствуют ускорению ее тока на всем протяжении желчевыводящих путей. В результате лучшего дренажа последних ухудшаются условия для развития микрофлоры, ослабляется воспалительный процесс.

Холесекретики *противопоказаны* при острых гепатитах, холангитах и холециститах, панкреатитах, язвенной болезни, гастритах и дуоденитах в стадии обострения, при желчнокаменной болезни с закупоркой выводящих протоков, желтухе. Не показаны они и при глубоких морфологических изменениях паренхимы печени, так как стимуляция оставшегося резерва функций может привести к его истощению.

Холекинетики. К ним относят вещества, вызывающие сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктеров (Одди и др.) с выбросом пузырной желчи в двенадцатиперстную кишку. Механизм действия большинства из них состоит

в специфическом раздражении дуоденума, в результате чего происходит выделение в кровь гормоноподобного фактора — холецистокинина, который, собственно, и реализует кинетический эффект.

Наиболее надежным действием обладает *магния сульфат*, который в виде теплого раствора (25—10 % по 50—200 мл соответствующей концентрации) вводят с помощью дуоденального зонда 1 раз в несколько дней либо (менее надежно) назначают внутрь (25 % раствор по ст. ложке 3—4 раза в день в течение 2—3 нед.), либо проводят тюбаж: лежа на правом боку, больной в течение получаса глотками выпивает 100 мл 10—20 % раствора магния сульфата, после чего на область печени кладут грелку и больной в том же положении лежит еще 1,5—2 ч; процедуру повторяют с интервалами 5—7 дней.

Холекинетическим действием обладают также *сорбитол* (по 50—75 мл 10 % раствора 2—3 раза в день до еды); *растительные масла*: *оливковое*, *подсолнечное*, *облепиховое* (по 1—2 ст. ложки 2—3 раза в день, можно сбобрить лимонным соком); растения, содержащие горечи (*одуванчик*, *тысячелистник*, *полынь*, *вахта* и др.); эфирные масла: *можжевельника*, *тмина*, *кориандра* и др.; *экстракт* и *сок плодов клюквы*, *брусники* и др.; а также синтетический препарат *гимекромон* (*одестон*) (см. «Холесекретики»).

Показания к применению холекинетиков: атония желчного пузыря с застоем желчи и дискинезия, хронический холецистит и хронический гепатит, анацидные и сильно гипоацидные состояния.

Они *противопоказаны* в острой фазе заболеваний печени, при наличии камней в желчном пузыре, при обострениях гиперацидных гастритов и язвенной болезни.

Следует отметить, что между холесекреторным и холекинетическим эффектами существует очевидная связь: холесекретики одновременно с усилением продукции желчи и ее разведением увеличивают выделение желчи в кишечник, а кинетики, вызывая опорожнение пузыря и улучшая отток желчи, тем самым усиливают секреторную функцию печеночных клеток. Важно подчеркнуть, что решающее значение в лечебном действии тех и других имеет улучшение дренажа желчевыведительной системы. Постоянный ток желчи устраняет ее застой в протоках и пузыре, ухудшаются условия для развития инфекции, образования камней, ослабляется воспалительный процесс как в желчных путях, так и в паренхиме печени.

Для ослабления спастических явлений в желчевыводящих путях (сфинктеры протоков, желчный пузырь) целесообразно использовать **спазмолитики**: миотропного действия — *папаверин*, *дротаверин* (*но-шпа*), или нейротропного действия — М-холиноблокаторы — *платифиллин*, *метоциния йодид*, *гиосцина бutilбромид* (*бускопан*) и др. Применяют спазмолитики для устранения болевого синдрома, часто сопровождающего патологию желчевыводящих путей. При умеренной интенсивности болей они эффективны и хорошо сочетаются с другими гепатотропными средствами; при интенсивной боли, во время приступа желчно-каменной болезни со стойкой или периодической закупоркой общего желчного протока или протока пузыря камнем боли с помощью этих спазмолитиков не снимаются (хотя их нужно вводить парентерально и вместе с анальгетиком), требуется неотложная медицинская помощь.

Хронически рецидивирующие холангит, холецистит, гепатит вообще требуют длительной терапии (месяцами, годами) и после снятия обострения требуют поддерживающего и противорецидивного лечения с помощью фитосредств. Питье чаев, настоев или отваров трав (по совету фитотерапевта) переходит в разряд при-

вычки с чередованием сборов и приема препаратов отдельных растений (между 1—1,5-месячными курсами лечения сборами).

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА (ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ)

Лекарственные средства, повышающие резистентность тканей печени к различного рода неблагоприятным воздействиям, уменьшающие повреждения и деструкцию клеток паренхимы.

В результате агрессивного воздействия (химического, инфекционного, гипоксического и т. п.) клетки печени претерпевают дистрофические изменения разной степени. Задача фармакотерапии состоит в том, чтобы предупредить гибель умеренно дистрофических клеток и повернуть их судьбу в сторону восстановления, защитить еще здоровые элементы органа от вовлечения в патологический процесс.

Применительно к заболеваниям печени наибольшее значение приобрели препараты, получаемые из растений, особенно из расторопши пятнистой (содержит силимарин — смесь флавоноидов силибинина, силидианина и силикристина в соотношении 3 : 1 : 1). Фармпромышленностью выпускается в виде таблеток, капсул, драже *расторопши пятнистой плодов экстракт (силибинин, силимар, карсил, легалон)*. Эффективность препарата доказана практикой, хотя механизм защитного действия раскрыт лишь частично. Установлено, что флавоноиды расторопши обладают выраженной антиоксидантной активностью и имеют высокую гепатотропность. В гепатоцитах они нейтрализуют повреждающее действие активных радикалов кислорода на клеточные мембраны и другие структуры клеток. Стабилизация мембран, стимуляция синтеза РНК, белка и фосфолипидов улучшает течение восстановительных процессов и способствует повышению устойчивости клеток печени к повреждающим воздействиям.

В поврежденных клетках, испытывающих к тому же энергетический дефицит, активируются ферменты (в частности, фосфолипазы), которые с участием перекиси водорода и простых (негеминных) соединений железа образуют весьма агрессивные свободные радикалы. Последние окисляют жирные кислоты мембран, повреждают их, высвобождают из лизосом ферменты аутолиза, «добираются» до хромосом и могут вызвать в них мутации. Не случайно процессы старения и канцерогенеза отчасти связывают с действием свободных радикалов. В организме в небольших количествах они образуются постоянно, но есть довольно сложная защитная система, которая препятствует образованию свободных радикалов и «гасит» их — ферменты супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза (содержит селен), токоферол и другие. Однако в условиях патологии многоступенчатая физиологическая антиоксидантная система оказывает недостаточно быстрый и надежный эффект. Поэтому в терапии все шире применяются препараты, именуемые **антиоксидантами**.

Большинство природных антиоксидантов находятся в растительном сырье. Это травы, богатые флавоноидами, полифенолами, эфирными маслами, каротиноидами (провитамин А). Антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность в наибольшей мере присуща некоторым флавоноидам (в разных растениях содержатся до 400 соединений этого ряда, как правило, в виде наборов). Антиоксидантное действие, т. е. способность прямо нейтрализовать различные свободные радикалы, универсально и проявляется в любой ткани, органе при повреждении, воспалении. Поэтому антиоксиданты имеют широкий спектр показаний. Из витаминов наибольшей активностью обладают витамин Е (токоферол), витами-

ны А, Р, С. Однако при заболеваниях печени жирорастворимые витамины Е и А всасываются плохо, как и каротиноиды (провитамины А). Флавоноиды с антиоксидантными свойствами активнее токоферола и хорошо всасываются. Источником получения препаратов флавоноидов является растительное сырье.

Препараты расторопши принимаются обычно за 30–40 мин до еды. Они хорошо переносятся и не вызывают побочных реакций, лишь иногда наблюдается повышенная чувствительность (сыпи, тошнота и др.), которая становится противопоказанием к дальнейшему приему препарата.

Другую группу гепатопротективных средств составляют вещества, участвующие в построении клеточных мембран, — фосфолипиды (ФЛ), ненасыщенные жирные кислоты, холин, незаменимые аминокислоты метионин и цистеин и др. В коммерческие препараты обычно включают некоторые витамины, необходимые для восстановления мембран и участвующие в антитоксической функции печени. К таким гепатопротекторам относятся фосфатидилхолин, выделенный из соевых бобов, в виде препарата (*эссенциальные фосфолипиды, эссенциале форте Н, эсливер, антралив*) и комбинированные препараты: *эсливер форте* (ФЛ + витамины Е, РР, В₆, В₂, В₁, В₁₂), *эслидин* (ФЛ + метионин), *фосфонциале* (ФЛ + силимарин), *фосфоглив* (ФЛ + натрия глицирризинат — с иммуномодулирующим и противовирусным действием). Выпускаются препараты ФЛ в капсулах (принимают по 2–3 капсулы 3 раза в день перед едой) и в ампулах для внутривенного введения в особо критических случаях. Недостатком препаратов является только высокая цена.

Гепатопротекторным действием обладают также *адеметионин (гептрал), тиоктовая кислота (тиолепта), урсодезоксихолевая кислота (урсолив, урсодез, урсософальк)*.

Показаниями к применению гепатопротективных средств (в отличие от желчегонных) являются заболевания, в которые в большой степени или изначально вовлечена паренхима печени:

- хронические гепатиты, гепатохолангиты, цирроз печени (поддерживающая и восстанавливающая терапия);

- токсические поражения печени (гепатозы) промышленными ядами и другими гепатотоксичными веществами, в том числе лекарственными (противотуберкулезные средства, пероральные контрацептивы, парацетамол, некоторые антибиотики и др.), алкогольная болезнь печени; профилактика таких поражений;

- острые гепатиты разной природы, печеночная кома и прекома;

- профилактика вторичных поражений печени при сепсисе, обширных ожогах, синдроме сдавления и в других критических ситуациях, когда вовлечение органа в патологию вероятно или неизбежно и позднее может обернуться большими неприятностями. Такая патология является показанием к внутривенной терапии и профилактике препаратами группы эссенциале, которые вводятся внутривенно.

Средства, регулирующие моторику желудочно-кишечного тракта

В эту большую и достаточно пеструю группу лекарственных средств входят препараты, оказывающие влияние на моторику разных отделов ЖКТ, причем часто с противоположным по характеру действием и столь же противоположными целями применения. Все они — средства симптоматической терапии, и стра-

тегический успех лечения предполагает устранение (или сглаживание) причин, повлекших те или иные нарушения моторики. К препаратам этого ряда можно отнести:

- 1) рвотные и противорвотные средства;
- 2) прокинетические препараты, регулирующие моторику верхних отделов ЖКТ;
- 3) слабительные средства;
- 4) противодиарейные (противопоносные) средства.

РВОТНЫЕ И ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты, способные возбуждать (рвотные) или блокировать (противорвотные) хеморецепторы триггерной зоны рвотного центра и другие звенья рвотного акта.

Возникновение рвоты связано с возбуждением рвотного центра, заложенного в продолговатом мозге и тесно связанного с другими центрами: дыхательным, сосудодвигательным, центром блуждающих нервов и др. Акт рвоты имеет в принципе защитное значение и направлен на удаление из желудка раздражающих веществ. Рвота может быть вызвана рефлекторно импульсацией со слизистой глотки, желудка, кишечника, других полых органов в результате раздражения, растяжения органа. Импульсация поступает прямо к рвотному центру по афферентным волокнам (рефлекторная рвота), она может поступать к нему и из высших отделов мозга (психогенная рвота), и по волокнам от вестибулярного аппарата (синдром укачивания). Однако решающее значение в возникновении рвотного акта принадлежит хеморецепторам триггерной зоны¹, являющейся своего рода «накопителем» раздражений до критического уровня, после чего она разряжается импульсами к рвотному центру (англ. *trigger* — спусковой крючок, курок).

Клетки триггер-зоны несут на своих мембранах D_2 -дофаминовые рецепторы. Специфическими возбудителями этих рецепторов являются дофаминомиметики (апоморфин и др.), а блокаторами — многочисленные дофаминоблокаторы, в том числе из группы антипсихотических средств (см. «Психотропные средства»). Естественно, дофаминомиметики могут использоваться в качестве рвотных средств, дофаминоблокаторы — противорвотных. В настоящее время к назначению рвотных средств (апоморфин, рефлекторно действующие на слизистую желудка сульфаты меди и цинка, отвары корня ипекакуаны, травы баранца и др.) прибегают крайне редко, хотя еще в недалеком прошлом их применяли охотно. Во всех случаях при острых отравлениях, после употребления недоброкачественной пищи и т. п., когда это возможно, нужно предпочесть промывание желудка, адсорбенты и солевые слабительные.

Важную роль в развитии рвоты помимо D_2 -дофаминовых рецепторов играют серотониновые 5-HT_3 -рецепторы. Установлено, что в триггер-зоне рвотного центра серотониновые рецепторы также выполняют активирующую функцию. Кроме того, они участвуют в механизме возбуждения чувствительных (вагусных) окончаний в тонком кишечнике и желудке, инициирующих поток импульсов в центр и запускающих рефлекторную рвоту (в слизистой оболочке ЖКТ серотонин высвобождается из энтерохромаффинных клеток под влиянием противоопухолевых средств).

¹ Триггерная (пусковая) зона расположена в области дна IV желудочка (*area postrema*) головного мозга снаружи гематоэнцефалического барьера, реагирует на химические вещества, содержащиеся в крови.

Тошнота и рвота возможны вследствие перевозбуждения вестибулярного аппарата при укачивании (кинетозах) во время езды на транспорте, при полетах и некоторых болезнях (синдром Меньера и др.). В подобных случаях в провоцировании рвоты участвуют H_1 -гистаминовые рецепторы, а также M_1 -холинорецепторы в клетках рвотного центра и в синапсах путей (вестибулярно-мозжечковых), передающих в центр импульсы от вестибулярного аппарата.

Возбудителями хеморецепторов триггер-зоны могут быть многочисленные химические факторы нарушенного обмена веществ при недостаточности функций почек и печени, при беременности (особенно в I триместре). Прямым возбуждающим действием на триггер-зону обладают многие лекарственные вещества: опиоидные анальгетики, некоторые общие анестетики, противопаркинсонические, противоопухолевые средства, сердечные гликозиды и ряд других. С большей или меньшей вероятностью они могут провоцировать рвоту, особенно при повторных использованиях, и это нередко служит препятствием для продолжения терапии. У больных нередко вырабатывается «рвотная готовность» в отношении таких лекарств.

Рефлекторная рвота возникает при многих патологических состояниях: инфаркт миокарда, повышение внутричерепного давления при менингитах, черепно-мозговых травмах, язвах желудка, после операций на органах груди и живота, после наркоза и т. п. При этих состояниях рвота не только субъективно тяжела, но и просто опасна. Кроме того, она может привести к аспирации (попаданию рвотных масс в дыхательные пути) кислых рвотных масс, содержащих к тому же разную микрофлору (особенно опасны анаэробы). В результате развивается трудно поддающаяся лечению аспирационная пневмония, повреждается легочная ткань. Особенно опасна многократная, тем более «неукротимая» рвота, которая ведет к обезвоживанию, потере калия, нарушению питания, ослаблению организма. В первую очередь это касается детей, пожилых больных, лиц с тяжелой патологией.

Многие лекарственные вещества оказывают на слизистую желудка раздражающее действие и вызывают тошноту («предрвоту»), которая при длительном приеме препаратов или при наличии предпосылок (гастрит, язва желудка), повышенной реактивности рвотного центра и психической настроенности реализуется в акт рвоты, что нередко заставляет отказаться от приема необходимых препаратов.

Нежелательность и опасность рвотного акта в большинстве ситуаций требуют применения лекарственных средств с целью профилактики и купирования рвоты. Поскольку рецепторная «оснащенность» структур, вовлекаемых в рвотный акт, определена, появилась возможность целенаправленного выбора соответствующих противорвотных средств и проведения их разработки. Одни препараты обладают относительно универсальным действием, другие эффективны при рвоте определенного происхождения. По механизму действия противорвотные средства подразделяются на следующие группы:

1) блокаторы серотониновых $5-HT_3$ -рецепторов: *ондансетрон* (зофран), *трописетрон* (тропиндол), *границетрон* (авомит);

2) блокаторы дофаминовых D_2 -рецепторов: *домперидон* (мотилиум), *метоклопрамид* (церукал, церуглан), *тиэтилперазин* (торекан);

3) блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов: *дименгидринат* (авиамарин, драмина), *дифенгидрамин* (димедрол), *прометазин* (типольфен), *гидроксизин* (атаракс).

Надежным противорвотным действием обладают дофаминоблокирующие антипсихотические средства: производные бутирофенона (*галоперидол*, *дроперидол*), многие производные фенотиазина (*трифлуоперазин*, *перфеназин*), *сульпирид*

и другие. Однако в настоящее время назначение их (кроме сульпирида) в качестве противорвотных средств ограничено из-за большого количества побочных эффектов и противопоказаний (см. «*Антипсихотические средства*»). Применявшиеся ранее для борьбы с укачиванием М-холиноблокаторы центрального действия (*скополамин, аэрон*) исключены из практики.

Ондансетрон, тропisetрон и гранisetрон блокируют как центральные (в триггер-зоне), так и периферические (в слизистой тонкого кишечника, желудка) серотониновые 5-НТ₃-рецепторы. Применяют эти препараты для предупреждения и устранения рвоты, связанной с терапией злокачественных новообразований цитостатическими противоопухолевыми средствами, лучевой терапией, применением общих анестетиков. Назначаются 1–2 раза в сутки внутрь (таблетки, капсулы, сироп), в виде ректальных свечей (ондансетрон), внутривенно или внутримышечно.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, утомляемость, диарея, аллергические реакции и др.

Домперидон селективно блокирует дофаминовые D₂-рецепторы триггер-зоны рвотного центра, плохо проникает в ЦНС. *Метоклопрамид* блокирует не только дофаминовые, но и серотониновые 5-НТ₃-рецепторы, лучше проникает в ЦНС. Оба препарата применяются при тошноте и рвоте, связанных с наркозом, лучевой терапией, побочными эффектами лекарственных средств, заболеваниями ЖКТ. При рвоте, вызываемой противоопухолевыми средствами, уступают по эффективности препаратам группы ондансетрона, не устраняют тошноту и рвоту при укачивании. Назначаются внутрь (таблетки) 3–4 раза в день; в тяжелых случаях (при неукротимой рвоте) метоклопрамид вводят внутримышечно или внутривенно. Домперидон переносится хорошо, метоклопрамид может вызывать усталость, головную боль, агранулоцитоз, возможны экстрапирамидные расстройства, повышение уровня пролактина.

Тиэтилперазин относится к производным фенотиазина, но не обладает антипсихотическим действием. Блокирует дофаминовые D₂-рецепторы триггер-зоны и самого рвотного центра, оказывает центральное М-холиноблокирующее действие. Эффективен при рвоте любого происхождения. Назначается внутрь (таблетки), внутривенно или внутримышечно, в виде ректальных свечей. Может вызывать сухость во рту, тахикардию, гипотензию, сонливость, экстрапирамидные расстройства, нарушения функций печени и почек.

Антигистаминные средства *дименгидринат (авиамарин), дифенгидрамин (димедрол), прометазин (пипольфен)* и анксиолитик *гидроксизин (атакакс)* хорошо проникают в ЦНС и блокируют центральные H₁-гистаминовые рецепторы. Препараты обладают также центральным М-холиноблокирующим действием, что имеет существенное значение для их противорвотного и противокинетозного (при укачивании) действия. Применяются для предупреждения и купирования тошноты и рвоты, возникающих при вестибулярных нарушениях: морской, воздушной болезни и других кинетозах, приступах головокружения, болезни Меньера; а также при рвоте в послеоперационном периоде. Назначают обычно внутрь в таблетках 1–2 раза в день для профилактики кинетозов за 30 мин до поездки.

Побочные эффекты: седативное действие, сонливость, периферические холиноблокирующие эффекты (сухость во рту, тахикардия и др.).

Более безопасным при кинетозах является применение средств, ускоряющих адаптацию организма к укачиванию, — растительных адаптогенов (препараты элеутерококка, женьшеня), метапрота.

В ряде случаев лучшим способом лечения рвоты является устранение причины. При рвоте рефлекторного происхождения, связанной со спазмом гладкомышечного органа (например, при почечной колике), купировать спазм и одновременно рвоту позволяет применение спазмолитических средств (платифиллина, гиосцина бутилбромида, дротаверина); при местном раздражении желудка — использование внутрь местных анестетиков (бензокаина, прокаина), обволакивающих средств (слизи из крахмала, алмагеля); при отеке мозга — мочегонных средств (маннитола, фуросемида). Для лечения психогенной рвоты применяют анксиолитики (диазепам, феназепам и др.), седативные средства (препараты валерианы, пустырника). В тяжелых случаях при неукротимой рвоте прибегают к применению глюкокортикоидных препаратов (дексаметазона, метилпреднизолона).

Противопоказания. Применение противорвотных средств у больных в коме, при глубоком угнетении ЦНС, при кишечной непроходимости и желудочно-кишечных кровотечениях и перфорациях язвы не показано.

ПРОКИНЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Небольшая группа препаратов, восстанавливающих тонус, перистальтические сокращения и нормальный темп перемещения пищи на пути пищевод — желудок — верхний отдел тонкого кишечника и нормализующих тонус сфинктеров.

Нарушения моторики верхнего отдела ЖКТ сопровождают многие заболевания органов пищеварения. Недостаточный тонус нижнего пищевого сфинктера ведет к забрасыванию кислого содержания желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс) с повреждением его слизистой и развитием эрозивного воспаления или язв пищевода. Несостоятельность пилорического сфинктера приводит к дуоденогастральному рефлюксу с частым или постоянным поступлением желчи в желудок и агрессивным действием ее на слизистую, что может вызвать образование труднозаживающих язв. Наконец, ослабление нормальных перистальтических сокращений самого желудка сопровождается задержкой в нем пищи с ощущением тяжести и неопределенных болей в эпигастриальной области, ощущением переполнения желудка, вздутием живота, тошнотой, отрыжкой, срыгиванием, иногда — рвотой. Все эти сдвиги наслаиваются на имеющуюся патологию (гастриты, язвенная болезнь, эзофагиты и др.) либо развиваются самостоятельно и предшествуют этой патологии. В любом случае они требуют коррекции нарушенной моторики.

Первым специальным средством, нормализующим моторику верхнего отдела ЖКТ (пищевода, желудка и тонкого кишечника), — прокинетиком — оказался *метоклопрамид*, который был разработан как противорвотное средство. По мнению гастроэнтерологов, основная его ценность в лечении патологии органов пищеварения связана именно с прокинетической активностью. Механизм такого действия не вполне изучен. Полагают, что он также (как и противорвотный эффект) связан с его D_2 -дофаминоблокирующим действием, но не на рецепторы триггерной зоны, а на аналогичные рецепторы в мезентериальных нервных сплетениях пищевода, желудка и тонкого кишечника. Выключение тормозных дофаминовых рецепторов возобновляет деятельность физиологических механизмов регуляции тонуса сфинктеров и нормальной моторики верхнего отдела ЖКТ. Кроме того, метоклопрамид активизирует серотониновые $5-HT_4$ -рецепторы вставочных холинергических нейронов нервных сплетений, при этом усиливается выделение ацетилхолина, стимулирующего двигательные нейроны, что способствует усилению сокращений желудка и тонкого кишечника. Пропульсивное действие препарата

сохраняется после частичной резекции желудка и ваготомии, но устраняется атропином.

Под влиянием метоклопрамида нормализуются тонус и перистальтика желудка, ускоряется его опорожнение, улучшаются моторика двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника, тонус сфинктеров, опорожнение желчного пузыря. На желудочную секрецию и желчеобразование препарат действия не оказывает.

Показания к применению в качестве прокинетического средства: нарушения моторики верхнего отдела ЖКТ в восстановительном периоде после операций на желудке и кишечнике; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; атония и гипотония желудка; дискомфорт в эпигастрии функционального характера; в составе комплексной терапии гастродуоденальных язв (развести по времени с приемом антацидов); дискинезия желчевыводящих путей. Несмотря на усиление перистальтики тонкого кишечника, диареи не вызывает. Принимают препарат внутрь по 5–10 мг 3–4 раза в день (схема уточняется в ходе лечения) за 20–30 мин до еды.

Основными *побочными эффектами* метоклопрамида являются: экстрапирамидные расстройства, свойственные дофаминоблокаторам.

Таких эффектов не имеют прокинетические средства II поколения — *домперидон (мотилиум)* и *итоприд (итопра)*. В отличие от метоклопрамида, препараты II поколения после всасывания в кровь не проникают через ГЭБ и практически лишены центрального действия: не дают экстрапирамидных расстройств (они все же возможны у детей, но быстро проходят), не усиливают продукцию пролактина. Препараты блокируют D_2 -дофаминовые рецепторы в мезентериальных нервных сплетениях верхнего отдела ЖКТ, усиливают высвобождение ацетилхолина. Итоприд, кроме того, обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу, усиливает и продлевает действие ацетилхолина. Эти препараты оказывают прокинетический и противорвотный эффект — устраняют тошноту и рвоту рефлекторной природы при раздражении слизистой желудка лекарственными веществами, недоброкачественной пищей.

Все препараты этой группы довольно быстро резорбируются, пик концентрации в крови достигается через 40–120 мин, $T_{1/2}$ составляет 2–4 ч.

Противопоказано применение прокинетических средств при состояниях, когда усиление моторики желудка и кишечника может принести вред: при кишечной непроходимости, желудочных и кишечных кровотечениях, прободении стенки желудка или кишечника, перитоните, проникающих ранениях живота, при коматозном и прекоматозном состоянии.

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты растительной природы, отдельные минеральные соли и синтетические вещества, активирующие перистальтику толстой кишки либо действующие на всем протяжении кишечника.

Слабительные средства относятся к числу наиболее широко назначаемых медиками разного профиля. Основную группу потребителей этих лекарств составляют люди пожилого и весьма пожилого возраста с ограниченной двигательной активностью, понижением тонуса мышц, в том числе гладкомышечных волокон ЖКТ, ослаблением нервной регуляции моторики на всех уровнях. Атонические хронические запоры у них носят постоянный характер и вырастают в жизненную проблему.

Преходящие запоры (чаще они все же бывают хроническими) опасны у лиц с гипертонической болезнью, сердечной недостаточностью, расстройствами моз-

гового кровообращения, так как натуживание вызывает подъем венозного, артериального давления, давления черепно-мозговой жидкости и может привести к гипертоническому кризу, инсульту, инфаркту. Устранение запоров обязательно у этой категории больных. Оно необходимо и при патологии прямой кишки (геморрой, грыжи, трещины и др.), когда дефекация болезненна, а натуживание ведет к прогрессированию болезни и может вызвать кровотечение.

В клиниках часто встречаются запоры у лежачих больных после операций в первую очередь на органах живота и таза, на позвоночнике, после инфаркта, инсульта и у других пациентов с тяжелой патологией. Применение многих лекарств парализует или резко ослабляет моторику кишечника либо вызывает спазм его сфинктеров (опиоидные анальгетики, холиноблокаторы, антипсихотические средства и антидепрессанты, некоторые антациды и др.). Если основное заболевание не позволяет отменить такие препараты или заменить их на индифферентные в отношении моторики, также приходится прибегать к назначению слабительных.

Необходимость в разовом применении слабительных возникает при лечении острых отравлений и при подготовке больного к рентгенологическому исследованию органов брюшной полости, позвоночника, аорты и др. В этих случаях речь должна идти не об облегчении акта дефекации, а об удалении содержимого кишечника на всем его протяжении («проносные» средства).

Таковы основные причины применения слабительных средств и фактические показания к их применению.

Двигательная функция кишечника (маятникообразные перемешивающие сокращения и продвигающая перистальтика) регулируется центральными вагусными влияниями, местными, также холинергическими рефлексам в ответ на механическое и химическое раздражение чувствительных окончаний в слизистой кишечника. Важное значение имеет собственная миогенная активность гладкомышечных клеток — способность спонтанно ритмически сокращаться в ответ на растяжение. В реализации моторики ЖКТ принимает участие серотонин, освобождаемый энтерохромаффинными клетками подслизистой, по-видимому, на всем протяжении ЖКТ. Действие его через 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторы в межмышечных сплетениях сложное: он угнетает сокращения пилорического отдела желудка, стимулирует моторику тонкого и тормозит сокращения дистального отдела толстого кишечника. Действие других гуморальных факторов (гормона вазопрессина, вещества Р и пр.) непостоянно и, видимо, физиологического значения не имеет. Значительно важнее в регуляции тонуса и моторики кишечника мю-ОР. Через них энкефалины, эндорфины и синтетические агонисты мю-ОР оказывают сильное тормозное действие на перистальтику тонкого кишечника и, наоборот, спазмируют сфинктеры (илеоцекальный, анальный).

В нормальных условиях полное прохождение пищи по всему желудочно-кишечному тракту происходит за 24–36 ч, в среднем выделяется 150–250 г сформированных фекалий, $\frac{1}{3}$ веса которых составляют бактерии. За сутки в просвет кишечника разными железами секретруется до 9 л воды, выделяется же с калом менее 150 мл. Таковы средние характеристики моторики ЖКТ здорового человека. Естественно, что при запорах эти значения сильно изменяются в неблагоприятную сторону, резко удлиняется время нахождения химуса в кишечнике, в кровь больше поступает разнообразных токсических веществ, что отражается на функциях печени, почек.

Лечение хронических запоров должно решать не просто неприятную проблему, а заслуживает самого серьезного отношения медиков любого уровня и про-

филя работы. Устранение «острого» преходящего запора особых затруднений не вызывает.

Слабительные классифицируются по основному механизму действия:

- 1) препараты, размягчающие каловые массы;
- 2) препараты, увеличивающие объем кишечного содержимого;
- 3) препараты, раздражающие рецепторы кишечника.

Слабительные, размягчающие каловые массы, делают их более рыхлыми, облегчают продвижение по кишечнику и на выходе из него. К ним относят жидкие масла — растительные (*оливковое, кукурузное, миндальное, подсолнечное* и др.) и минеральное *вазелиновое масло (парафин жидкий)*, свечи с *глицерином*. Принятые на ночь (по 1—2 ст. ложки) растительные масла не полностью расщепляются липазами и резорбируются, большая их часть смешивается с химусом и достигает прямой кишки; менее плотный кал легче выделяется и не требует значительного натуживания. Чаше они действуют не сразу, а через 2—3 дня от начала ежедневного приема, после чего эффект становится регулярным. Вазелиновое масло более эффективно, так как не подвергается расщеплению и совершенно не всасывается, но при выделении может загрязнять белье, вызывает раздражение и зуд в анальной области, мацерацию и задержку заживления после операций на прямой кишке. Поэтому вазелиновое масло не следует применять длительно. Свечи с глицерином раздражают прямую кишку и рефлекторно стимулируют акт дефекации, эффект развивается быстро.

Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого. К ним относятся продукты питания и лекарственные препараты, богатые растительными трудноперевариваемыми волокнами, полусинтетические волокна на основе растительных и полностью синтетические. Хронические запоры в немалой степени обязаны изменению питания людей, переходу на употребление более концентрированных (по питательным веществам и калориям), глубоко переработанных продуктов. Доля нативных продуктов, богатых растительной клетчаткой, к которым ЖКТ человека эволюционно приспособлен, все уменьшается. Слабительные этой группы призваны возместить нехватку растительных волокон в пище, они являются наиболее физиологичными и практически лишены побочных эффектов даже при длительном применении. Прежде всего имеется в виду резкое увеличение в рационе богатых волокнами целлюлозы продуктов ежедневного питания: сухофруктов (яблок, малины, кураги, чернослива, инжира и др.), моркови, свеклы, брюквы и других овощей; хлеба из муки грубого помола, обогащенного отрубями; овсяной и гречневой крупы, грибов.

Считают, что для нормального функционирования кишечника требуется не менее 20—60 г пищевых волокон в сутки. Это количество может быть принято только рационализацией питания. В очищенном виде растительные волокна (отруби пшеничные, овсяные и др.), а также синтетические (метилцеллюлозу) включают в многочисленные комбинированные лекарства. При приеме препаратов, содержащих пищевые или синтетические волокна, слабительный эффект наступает обычно через 24 ч и достигает максимума через 2—3 сут при продолжающемся приеме. Смешиваясь с химусом, волокна сильно сорбируют воду, ионы (и холестерин!), набухают, увеличивают объем каловых масс, разрыхляют их, хотя стул сохраняет оформленность. За счет увеличения объема химуса раздражаются механорецепторы стенки кишечника и рефлекторно усиливается перистальтика, менее плотный кал легче выделяется.

К числу средств, прочно сорбирующих воду, разрыхляющих химус и увеличивающих его объем, можно отнести *морскую капусту в порошке*. Препарат со-

держит, кроме набухающих волокон и полисахаридов, экологически дефицитные в большинстве наших регионов соли йода и брома. При длительном приеме препарат может вызвать явления йодизма (насморк, влажный кашель и др.).

Противопоказания. Противопоказан лицам с повышенной чувствительностью к препаратам йода, при нефрите, геморрагическом диатезе, гипертиреозе.

Однако йод полезен больным атеросклерозом. К более индифферентным набухающим веществам относят *подорожника овального семян оболочку (мукофальк, натуролас, фибралакс)*, содержащую гидрофильные полисахариды (выпускается в виде порошка или гранул по 5,0 в пакетиках).

Осмотические слабительные. Основное их действие состоит в том, что они не всасываются в ЖКТ и, создавая высокую осмотическую концентрацию, задерживают всасывание в кишечнике секретированной и принятой с пищей воды, тем самым увеличивают объем содержимого, разжижают химус. Давление на стенку кишечника по мере продвижения каловых масс будет рефлекторно стимулировать его перистальтику.

В эту группу входят солевые слабительные — *магния сульфат, натрия сульфат, карловарская соль искусственная (содержит сульфаты магния и натрия)*; препараты на основе высокомолекулярного полимера полиэтиленгликоля 4000 — *макрогол (лавакол, форлакс, фортранс)*; дисахарид — *лактULOза (дюфалак)*; производное лактозы — *лактитол (экспортал)*.

Солевые слабительные действуют быстро и надежно. В зависимости от дозы обильный, жидкий неоформленный стул наступает либо через 1–3 ч, либо (малые дозы) через 5–7 ч. Эффект можно ускорить дополнительным питьем 2–3 стаканов теплой воды. Сульфаты магния и натрия создают в кишечнике высокое осмотическое давление, так как сульфатный анион не резорбируется, удерживает от всасывания эквивалентное количество катионов и воду. Действие проявляется (и «набирает силу») на всем протяжении тонкого и толстого кишечника, результатом чего является обильный, часто повторный жидкий стул, удаляющий не только сформированный кал, но и большую часть химуса («проносный», или драстический, эффект). С содержимым кишечника теряется значительное количество воды и солей, что может нарушить общий водно-солевой баланс организма. «Проносные» солевые слабительные сейчас применяют редко, в основном при отравлениях попавшими в ЖКТ ядами (магния сульфат 20–30 г в 500 мл теплой воды через катетер после промывания желудка или питье; более концентрированный раствор может вызывать пилороспазм и рвоту). Ионы магния частично всасываются и могут вызывать угнетение ЦНС и сокращать ЧСС (особенно у детей).

Высокомолекулярный полимер полиэтиленгликоль 4000 удерживает молекулы воды посредством водородных связей, благодаря этому увеличивается объем содержимого кишечника и усиливается его перистальтика. Препарат полиэтиленгликоля *макрогол (фортранс)* применяется для очищения кишечника перед инструментальным или рентгенологическим исследованием толстой кишки, при подготовке к оперативным вмешательствам. Содержимое 1 пакета (64,0 порошка) растворяют в 1 л воды. Принимают внутрь по 1 л раствора на 15–20 кг массы тела (в среднем 3–4 л) однократно вечером или в 2 приема (закончить прием за 3–4 ч до процедуры). Действие развивается в течение 3 ч. В небольшой дозе (10–20 г) *макрогол (форлакс)* применяют при хроническом запоре. Перед приемом содержимое 1 пакета (10,0 порошка) растворяют в 1 стакане воды. Слабительный эффект наступает через 24–48 ч.

В качестве слабительных с мягким послабляющим (не «проносным») действием используются *лактULOза* и *лактитол*. Эти препараты под влиянием фермен-

тов бактерий толстого кишечника расщепляются до органических кислот, действующих как несильные осмотические слабительные — задерживают всасывание воды, увеличивают объем химуса, делают каловые массы менее плотными, облегчают акт дефекации. Применяются при хроническом запоре, для регулирования стула при геморрое. После приема внутрь послабляющий эффект наступает через 1—3 дня, после чего дозу уменьшают в несколько раз (например, начальные дозы лактулозы в виде сиропа 2—3 ст. ложки в день, обычно в течение трех дней; последующие дозы — 2—5 чайн. ложек в день в 3 приема). Лактулоза и лактитол стимулируют размножение молочнокислых бактерий, тормозят выработку аммиака микроорганизмами толстой кишки и связывают его, вследствие чего полезны при недостаточности печени с явлениями азотемии.

Слабительные, раздражающие рецепторы кишечника. При правильном дозировании эти препараты оказывают послабляющий эффект — усиливают перистальтику толстой кишки и облегчают выведение оформленного стула, а при увеличении дозировок вызывают жидкий обильный стул, но также за счет содержимого толстой кишки. В эту группу входят лекарственные растения, содержащие антрагликозиды: *листья сенны, кора крушины ломкой, плоды жостера, корень ревеня и его листовые стебли, листья алоэ*. Наиболее широко используют первые три растения. Сенна остролистная (александрийский лист) в диком виде у нас не произрастает, но культивируется для фармацевтических целей. Кроме нативного препарата (брикеты из сухого спрессованного сырья) фирмы выпускают в таблетках *сеннозиды* — сумму антрагликозидов в очищенном от балластных веществ виде (*сеннаде, сеннадексин, гербион Лаксана*). Из коры крушины готовят отвар, жидкий и сухой экстракты. Экстракты сенны входят в состав комбинированных препаратов под фирменными названиями (*кафиол, регулакс* и др.). Плоды жостера и кора крушины включают в слабительные сборы для домашнего приготовления настоев.

Антрагликозиды, присутствующие в растениях и сырье, слабительным действием не обладают. Оно появляется после отщепления углеводной части молекулы в щелочной среде под влиянием бактериальных ферментов и освобождения собственно антрахинонов (эмодин, хризофанеин, сеннидины и др.). К антрахинонам очень чувствительны рецепторы толстого кишечника, они реагируют на такие концентрации этих веществ, на которые рецепторы тонкой кишки не отвечают. К тому же, именно в толстом кишечнике освобождаются основные количества антрахинонов, где и проявляется их действие. Сахаристая часть молекулы антрагликозида защищает собственно антрахинон от окисления при прохождении тонкого кишечника. Антрахиноны частично всасываются и выделяются с мочой и потом, у кормящих женщин — с молоком. При кислой реакции эти жидкости окрашиваются в желтый цвет, а при щелочной — в красный. При длительном применении препараты, содержащие антрагликозиды, могут вызвать повреждение слизистой оболочки, а затем и мышечного слоя прямой кишки. Вследствие отложения антрахинонов или продуктов их распада в макрофагах слизистой оболочки, нарушения функции нейронов постепенно развивается атрофия мышечного слоя и запор приобретает хроническое трудноустраняемое течение. Длительное применение этих препаратов может приводить также к нарушениям функции печени.

Несмотря на указанные недостатки, антрагликозидсодержащие растения и их фармацевтические препараты относятся к числу наиболее надежных слабительных не «проносного» типа. В границах нижних доз они оказывают только послабляющий эффект, делают акт дефекации нетравмирующим и легким; в больших дозах они вызывают жидкий стул за счет мобилизации химуса с еще не всосавшей-

ся водой, но тоже только в пределах нижних отделов толстой кишки. Слабительный эффект наступает через 8–10 ч (реже 6–12 ч). Это время необходимо, чтобы препарат «добрался» до толстой кишки, расщепился до антрахинонов и произвел сочетанный конечный эффект. После апробации врачебного назначения больной чаще всего сам подбирает наиболее подходящие для него время приема (на ночь или утром перед завтраком) и дозу в рекомендованных границах, обеспечивающую количественно достаточный, но не избыточный эффект.

При назначении антрагликозидных препаратов следует придерживаться некоторых общих правил:

- 1) применять их лишь в том случае, когда с запорами не удастся справиться рационализацией пищевого рациона (растительная, богатая волокнами пища, стакан кефира или простокваши утром за час до еды и на ночь, либо стакан холодной воды за 1 ч до завтрака), с помощью специальной гимнастики, увеличения двигательной активности;

- 2) принимать препараты в минимально достаточной для послабления дозе и не чаще 1 раза в 2–3 дня;

- 3) обязательно чередовать слабительные с разными механизмами действия (размягчающие, увеличивающие объем химуса, осмотические типа лактулозы, антрагликозидсодержащие).

Сходным с антрагликозидсодержащими препаратами действием обладают и некоторые синтетические средства иной химической природы — *бисакодил* (*дульколак*), *натрия пикосульфат* (*гутталакс*, *слабилен*). По характеру, срокам действия, показаниям, некоторым побочным эффектам они примерно соответствуют растительным средствам, но имеют, видимо, иной механизм действия (торможение K^+/Na^+ -АТФазы клеток слизистой, мобилизация простагландинов и др.). Назначаются они при тех же показаниях, что и растительные слабительные, и по тем же правилам, могут с ними чередоваться во избежание привыкания и утраты слабительного эффекта. Эффект развивается через 6–12 ч. Из-за многочисленных побочных эффектов применение ранее популярных фенолфталеина (*пургена*) и изафенина сейчас прекращено.

Особое место занимает *касторовое масло*, получаемое из семян клещевины, — одно из наиболее старых слабительных. В двенадцатиперстной кишке оно расщепляется панкреатическими липазами с образованием глицерина и рицинолевой кислоты, которая является сильным и специфическим раздражителем рецепторов кишечника на всем его протяжении. Задерживается всасывание воды и электролитов, а нерасщепившаяся часть касторового масла и глицерин размягчают каловые массы. Послабляющий эффект развивается через 5–6 ч после приема препарата (15–30 г в течение 30 мин) натошак; обильный повторный стул приводит к максимально полному опорожнению всего кишечника. Это создает хорошие условия для подготовки больного к рентгенологическому и другим инструментальным исследованиям и для операций на органах живота. Однако в настоящее время в качестве слабительного средства касторовое масло не применяется.

Непростую задачу составляет лечение запора (обычно острого) у маленьких детей, которое проводят с участием педиатра. У них же часто наблюдается вздутие живота с задержкой газов. В таких случаях назначают *ветрогонные чаи*, включающие семена укропа, фенхеля, тмина, траву мяты. Более радикальный путь — подавление бродильных процессов с помощью кисломолочных продуктов, которые, согласно возрасту ребенка, также подбирает педиатр.

АНТИДИАРЕЙНЫЕ (ПРОТИВОПОНОСНЫЕ) СРЕДСТВА

Симптоматические средства, устраняющие диарею (понос) путем торможения перистальтики кишечника и сокращения его сфинктеров либо ослабляющие раздражающее действие на слизистую кишечника его содержимого. Как патогенетическое лечение рассматривают ликвидацию дисбактериоза кишечника.

Диарея может иметь не только различные причины, но и разное значение для благополучия организма. Довольно безобидным, хотя и неприятным, является психогенный понос при внезапном испуге, боязни предстоящего экзамена, выхода на сцену и т. п. («медвежья болезнь»). При такой форме дискинезии кишечника речь, скорее, должна идти о профилактике поноса, что довольно легко достижимо. Выделяют также в особую форму дискинезию, обусловленную резкой сменой характера употребляемой пищи и воды (с мягкой на сильно жесткую), — «диарея путешественников». Она также хорошо поддается кратковременному симптоматическому лечению противопоносными средствами.

Гораздо большей проблемой является диарея, обусловленная инфекционными энтероколитами, выраженным дисбактериозом. Многократный жидкий стул на протяжении нескольких дней чреват опасной дегидратацией и потерей электролитов со вторичными расстройствами (гипотония, спутанность сознания, судороги, падение сердечной деятельности и др.). Такая диарея легче возникает и тяжелее протекает у маленьких детей и стариков. Наряду с нацеленной химиотерапией и применением противопоносных средств она обычно требует внутривенного вливания солевых растворов. Такое вливание часто носит спасительный характер у маленьких детей, у которых любой быстро не прекращающийся понос требует немедленных героических мер с обязательным подключением педиатра-инфекциониста. То же имеет место при холере (или подозрении на нее в эпидемиологическом очаге) у больных любого возраста: ликвидация водно-электролитного дефицита в острой фазе имеет даже большее значение, чем химиотерапия.

Инфекционные энтероколиты вызываются разными возбудителями (бактериями тифопаратифозной группы, дизентерии, кампилобактером и клостридиями, амебами и др.). Они требуют нацеленной химиотерапии, и нередко стандартное применение фталазола, сульгина или фуразолидона не имеет достаточных оснований. Противопоносные средства назначаются здесь лишь в начале терапии при очень частом и обильном жидком стуле, причем те из них, которые способны сорбировать микробные тела и токсины, смягчать раздражение и воспаление слизистой кишечника. Сильные антидиарейные средства опиоидной группы здесь не показаны. Не показаны они и при пищевых токсикоинфекциях, которые часто сопровождаются рвотой и «очистительным» (полезным) поносом и обычно не требуют особого лечения. С целью смягчения раздражения и воспаления слизистой кишечника могут, особенно у детей и стариков, применяться обволакивающие, вяжущие и сорбирующие средства.

Достаточно большая группа моторной дисфункции кишечника у людей пожилого и очень пожилого возраста обусловлена нарушениями переваривания пищи вследствие недостаточности пищеварительных ферментов и соотношений микрофлоры кишечника. В результате резкого сокращения количества бифидобактерий, бактерий молочнокислого брожения в кишечнике активизируется патогенная (ранее подавленная конкурентами) и условно-патогенная микрофлора. Основной путь лечения этой патологии — заместительная терапия полиферментными препаратами и устранение микробного дисбаланса с помощью кисломолочных продуктов и лекарств, содержащих бифидобактерии. Противопоносные средства имеют второстепенное значение.

Противопоносные средства, защищающие слизистую кишечника. К этой группе можно отнести обволакивающие и вяжущие средства, которые защищают слизистую от раздражения и умеряют воспаление, а также способные сорбировать бактерии и их токсины и ослаблять воздействие инфекционного фактора на слизистую. К числу вяжущих относят лекарства растительного происхождения, содержащие многоосновные кислоты и полифенолы, — *отвары плодов черники и черемухи* (обязательные средства «домашней аптечки» в семьях, где есть маленькие дети), *коры дуба, соплодий ольхи, отвар и экстракт корня кровохлебки*. Все они способны создавать на поверхности воспаленной слизистой защитную пленку.

Из обволакивающих и энтеросорбирующих средств высоко оценивают *сметит диоктаэдрический (сметта, диосмектит, неосмектит)*, *кремния диоксид коллоидный (полисорб МП)*, *лигнин гидролизный (полифепан)*, *полиметилсилоксана полигидрат (энтеросгель)*. Они считаются надежными и безвредными для больных любого возраста.

Средства, нормализующие микрофлору кишечника. Для коррекции у детей и пожилых людей бактериального дисбаланса, который часто является причиной активизации условно-патогенной микрофлоры (кишечная палочка, энтерококки, анаэробы и др.) и причиной хронической неустойчивости стула, широко прибегают к назначению бифидобактерий в виде фармацевтических препаратов — *бифидобактерии бифидум (бифидумбактерин)*, *бактисубтил*, *энтерол* и др. Некоторые препараты кроме бифидобактерий содержат ацидофильные лактобактерии. В активном живом виде подобные бактерии содержатся и в молочнокислых продуктах — простокваше, ацидофилине, кефире, йогуртах.

Приведенные противопоносные средства и культуры полезных бактерий (пробиотики) назначаются при моторной гиперактивности кишечника разной выраженности и этиологии. Они наиболее безопасны и с учетом возрастных ограничений могут назначаться практически всем больным, нуждающимся в прекращении диареи. Недостатком является относительно медленное развитие эффекта — на 2—3-й день от начала лечения. Быстрее других, пожалуй, действуют сильные вяжущие средства типа отвара коры дуба, но при его приеме понос легко переходит в запор.

Средства, тормозящие кишечную перистальтику. Это — препараты быстрого и очень надежного действия, но не безразличные для организма. Свое начало группа берет от опия, запирающее действие (обстипация) которого было известно давно и рассматривается как нежелательное при применении опиоидов в качестве обезболивающих средств. В качестве антидиарейного средства сейчас используют синтетический агонист опиоидных рецепторов *лоперамид (имодиум)*. Опиоидные рецепторы (мю-, возможно, и дельта-) находятся в стенке кишечника на пресинаптических окончаниях холинергических волокон, через них тормозится освобождение медиатора ацетилхолина. В результате этого замедляется перистальтика тонкой и толстой кишки и спазмируются сфинктеры. Понос прекращается очень быстро.

Лоперамид (имодиум) практически не проникает через ГЭБ, не вызывает свойственных опиоидам центральных эффектов, лишен наркотического потенциала. В то же время по способности тормозить перистальтику и опорожнение кишечника он превосходит другие опиоиды. Этот препарат рассматривают как средство выбора при необходимости надежно и быстро купировать диарею разного генеза.

Основными показаниями к применению лоперамида являются: синдром раздраженной кишки, ожидание психогенного поноса, «диарея путешественников», другие варианты диареи неинфекционной природы (при лечении цитостатиками, облучении и т. п.).

Противопоказания. Эти средства противопоказаны при язвенном колите, они затягивают выздоровление при инфекционных энтероколитах тифопаратифозной, дизентерийной этиологии, не показаны при псевдомембранозном колите.

Средства, влияющие на мускулатуру матки (маточные средства)

Препараты, предназначенные для направленного регулирования сократительной деятельности миометрия и его тонуса при патологических отклонениях в течение беременности, во время родов и в послеродовом периоде.

Матка представляет собой гладкомышечный орган, весьма подверженный многочисленным гуморальным и (меньше) прямым нервным влияниям. Ее состояние после оплодотворения и имплантации яйцеклетки, вплоть до родов, регулируется последовательно сменяющимися друг друга гормональными факторами (прогестерон, эстрогены, окситоцин), образующимися местно аутокоидами (простагландины, серотонин) и катехоламинами, секретируемыми надпочечниками (в основном) и освобождаемыми нервными окончаниями.

Маточные средства, применяемые в акушерстве, можно разделить на три группы:

1) препараты, понижающие тонус матки и ее сократительную активность, — *токолитические средства* (от греч. *tocos* — роды);

2) стимуляторы родовой деятельности — *утеростимулирующие средства* (лат. *uterus* — матка);

3) препараты, повышающие тонус матки и ускоряющие ее инволюцию в послеродовом периоде, — *утеротонические средства*.

Эта классификация, как и всякая другая, в определенной мере условна. Основные представители отдельных групп маточных средств представлены в табл. 77.

Таблица 77

Классификация маточных средств

Токолитические средства	Утеростимулирующие средства	Утеротонические средства
<i>Бета₂-адреномиметики:</i> Гексопреналин (гинипрал) Сальбутамол (сальбутабс)	Аналог гормона задней доли гипофиза: Окситоцин	Производное спорыньи, алкалоида спорыньи (<i>эргометрина</i>): Метилэргометрин (метилэргобревин)
<i>Гестагены:</i> Прогестерон Гидроксипрогестерон	<i>Препараты простагландинов:</i> Динопостон (препидил, ПГ E ₂) Динопост (энзапрост-Ф, ПГ F _{2α})	
<i>Антагонист окситоциновых рецепторов:</i> Атосибан (трактоцил)	<i>Антигестагенное средство:</i> Мифепристон (агеста, гинестрил)	

ТОКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Возможность направленного торможения миометрия открылась в связи с выяснением физиологической роли бета₂-адренорецепторов и синтеза селективных бета₂-адреномиметиков¹. В основном это свободные (внесинаптические) рецепторы в мембранах гладкомышечных клеток, активно взаимодействующие с адреналином крови и бета-адреномиметиками. Число бета₂-адренорецепторов меняется в разные периоды беременности: оно наибольшее в последнем триместре, что способствует «покою» миометрия и вынашиванию плода, а перед самыми родами и во время их — снижается, в результате чего возрастает чувствительность матки к стимулирующим факторам.

Селективные бета₂-адреномиметики являются по существу единственными средствами с выраженным и весьма надежным токолитическим действием и находят широкое применение в акушерской практике (неотложная помощь, акушерские отделения клиник, родильные дома). Эти вещества обычно хорошо переносятся, не оказывают отрицательного действия на плод и новорожденного и в рекомендуемых дозах редко вызывают побочные эффекты. Практически в качестве токолитиков используются *гексопреналин* и *сальбутамол*.

Фармакологическая характеристика этих препаратов была дана выше (см. «Адреномиметики»). Гексопреналин назначается внутривенно и внутрь. В критических ситуациях (начинающийся самопроизвольный аборт) начало внутривенного вливания может производиться струйно, но медленно, предварительно разведенным раствором (в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида разводят 10 мкг препарата). Затем по показаниям продолжают капельное вливание со скоростью 0,3 мкг/мин до прекращения схваток. В дальнейшем продолжают лечение назначением гексопреналина или сальбутамола внутрь в таблетках каждые 4—6—8 ч. Индивидуальные особенности беременных (возраст, повторность родов, гормональный фон, стрессы и т. п.) требуют корректив в назначениях.

Показания к применению токолитических препаратов многочисленны и не ограничиваются периодом беременности:

- 1) профилактика самопроизвольного аборта и преждевременных (недоношенность плода) родов;
- 2) высокий базальный тонус матки в начале родов — на таком фоне амплитуда схваток существенно снижается и они становятся малопродуктивными, роды затягиваются, нарастает угроза внутриутробной асфиксии плода;
- 3) чрезмерно быстрые роды с сильными маточными сокращениями и высокой частотой схваток, особенно у первородящих; угроза разрыва матки, особенно при диспропорции между размерами головки плода и таза матери;
- 4) гипоксия плода, обусловленная аномалиями родов, необходимость проведения внутриутробной реанимации плода;
- 5) проведение внутриутробного поворота плода, особенно при наличии двойни;
- 6) подготовка к оперативным вмешательствам в процессе родов (кесарево сечение и др.); введение бета-адреномиметиков начинают за 20—30 мин до операции.

Побочные эффекты от селективных бета₂-адреномиметиков (особенно при повторном их приеме по первому показанию): тахикардия, тремор рук, беспокой-

¹ Противоположное действие на тонус и сократимость матки оказывает активация альфа₁-адренорецепторов, однако выключение их с помощью альфа-адреноблокаторов для получения токолитического эффекта менее надежно, к тому же сопровождается многочисленными и небезопасными побочными реакциями, обусловленными блокадой альфа-адренорецепторов других органов.

ство, тошнота, запоры, редко — падение диастолического АД. Противопоказаниями являются пороки сердца, гипертиреоз, нарушения сердечного ритма, глаукома.

В случаях, связанных с недостаточной выработкой желтым телом гормона прогестерона (угрожающий выкидыш в ранние сроки беременности — до 4 мес.), при привычном аборте наряду с другими мероприятиями проводят заместительную терапию гестагенами — *прогестероном* или *гидроксипрогестероном*. Вводят препараты внутримышечно в виде масляных растворов, прогестерон 1 раз в день или через день, гидроксипрогестерон — 1 раз в неделю (см. «*Препараты женских половых гормонов*»).

При угрозе прерывания беременности в период 24—33 полных недель применяют антагонист окситоциновых рецепторов *атосибан* (*трактоцин*).

Расслабляющее действие на миометрий оказывает также антагонист кальция — *магния сульфат* (25 % раствор внутримышечно по 5—10 мл), миотропный спазмолитик *дротаверин*; в последнее время в акушерской практике начинают использовать блокаторы кальциевых каналов (*нифедипин*). Для ослабления чрезмерно сильной сократительной деятельности матки во время родов (родовых схваток) опытные акушеры иногда применяют неингаляционный общий анестетик *оксибутират натрия*.

УТЕРОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

К стимуляции родовой деятельности в акушерских клиниках прибегают часто. Для этого используются аналог гормона задней доли гипофиза — *окситоцин*, а также препараты простагландинов — *динопростон* (*препидил*, *простагландин E₂*), *динопрост* (*энзапрост-Ф*, *простагландин F_{2α}*).

Окситоцин и простагландины являются физиологическими стимуляторами миометрия и естественно включаются в процесс в эволюционно обусловленный момент, иницируя и активируя родовой акт. Для них в мембранах волокон есть специальные воспринимающие рецепторы, через которые происходит мобилизация ионов кальция из внутриклеточных депо. Они открывают трансмембранные потоки ионов, приводящие к сокращению мышечных волокон. В зависимости от дозы эти препараты могут вызывать весь спектр реакций — от возбуждения и усиления ритмических сокращений до тетануса матки. Это очень сильные и потенциально опасные средства, передозировка которых может сопровождаться тяжелыми осложнениями родов, поэтому применение их допустимо лишь в клинических условиях профессионалами-акушерами высокой квалификации.

Окситоцин — полипептидный гормон, состоит всего из 9 аминокислот, что позволяет получать синтетические аналоги с незначительными изменениями структуры. При приеме внутрь он разрушается, поэтому назначается парентерально. Внутривенное капельное введение разведенного раствора препарата дает хорошо управляемый эффект, сильнее выраженный после отхождения вод. Окситоцин не связывается белками плазмы и быстро инактивируется в печени и почках; $T_{1/2}$ его составляет около 5 мин. После благополучного завершения родов препарат может вводиться внутримышечно для остановки маточного кровотечения. Избыточное действие (неадекватно сильная индивидуальная реакция, передозировка) можно купировать срочным введением бета₂-адреномиметиков (*гексопренилин*), магния сульфата, общих анестетиков. Окситоцин усиливает секрецию пролактина передней долей гипофиза, усиливает продукцию грудного молока и способствует его выделению. В миометрии усиливает образование простагландинов.

Простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ в небольших количествах образуются в матке постоянно и как аутоактиды («местные гормоны») оказывают сосудорасширяющий и цитозащитный эффекты, улучшая кровообращение в плаценте. При родах их количество резко возрастает, они начинают участвовать в инициировании и усилении схваток, при этом способствуют раскрытию шейки матки.

Если окситоцин оказывает утеростимулирующее действие преимущественно в периоде родов, то препараты простагландинов — *динопростон* и *динопрост* — действуют одинаково на всем протяжении беременности. Эти два фактора взаимно потенцируют эффекты (иногда их вводят совместно в половинных дозах). Избыточное действие простагландинов также симптоматически купируется бета₂-адреномиметиками. Как и окситоцин, простагландины применяются только в клинических условиях.

Мифепристон — антигестагенный препарат, блокирует действие прогестерона на уровне гестагеновых рецепторов и усиливает сократительную активность матки. Применяется для прерывания маточной беременности в ранние сроки (до 6 нед.) по медицинским показаниям; для подготовки и индукции родов в комплексе мероприятий; иногда для экстренной контрацепции (посткоитальной). Назначается внутрь в таблетках. Подробные инструкции приведены в специальной литературе.

Возможной альтернативой применению утеростимулирующих препаратов является применение бета-адреноблокаторов (пропранолол). Сами они не стимулируют матку, а лишь снимают токолитический эффект эндогенных катехоламинов, реализуемый через бета₂-адренорецепторы.

Адреноблокаторы противопоказаны при угрозе сердечной недостаточности и блоках проведения, гипотонии, бронхиальной астме. При их применении осуществляют динамический контроль за показателями гемодинамики матери и ЧСС плода.

Показаниями для родовозбуждения и родостимуляции являются:

1) слабость родовой деятельности и ее аномалии, обусловленные гормональной дисфункцией («гормональная неготовность» к родам) и другими причинами; переносная беременность;

2) поздний токсикоз беременности (преэклампсия); резус-конфликт, диабет;

3) внутриутробная гибель плода; незавершившийся самопроизвольный аборт;

4) преждевременное отхождение околоплодных вод (чувствительность матки к стимуляторам и адреноблокаторам при этом возрастает);

5) необходимость прерывания беременности по медицинским показаниям (кроме указанных в пп. 2 и 3) — окситоцин и простагландины применяют капельно в/в со второго триместра беременности, а также используют экстраамниальное (с 12-й по 15-ю недели) и интраамниальное (с 16-й по 25-ю недели) введение, которое дает меньше побочных эффектов. С той же целью в клинических условиях может использоваться экстраамниально после 12 нед. беременности комбинация пропранолола с серотонином. Детализация этой проблемы здесь излишняя и небезопасная.

Противопоказания к применению утеростимулирующей терапии весьма строгие: поперечное и косое положение плода, несоответствие размеров его головки и таза матери, узкий таз, наличие на матке рубцов (перенесенные операции), угроза разрыва матки. Кроме того, есть собственные противопоказания к применению тех или иных утеростимуляторов (приводятся в инструкциях), не связанные с беременностью и родами; особенно их много для простагландинов: повышенная чувствительность, бронхиальная астма и бронхообструктивные заболевания,

глаукома, острые патологические процессы в почках, печени, заболевания кровеносной системы, тяжелая патология сердечно-сосудистой системы и пр.

УТЕРОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Послеродовая атония матки и замедленное обратное ее развитие (инволюция) практически всегда сопровождаются маточным кровотечением, которое может вести к геморрагической анемии и быть весьма значительным. В народной медицине для ликвидации маточных кровотечений издавна применялись многочисленные растительные средства (настои и отвары травы пастушьей сумки, чистеца буквицецветного, сферофизы солончаковой, листьев барбариса, травы кровохлебка и др.). Однако наиболее эффективными считались препараты спорыньи — грибка, паразитирующего на колосьях ржи. Сейчас чистые алкалоиды спорыньи (эргометрин, эрготамин и др.) в медицинской практике не используются. Применяется в качестве утеротонического средства только полусинтетическое производное эргометрина — *метилэргометрин (метилэргобревин)*.

В отличие от окситоцина и простагландинов, которые вызывают ритмические сокращения матки с периодами расслабления, способствуют раскрытию шейки, метилэргометрин приводит к стойкому сокращению миометрия. В результате сосуды механически пережимаются и кровотечение останавливается. Впрочем, в больших дозах и окситоцин действует подобным же образом. Утеротоническое действие метилэргометрина обусловлено его агонистическим действием на серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы и слабым альфа₁-адреномиметическим действием на гладкие мышцы матки.

Показаниями к назначению метилэргометрина являются:

1) маточные кровотечения после родов, аборта, ручного отделения последа; атония матки, задержанная ее инволюция после родов и аборта;

2) кровотечение после кесарева сечения, удаления миомы — по этому и предыдущим показаниям метилэргометрин вводят внутривенно или внутримышечно в зависимости от интенсивности кровотечения и его «упорства». Действие развивается через 1—5 мин и продолжается 4—6 ч;

3) дисфункциональные обильные маточные кровотечения при миомах матки, кровянистые выделения при воспалительных процессах и т. п. Выбор лекарства здесь зависит от величины кровотечений: при более обильных — метилэргометрин, в остальных случаях — растительные средства, предпочтительный путь введения — пероральный; при излишне обильных и растянутых месячных, несущих к тому же угрозу развития анемии, выбор обычно делают в пользу настоев и отваров, экстрактов лекарственных растений, прием которых начинают за 2—3 дня до начала месячных.

Противопоказаны утеротонические средства (метилэргометрин) на всем протяжении беременности, в I—II периодах родов до выхода последа, при значительной патологии сердечно-сосудистой системы, печени и почек, при септических состояниях.

Побочные реакции зависят от пути введения, дозы и исходного состояния женщины. Метилэргометрин может вызывать тошноту, рвоту, головную боль, боль в животе, повышение АД, спазм периферических сосудов. При использовании препарата для остановки послеродового кровотечения следует учитывать его подавляющее влияние на продукцию пролактина и секрецию молока.

Механизм кровоостанавливающего действия препаратов лекарственных растений изучен плохо, действие их слабее, но не сопровождается побочными реакциями.

Вопросы и тестовые задания для самоконтроля

Средства, влияющие на функции органов дыхания

1. К средствам, стимулирующим дыхательный центр, относятся:

Варианты ответов:

- а) кодеин;
- б) никетамид;
- в) преноксдиазин;
- г) сульфокамфокаин;
- д) кофеин.

2. В качестве противокашлевых средств применяются:

Варианты ответов:

- а) бутамират;
- б) бромгексин;
- в) никетамид;
- г) кофеин;
- д) преноксдиазин.

3. К муколитическим средствам относятся:

Варианты ответов:

- а) сальбутамол;
- б) мукалтин;
- в) карбоцистеин;
- г) амброксол;
- д) бромгексин.

4. Ацетилцистеин:

Варианты ответов:

- а) относится к противокашлевым средствам;
- б) относится к муколитическим средствам;
- в) снимает спазм бронхов;
- г) снижает вязкость мокроты;
- д) стимулирует дыхание.

5. Определите механизм бронхолитического действия:

- а) сальбутамола;
- б) ипратропия бромид;
- в) аминофиллина.

Варианты ответов:

- а) блокада М-холинорецепторов гладких мышц бронхов;
- б) ингибирование фосфодиэстеразы и накопление цАМФ в гладких мышцах бронхов;
- в) активация бета₂-адренорецепторов гладких мышц бронхов.

6. Для предупреждения бронхоспазма применяются:

Варианты ответов:

- а) кромоглициевая кислота;

- б) сальбутамол;
- в) зафирлукаст;
- г) тиотропия бромид;
- д) аминофиллин.

Мочегонные средства (диуретики)

1. К петлевым диуретикам относятся:

Варианты ответов:

- а) торасемид;
- б) индапамид;
- в) фуросемид;
- г) спиронолактон;
- д) этакриновая кислота.

2. Установите основную локализацию действия:

- а) гидрохлоротиазина;
- б) ацетазоламида,
- в) фуросемида,
- г) спиронолактона.

Варианты ответов:

- а) проксимальный каналец;
- б) начальная часть дистального канальца;
- в) конечная часть дистального канальца и собирательные трубочки;
- г) восходящая часть петли Генле.

3. К осмотическим диуретикам относится:

Варианты ответов:

- а) фуросемид;
- б) гидрохлоротиазид;
- в) спиронолактон;
- г) маннитол.

4. Фуросемид:

Варианты ответов:

- а) является антагонистом альдостерона;
- б) действует на начальную часть дистального канальца;
- в) действует сильно;
- г) действует длительно;
- д) расширяет сосуды и понижает АД;
- е) усиливает выведение из организма ионов калия, магния, кальция.

5. Гидрохлоротиазид:

Варианты ответов:

- а) действует быстро;
- б) диуретик средней силы;
- в) уменьшает выведение из организма ионов калия;
- г) уменьшает выведение из организма ионов кальция;
- д) действует на восходящую часть петли Генле;
- е) повышает содержание мочевой кислоты в крови.

6. К калийсберегающим диуретикам относятся:

Варианты ответов:

- а) эплеренон;
- б) маннитол;
- в) индапамид;
- г) спиронолактон;
- д) триамтерен;
- е) торасемид.

Антигипертензивные средства**1. К антигипертензивным средствам центрального действия относятся:**

Варианты ответов:

- а) гуанфацин;
- б) клонидин;
- в) небиволол;
- г) карведилол;
- д) моксонидин.

2. Установите механизм антигипертензивного действия:

- а) метопролола;
- б) карведилола;
- в) доксазозина;
- г) азаметония бромида.

Варианты ответов:

- а) блокада α_1 -адренорецепторов, понижение ОПС;
- б) блокада β_1 -адренорецепторов, понижение МОК;
- в) блокада N_p -холинорецепторов, понижение ОПС и МОК;
- г) блокада α_1 - и β_1 -адренорецепторов, понижение ОПС и МОК.

3. К антигипертензивным средствам, ингибиторам РАС относятся все перечисленные препараты, кроме:

Варианты ответов:

- а) лозартана;
- б) лизиноприла;
- в) алискирена;
- г) эпросартана;
- д) клонидина;
- е) эналаприла.

4. К антигипертензивным средствам, блокаторам кальциевых каналов относятся:

Варианты ответов:

- а) периндоприл;
- б) дилтиазем;
- в) верапамил;
- г) валсартан;
- д) амлодипин;
- е) карведилол.

5. Для купирования гипертонического криза применяются:

Варианты ответов:

- а) фуросемид;
- б) амлодипин;
- в) эналаприлат;
- г) клонидин;
- д) карведилол;
- е) натрия нитропруссид.

6. Нифедипин:

Варианты ответов:

- а) блокирует кальциевые каналы в сердце;
- б) блокирует кальциевые каналы в сосудах;
- в) понижает МОК;
- г) понижает ОПС;
- д) вызывает тахикардию.

**Антиангинальные средства.
Цереброваскулярные средства**

1. К антиангинальным средствам, снижающим кислородный запрос миокарда, относятся:

Варианты ответов:

- а) амлодипин;
- б) пропранолол;
- в) изосорбида мононитрат;
- г) винпоцетин;
- д) верапамил;
- е) нифедипин.

2. Механизм антиангинального действия нитратов связан со всем перечисленным, кроме:

Варианты ответов:

- а) расширения венозных сосудов, снижения преднагрузки на сердце;
- б) расширения артериальных сосудов, понижения постнагрузки на сердце;
- в) расширения крупных коронарных сосудов;
- г) уменьшения ЧСС и сократимости миокарда.

3. Антиангинальное действие метопролола опосредуется:

Варианты ответов:

- а) расширением периферических сосудов и снижением преднагрузки на сердце;
- б) блокадой β_1 -адренорецепторов миокарда, уменьшением работы сердца;
- в) расширением коронарных сосудов и увеличением доставки кислорода к миокарду.

4. Антиангинальное действие амлодипина опосредуется:

Варианты ответов:

- а) расширением коронарных сосудов и увеличением доставки кислорода к миокарду;
- б) расширением периферических сосудов и снижением преднагрузки на сердце;
- в) блокадой β_1 -адренорецепторов миокарда, уменьшением работы сердца.

5. Для купирования приступа стенокардии применяются:

Варианты ответов:

- а) изосорбида моонитрат;
- б) нитроглицерин;
- в) изосорбида динитрат;
- г) амлодипин;
- д) циннаризин;
- е) молсидомин.

6. К цереброваскулярным средствам относятся:

Варианты ответов:

- а) нифедипин;
- б) нимодипин;
- в) винпоцетин;
- г) верапамил;
- д) амлодипин;
- е) циннаризин;
- ж) ницерголин.

**Кардиотонические средства.
Противоаритмические средства**

1. К сердечным гликозидам относятся:

Варианты ответов:

- а) допамин;
- б) дигоксин;
- в) левосимендан;
- г) строфантин;
- д) добутамин.

2. Действие дигоксина на сердце характеризуется:

Варианты ответов:

- а) усилением и укорочением систолы;
- б) увеличением ЧСС;
- в) замедлением атриовентрикулярной проводимости;
- г) повышением возбудимости миокарда;
- д) понижением тонуса сердечной мышцы.

3. Положительным инотропным действием обладают:

Варианты ответов:

- а) амиодарон;
- б) левосимендан;
- в) лидокаин;
- г) добутамин;
- д) дигоксин;
- е) верапамил.

4. Установите пусковой механизм кардиотонического действия:

- а) дигоксина;
- б) добутамина;
- в) левосимендана;

Варианты ответов:

- а) активизирует бета₁-адренорецепторы кардиомиоцитов;
- б) ингибирует Na⁺/K⁺-АТФазу мембраны кардиомиоцитов;
- в) повышает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к ионам кальция.

5. При интоксикации сердечными гликозидами применяют:

Варианты ответов:

- а) кальция хлорид;
- б) калия хлорид;
- в) лидокаин;
- г) калия и магния аспарагинат;
- д) допамин.

6. К противоритмическим средствам класса I C относятся:

Варианты ответов:

- а) метопролол;
- б) этацизин;
- в) прокаинамид;
- г) соталол;
- д) пропафенон;
- е) амиодарон;
- ж) лаптаконитина гидробромид.

7. Для лечения наджелудочковых тахикардий применяются все перечисленные препараты, кроме:

Варианты ответов:

- а) прокаинамида;
- б) верапамила;
- в) амиодарона;
- г) лидокаина;
- д) метопролола.

8. Для лечения желудочковых тахикардий применяются:

Варианты ответов:

- а) амиодарон;
- б) верапамил;
- в) пропранолол;
- г) прокаинамид;
- д) лидокаин;
- е) дилтиазем.

9. При атриовентрикулярной блокаде применяется:

Варианты ответов:

- а) эсмолол;
- б) лидокаин;
- в) атропин;
- г) пропранолол;
- д) верапамил.

10. Амиодарон:

Варианты ответов:

- а) противоаритмическое средство;
- б) кардиотоническое средство;
- в) выраженно блокирует калиевые каналы и увеличивает продолжительность эффективного рефрактерного периода;
- г) является селективным бета₁-адреноблокатором;
- д) повышает силу сердечных сокращений;
- е) понижает артериальное давление.

Средства, влияющие на систему пищеварения
Средства, влияющие на функции органов дыхания

1. К антацидным средствам относятся:

Варианты ответов:

- а) висмута трикалия дицитрат;
- б) викалин;
- в) омепразол;
- г) алюминия фосфат;
- д) мизопростол;
- е) ренни.

2. Понижают секреторную функцию желудка:

Варианты ответов:

- а) пантопразол;
- б) алмагель;
- в) фамотидин;
- г) пирензепин;
- д) висмута трикалия дицитрат;
- е) панкреатин.

3. Установите механизм антисекреторного действия:

- а) фамотидина;
- б) лансопризола;
- в) пирензепина:

Варианты ответов:

- а) блокирует Н⁺/К⁺-АТФазу протонного насоса обкладочных клеток желудка;
- б) блокирует Н₂-гистаминовые рецепторы обкладочных и главных клеток желудка;
- в) блокирует М₁-холинорецепторы интрамуральных ганглиев и энтерохромаффиноподобных (тучных) клеток желудка.

4. Установите групповую принадлежность препаратов:

- а) висмута трикалия дицитрата;
- б) силибинина;
- в) гимекромона;

Варианты ответов:

- а) гепатопротекторное средство;
- б) желчегонное средство;
- в) гастропротекторное средство.

5. Противорвотным и прокинетическим действием обладают:

Варианты ответов:

- а) домперидон;
- б) ондансетрон;
- в) тиэтилперазин;
- г) метоклопрамид;
- д) дименгидринат.

6. При рвоте, связанной с применением противоопухолевых средств, применяют:

Варианты ответов:

- а) трописетрон;
- б) дименгидринат;
- в) домперидон;
- г) тиэтилперазин;
- д) омепразол;
- е) метоклопрамид.

7. Установить механизм противорвотного действия:

- а) метоклопрамида;
- б) домперидона;
- в) ондансетрона;

Варианты ответов:

- а) блокирует серотониновые 5-HT_3 -рецепторы триггер-зоны и тонкого кишечника;
- б) блокирует дофаминовые D_2 -рецепторы и серотониновые 5-HT_3 -рецепторы триггер-зоны;
- в) блокирует дофаминовые D_2 -рецепторы триггер-зоны.

8. При тошноте и рвоте, связанных с укачиванием (морская болезнь) применяют:

Варианты ответов:

- а) метоклопрамид;
- б) дименгидринат;
- в) домперидон;
- г) тиэтилперазин;
- д) омепразол;
- е) прометазин.

9. Какие слабительные средства применяются при хроническом запоре:

Варианты ответов:

- а) бисакодил;
- б) магния сульфат;
- в) лактулоза;

- г) лоперамид;
- д) сеннозиды?

10. Антидиарейным действием обладают:

Варианты ответов:

- а) домперидон;
- б) лактулоза;
- в) лоперамид;
- г) бисакодил;
- д) макрогол;
- е) смектит диоктаэдрический.

Средства, влияющие на мускулатуру матки (маточные средства)

1. Для стимуляции родов применяют:

Варианты ответов:

- а) прогестерон;
- б) окситоцин;
- в) гексопреналин;
- г) динопростон;
- д) метилэргометрин.

2. Для предупреждения преждевременных родов применяют:

Варианты ответов:

- а) окситоцин;
- б) метилэргометрин;
- в) прогестерон;
- г) динопрост;
- д) гексопреналин.

3. Для остановки маточного кровотечения применяют:

Варианты ответов:

- а) метилэргометрин;
- б) гексопреналин;
- в) динопростон;
- г) прогестерон.

Раздел 5

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ОБМЕННЫЕ И ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

В этот большой раздел, объединяющий лекарственные средства разной природы и назначения, вошло лишь несколько наиболее важных групп. К ним относятся гормональные препараты, гиполипидемические средства, витаминные препараты, стимуляторы кроветворения и восстановительных процессов в поврежденных тканях, плазмозамещающие и солевые растворы, препараты, влияющие на процесс свертывания крови, средства коррекции иммунных реакций.

НПВС рассмотрены в других главах учебника, поэтому им специальная глава не выделена. В силу очень большой специфики применения высокопрофессиональными онкологами-химиотерапевтами противоопухолевых препаратов авторы отказались от подробного описания их фармакологии. Это специальная область фармакологии, требующая глубоких знаний биохимии и онкологии, к тому же непрерывно пополняемая новыми средствами на основе новых подходов и идей. В учебнике дается лишь самое общее представление об этих препаратах.

Гормональные средства

Гормональные средства — вещества, полученные из эндокринных желез животных, или их синтетические аналоги, регулирующие обменные процессы, рост и регенерацию, а также воспроизводство и темпы старения организма.

Эндокринная система представляет собой группу желез и вместе с нервной системой образует сложный нейроэндокринный комплекс, который обеспечивает гомеостаз организма. Взаимодействие нервной и эндокринной систем обуславливает программирование быстрых, «срочных» (нервная система) и более длительных, «стратегических» (эндокринная система) процессов.

Собственно нейроэндокринный комплекс включает три уровня регуляции:

- 1) гипоталамус;
- 2) гипофиз;
- 3) периферические эндокринные железы.

Первый уровень регуляции — гипоталамус в ответ на нервные или химические стимулы секретирует низкомолекулярные полипептиды — местные регуляторные гормоны. Одни полипептиды могут стимулировать, другие — ингибировать секрецию гормонов аденогипофиза (передняя доля гипофиза), в связи с чем первые получили название релизинг-гормонов (РГ) (англ. *release* — освобождать), или *либеринов*, а вторые — ингибирующих гормонов, или *статинов*. Скорость секреции гипоталамических РГ и соответственно регулируемая ими скорость секреции аденогипофизарных гормонов контролируется механизмом отрицательной обратной связи. Так, понижение концентрации в крови какого-либо аденогипофизарного гормона приводит к увеличению секреции соответствующего гипоталамического РГ и, наоборот, повышение концентрации первого сопровождается уменьшением секреции второго. Подобный механизм ауторегуляции

характерен для функционирования всех звеньев эндокринной системы и должен учитываться при назначении гормональных препаратов.

Вторым уровнем регуляции нейроэндокринного комплекса является гипофиз, точнее, его передняя доля — аденогипофиз. В аденогипофизе синтезируются и выделяются в кровь *тропные гормоны*, которые контролируют функцию многих периферических эндокринных желез. Некоторые тропные гормоны (например, соматотропный гормон) могут оказывать и прямое действие на ткани. В задней доле гипофиза (нейрогипофизе) депонируются два гормона гипоталамического происхождения — вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин, оказывающие прямое влияние на органы-мишени.

Третьим уровнем регуляции нейроэндокринного комплекса являются периферические эндокринные железы: щитовидная и паращитовидные, кора надпочечников, семенники, яичники, поджелудочная железа. Гормоны мозгового вещества надпочечников (адреналин и норадреналин) описаны в разделе «Средства, действующие на передачу импульсов в адренергических синапсах».

Выделяемые эндокринными железами гормоны функционируют как химические посредники и переносят соответствующую информацию (сигнал) в клетки-мишени. Это объясняется наличием у последних высокоспецифических рецепторов, с которыми взаимодействует каждый из гормонов. Рецепторы гормонов, как и другие клеточные белки, постоянно синтезируются и разрушаются. Их число и сродство к гормону могут значительно варьировать при патологических состояниях.

Для большинства гормонов рецепторы локализованы в мембранах клеток-мишеней, для некоторых — внутри клеток (в цитозоле, ядре). Ответ на взаимодействие гормона с клеткой-мишенью реализуется через аденилатциклазный (цАМФ) и другие внутриклеточные химические посредники либо возникает после связывания с цитозольными и ядерными рецепторами (стероидные гормоны), влияя на работу генов. Гормоны действуют на такие обратимые процессы, как активация или инактивация ферментов, мембранный транспорт ионов и (или) метаболитов, оказывают влияние на функцию хромосом (на уровне транскрипции и трансляции), на синтез специфических белков. Природа и последовательность возникающих процессов определяется химическим строением гормонов и типом клетки. Изменяя обмен веществ, гормоны влияют на размножение, рост и развитие организма, модулируют его защитные реакции, созревание пола и деятельность ряда органов и таким образом осуществляют системную химическую регуляцию процессов жизнедеятельности. Для эффективного функционирования гормоны должны постоянно синтезироваться и секретироваться, действовать быстро и быстро инактивироваться, что обеспечивает возможность ауторегуляции по механизму обратной связи.

В химическом отношении гормоны подразделяются на три группы:

1) белки, полипептиды — все гормоны гипоталамуса и гипофиза, гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон), паращитовидных желез (паратиреоидин, кальцитонин) и щитовидной железы (кальцитонин); при назначении внутрь они разрушаются желудочным соком и поэтому вводятся только парентерально;

2) стероидные гормоны — гормоны коры надпочечников (минералокортикостероиды, глюкокортикостероиды) и половых желез (андрогены, эстрогены, прогестерон);

3) производные аминокислоты тирозина — гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин), мозгового вещества надпочечников (адреналин, норадреналин).

В медицинской практике гормональные препараты используются:

- для заместительной терапии при недостаточной секреции гормонов какой-либо железы (например, при диабете);
- для лечения неэндокринных заболеваний с целью симптоматической терапии (например, глюкокортикоиды при воспалительных заболеваниях суставов);
- для подавляющего воздействия (например, для предупреждения нежелательной беременности);
- в качестве диагностических средств при исследовании функционального состояния эндокринных желез (например, препараты гормонов гипоталамуса).

Для лечения эндокринных заболеваний, обусловленных гиперпродукцией какого-либо гормона, применяются антигормональные средства. Эти вещества могут тормозить синтез и секрецию гормона, превращение его в активную форму или действие на уровне рецепторов. В настоящее время в клинике используются антитиреоидные средства, антагонисты женских и мужских половых гормонов, ингибиторы секреции гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина.

Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза

Препараты гормонов гипоталамуса. Гормоны гипоталамуса являются небольшими пептидами, функция которых состоит в регуляции (усилении или торможении) высвобождения гипофизарных гормонов. В связи со сложностью получения натуральных и синтетических препаратов гипоталамических гормонов их практическое применение пока ограничено. Синтетические аналоги лишь некоторых из них по специальным показаниям применяются в эндокринологии.

Синтетический кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), повышающий секрецию адренкортикотропного гормона гипофиза, используется для исследовательских целей. Препарат соматотропин-рилизинг-гормона — *серморелин*, усиливающий продукцию гипофизарного гормона роста (соматотропный гормон, СТГ), применяется с диагностической целью у детей низкого роста. Препарат *октреотид (сандостатин)*, являющийся синтетическим аналогом соматостатина — гормона, подавляющего освобождение гипофизом СТГ, нашел применение при акромегалии (резком увеличении размеров конечностей, носа, нижней челюсти из-за избыточной продукции СТГ), а также при язвенной болезни, кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода.

Синтетические препараты *гозерелин*, *бусерелин* и *трипторелин*, соответствующие гипоталамическому гонадотропин-рилизинг-гормону, который стимулирует освобождение гипофизом гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), применяются при нарушениях функции яичников, задержке полового созревания, а также в онкологической практике.

Препараты передней доли гипофиза. Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) представляет собой комплекс из шести желез, каждая из которых состоит из особого типа клеток. Секреторная активность их находится под избирательным контролем соответствующих гипоталамических гормонов. Гипофизарные пептидные или гликопротеиновые гормоны освобождаются из особых гранул путем экзоцитоза. В аденогипофизе вырабатывается 6 гормонов: адренкортикотропный (АКТГ), соматотропный (СТГ), тиреотропный (ТТГ), пролактин, фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ). Препараты некоторых из перечисленных гормонов (табл. 78) используются специалистами-эндокриноло-

гами в тех случаях, когда необходимо воспроизвести эффекты, свойственные этим гормонам, иногда с диагностической целью.

Таблица 78

**Препараты гормонов передней доли гипофиза
и их фармакологические эффекты**

Гормон, его препараты	На какие органы-мишени действуют	Вызываемые эффекты
АКТГ: тетракозактид, синактен-депо	Кора надпочечников	Образование и секреция глюкокортикоидов в коре надпочечников
СТГ: соматропин, генотропин, растан	Печень, клетки костного мозга, фибробласты, адипоциты, лимфоциты и др.	Стимуляция роста скелета и организма в целом, синтеза белка (анаболическое действие) — опосредованы усилением синтеза соматомединов в печени
ФСГ: фоллитропин-альфа, урофоллитропин	Яичники, семенники	Стимуляция созревания фолликулов, сенсibilизация их к ЛГ; стимуляция сперматогенеза
ЛГ: лутропин альфа, гонадотропин хорионический	То же	Синтез половых гормонов (женских и мужских); стимуляция овуляции (совместо с ФСГ), образования и функционирования желтого тела

Показания к применению препаратов гормонов аденогипофиза.

Тетракозактид и другие препараты АКТГ используются как в диагностических целях при исследовании состояния функции надпочечников, так и в лечебных — когда показана противовоспалительная и иммунодепрессивная терапия (см. «Глюкокортикоиды»), однако назначение глюкокортикоидов в этих ситуациях предпочтительнее.

Соматропин (СТГ) используется для лечения карликовости, обусловленной недостаточностью этого гормона (гипофизарный нанизм), и для повышения роста у низкорослых детей.

Фоллитропин-альфа (ФСГ) применяется при выраженном недоразвитии половых желез гипоталамо-гипофизарного происхождения как у женщин, так и мужчин, при ановуляторном бесплодии.

Лутропин альфа (ЛГ) назначают женщинам при нарушении менструального цикла, некоторых формах бесплодия; мужчинам — при недоразвитии половых желез, при крипторхизме (задержка опускания яичка из брюшной полости). Разработаны препараты, ингибирующие секрецию гонадотропных гормонов гипофизом, например *даназол*, который тормозит функцию яичников, вызывает атрофию эндометрия в матке, применяется при эндометриозе. Синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-гормона — *гозерелин* — при постоянном применении ингибирует выделение гипофизом ЛГ, что ведет к снижению содержания в крови тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин, применяется при раке предстательной железы, раке молочной железы, эндометриозе.

Препараты ТТГ и пролактина в настоящее время не применяются.

Препараты задней доли гипофиза. Задняя доля гипофиза представляет собой вырост нервной ткани, а не железу. Аксоны нейронов, расположенных в передней области гипоталамуса, входят через ножку гипофиза в заднюю его долю и выделяют свой секрет прямо в кровь. В телах нейронов образуется два гормона — вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) и окситоцин. По химическому строению оба гормона относятся к пептидам. При относительной недостаточности вазопрессина возникает несахарный диабет, характеризующийся выделением больших количеств мочи низкой удельной плотности и компенсаторной жаждой, понижением АД.

Десмопрессин — синтетический аналог вазопрессина, вызывает сужение сосудов и способствует задержке воды в организме, поддерживает осмолярность жидких сред, нормальный объем крови и АД. Практическое значение имеет преимущественно антидиуретический эффект препарата. Применяется десмопрессин для лечения несахарного диабета, обусловленного недостаточностью АДГ, острой полиурии после операций в области гипофиза. Кроме того, назначают в качестве вспомогательного средства при ночном недержании мочи и с диагностической целью при определении концентрационной способности почек. Препарат вводят интраназально (капли в нос или назальный спрей) или под язык (таблетки).

Окситоцин применяется для стимуляции родов, ускорения инволюции матки, остановки послеродового кровотечения (см. «*Маточные средства*»).

Препараты гормонов щитовидной железы. Антитиреоидные средства

Щитовидная железа секретирует йодсодержащие гормоны — *тироксин* (*тетрайодтиронин*, T_4) и *трийодтиронин* (T_3), и полипептидный гормон *кальцитонин*. Первые два гормона прямо влияют на общую метаболическую активность, а последний участвует в регуляции обмена кальция. Кальцитонин образуется также в паращитовидных железах и в тимусе, характеристика его дается при описании гормонов, регулирующих обмен кальция. Йодсодержащие гормоны щитовидной железы входят в состав белка *тиреоглобулина*. Тиреоглобулин не имеет гормональных свойств, ими обладают только йодтиронины, освобождающиеся в результате протеолиза тиреоглобулина. Гипоталамический регуляторный гормон тиролиберин контролирует скорость секреции аденогипофизом тиреотропного гормона, который в свою очередь ускоряет синтез тиреоглобулина. По механизму обратной связи циркулирующие в крови тиреоидные гормоны оказывают ингибирующее влияние на синтез соответствующих гормонов — гипоталамического и гипофизарного. Секреция последнего подавляется также регуляторным гормоном соматостатином, избыточным содержанием йода в крови.

Гормоны щитовидной железы влияют на проницаемость мембран митохондрий и стимулируют транспорт электронов в митохондриях, что сопровождается повышением потребления кислорода, основного обмена и температуры тела. При гиперсекреции железы эти показатели выходят за границы нормы и являются основными симптомами гипертиреоза. Тиреоидные гормоны контролируют также синтез РНК, повышают активность многих (до 200) клеточных ферментов, регулируют рост и созревание организма, воздействуя совместно с другими гормонами почти на все эти процессы. При перемещении через цитоплазму в ядро клеточек-мишеней T_4 в значительной мере переходит в T_3 , который в 3—4 раза активнее. Благодаря стимуляции аденилатциклазы и увеличению образования цАМФ

в миокарде, тиреоидные гормоны повышают ЧСС, поддерживают ударный объем сердца, МОК, АД и взаимно потенцируют действие катехоламинов.

Препараты тиреоидных гормонов используются для заместительной терапии при гипотиреозе, когда у больных резко снижена способность щитовидной железы накапливать йод, содержание тироксина и трийодтиронина снижено до 25 % и более по отношению к нормальным значениям. Гипотиреоз проявляется заторможенностью, вялостью, ослаблением умственной деятельности. При врожденной недостаточности щитовидной железы развивается *кретинизм*. Тяжелое течение заболевания характеризуется распространенным слизистым отеком кожи и подкожной клетчатки, который обусловлен пропитыванием тканей гидрофильным муцином. Такая крайняя форма гипотиреоза получила название *микседемы*. Наиболее опасным, нередко смертельным осложнением ее является гипотиреоидная кома (ее проявления: сердечно-сосудистая недостаточность, сухая холодная кожа, отек серозных оболочек и слизистых).

Одним из первых препаратов, предложенных для лечения гипотиреоза (сейчас не применяется), был *тиреоидин*, получаемый из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота. В настоящее время используется в основном синтетический гормон щитовидной железы — левовращающий изомер тироксина *левотироксин натрия (L-тироксин)* и комбинированный препарат *левотироксин натрия + калия йодид (йодокомб, йодтирокс)*. Назначают препараты внутрь в таблетках, дозы пациентам подбирают индивидуально. Эффект развивается постепенно и достигает максимума через 2 нед.

Побочные эффекты при приеме левотироксина натрия обусловлены его влиянием на сердце, проявляются прежде всего обострением ишемической болезни сердца, тахикардией, повышением АД. Возможно повышение уровня сахара в крови.

При хроническом дефиците в организме йода развивается нетоксический (эндемический) зоб с симптомами гипотиреоза. В таких случаях, особенно в регионах с низким содержанием йода в почве и питьевой воде, рекомендуется профилактический прием *калия йодида (йодбаланс, йодомарин, микройодид)*, использование йодированной соли при приготовлении пищи. Оптимальная доза йодида составляет от 100—200 мкг/сут до 300 мкг/сут.

Антитиреоидные средства. В клинической практике сравнительно чаще, чем гипотиреоз, встречается состояние гипертиреоза — диффузный токсический зоб, или базедова болезнь. Это патологическое состояние характеризуется наличием триады симптомов: зоб, пучеглазие и тахикардия. Больные жалуются на повышенную возбудимость и раздражительность, похудание, непереносимость тепла, дрожание (тремор) рук. Основной обмен у них повышен от 20—25 % до 40—60 %. Для лечения гипертиреоза используются антитиреоидные средства, в основном *тиамазол (мерказолил)* и *пропилтиоурацил (пропицил)*, которые тормозят синтез тиреоидных гормонов.

Процесс синтеза йодсодержащих гормонов в составе тиреоглобулина включает следующие этапы:

- 1) захват йода щитовидной железой из крови;
- 2) окисление аниона йода тиреоидной пероксидазой и йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина до монойодтирозина;
- 3) дальнейшее йодирование монойодтирозина в диийодтирозин;
- 4) взаимодействие либо двух остатков диийодтирозина с образованием T_4 , либо же остатков моно- и диийодтирозина с образованием T_3 ;

5) депонирование, протеолиз тиреоглобулина и секреция гормонов в кровь.

Тиамазол и пропилтиоурацил ингибируют фермент пероксидазу, который переводит йод в активную форму (окисляет), таким образом препятствуют йодированию тирозина и образованию гормонов T_4 и T_3 . Кроме того, пропилтиоурацил ингибирует в клетках-мишенях фермент дейодиназу-I и тормозит превращение T_4 в более активный T_3 .

Антитиреоидные препараты, оказывающие прямое действие на железу (тиамазол, пропилтиоурацил), вызывают снятие или ослабление тиреотоксикоза, но размеры железы при этом увеличиваются (зобогенный эффект). Это связано с тем, что гипофиз отвечает на снижение привычной (высокой) концентрации гормонов в крови длительной усиленной секрецией ТТГ. Последний вызывает пролиферацию клеток и еще большую гипертрофию щитовидной железы.

При гипертиреозе тиамазол является препаратом выбора, в случае его непереносимости назначают пропилтиоурацил.

Побочные эффекты. Оба препарата могут вызывать тошноту, рвоту, лейкопению и тромбоцитопению, кожную сыпь.

Препараты йода (калия йодид, раствор йода спиртовой, раствор Люголя) в больших дозах (более 6 мг/сут) препятствуют синтезу тиреоидных гормонов и их высвобождению в кровь за счет торможения выработки гипофизом ТТГ, стимулирующего эти функции щитовидной железы. При этом размеры железы и ее васкуляризация уменьшаются, увеличивается плотность ткани, что облегчает проведение операции по удалению зоба. Антитиреоидный эффект препаратов йода умеренный и нестойкий, они применяются при легких формах тиреотоксикоза и для предоперационной подготовки больных, уже прошедших курс терапии тиамазолом или пропилтиоурацилом. Могут вызывать симптомы йодизма (угревидная сыпь, усиление секреции бронхиальных желез, металлический привкус во рту, тошнота, рвота и др.).

В качестве антитиреоидного средства иногда используется радиоактивный йод (^{131}I). Изотоп йода захватывается щитовидной железой и своим излучением разрушает клетки, продуцирующие гормоны. Применение радиоактивного йода быстро приводит к развитию гипотиреоза.

Лечение гипертиреоза, как и гипофункции щитовидной железы, осуществляет специалист-эндокринолог.

Препараты гормонов, регулирующих обмен кальция

Кальциевый обмен контролируется главным образом паратиреоидным гормоном паращитовидных желез и кальцитонином, который вырабатывается в основном С-клетками щитовидной железы, а также паращитовидными железами и тимусом. На кальциевый гомеостаз оказывают влияние и другие гормоны (соматотропный, тиреоидные гормоны, пролактин, инсулин, половые гормоны, глюкокортикоиды). Паращитовидные железы относятся к числу жизненно необходимых. Случайное удаление их при операции тиреоэктомии ведет к развитию судорожного состояния (тетании), которое можно устранить введением паратиреоидного гормона или кальция хлорида (действует быстрее).

Паратиреоидный гормон (ПТГ). Физиологическая роль паратиреоидного гормона в основном связана с регуляцией кальциевого и фосфорного обмена, поддержанием постоянной концентрации кальция в плазме крови. Секреция гормона

зависит от уровня кальция в крови (активируется при гипокальциемии, подавляется при гиперкальциемии). ПТГ повышает всасывание кальция и фосфора в кишечнике, усиливает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах почек, способствует (большие концентрации) выходу кальция и фосфора из костной ткани. Кроме того, способствует всасыванию кальция опосредованно, за счет образования активной формы витамина D — кальцитриола. Таким образом, содержание кальция в крови возрастает. В физиологических концентрациях гормон оказывает прямое действие на остеобласты, усиливает новообразование и минерализацию костей. Высокое содержание паратиреоидина сопровождается катаболическим (остеолитическим) действием, происходит декальцификация костной ткани и освобождение кальция в кровь. Уровень фосфатов в крови под влиянием паратиреоидина снижается вследствие уменьшения их реабсорбции в почках.

В качестве препарата используется рекомбинантный аналог человеческого ПТГ *терипаратид (форстео)*.

Показания к применению терипаратида: остеопороз у мужчин при гипогонадизме и постменопаузный остеопороз у женщин, остеопороз при длительной терапии глюкокортикоидами, гипопаратиреоз (заместительная терапия). Вводят препарат подкожно по 20 мкг 1 раз в сутки. Рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамина D.

В случае избыточной продукции ПТГ и развития опасной гиперкальциемии применяют антипаратиреоидное средство *цинакальцет (мимпара)*, которое взаимодействует с кальцийчувствительными рецепторами клеток паращитовидных желез и повышает их реакцию на внеклеточный кальций. Снижение уровня ПТГ сопровождается уменьшением гиперкальциемии.

Показания к применению цинакальцета: первичный гиперпаратиреоз (гиперплазия или аденома паращитовидных желез); вторичный гиперпаратиреоз при тяжелой почечной недостаточности; гиперкальциемия, вызванная опухолью (карциномой) паращитовидных желез. Назначается внутрь в таблетках.

Кальцитонин (микальцик, остевер). Под влиянием кальцитонина снижается содержание ионов кальция в крови. Этот гормон тормозит активность остеокластов, уменьшает их количество, в результате чего уменьшается потеря кальция костной тканью (декальцификация), подавляется резорбция (рассасывание) костей. При этом увеличивается активность остеобластов (непрямое действие), кальций и фосфаты переходят из крови в костную ткань. Под влиянием гормона понижается реабсорбция кальция и фосфатов в почках, содержание фосфатов в крови, как и кальция, снижается.

Показания к применению кальцитонина: остеопороз, возникающий в климактерическом периоде, при длительной иммобилизации пожилых больных, при лечении глюкокортикоидами, а также для лечения болезни Педжета (деформирующий остит), при некоторых формах гиперкальциемии. Оказывает также обезболивающее действие, особенно при болях костного происхождения. Назначается интраназально в виде спрея (200 МЕ/доза) или в инъекциях (подкожно, внутримышечно, внутривенно) по 1 мл (100 МЕ) 1 раз в день или 2–3 раза в неделю.

Препараты гормонов поджелудочной железы. Противодиабетические средства

Кроме экзокринной функции (выделение ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки) поджелудочная железа выполняет также важнейшую роль эндокринной железы. В ее ткани имеется до 1 млн островков Лангерганса, в которых сосредото-

чено несколько типов клеток, вырабатывающих пептидные гормоны. До 60–80 % ткани островков занимают бета-клетки, секретирующие инсулин; остальную часть формируют альфа-клетки, вырабатывающие функциональный антагонист инсулина, — глюкагон, дельта-клетки, секретирующие универсальный ингибитор секреции желез — соматостатин (рассмотрен выше), и F-клетки, вырабатывающие панкреатический полипептид, физиологическое значение которого точно не определено (каким-то образом активирует процессы пищеварения). В настоящей главе будут рассмотрены свойства препаратов инсулина и синтетических гипогликемических средств для лечения диабета, занимающих исключительное место в системе мер, поддерживающих жизнь больного. Очень кратко будет описан также глюкагон.

ИНСУЛИН

Недостаток инсулина или избыток факторов, которые тем или иным способом противодействуют его активности, приводят к развитию сахарного диабета — тяжелого заболевания, характеризующегося высоким уровнем глюкозы в крови (гипергликемия), выделением ее с мочой (концентрации в первичной моче превышают возможности последующей реабсорбции — глюкозурия), накоплением продуктов нарушенного обмена жиров — кетонowych тел (ацетона, ацетоацетата, оксимасляной кислоты) в крови с интоксикацией и развитием ацидоза (кетоацидоз) и выделением их с мочой (кетонурия), прогрессирующим поражением капилляров почек (нефропатия) и сетчатой оболочки глаз (ретинопатия), нервной ткани, генерализованным атеросклерозом и рядом других симптомов. При отсутствии адекватного лечения больные диабетом обречены. Сахарный диабет — одно из самых распространенных страданий (более 50 % всех эндокринных заболеваний); по данным ВОЗ, число больных диабетом в разных странах колеблется от 0,8 до 4–6 % всего населения и имеет тенденцию к росту. Ему отводят 3–4-е место в списке социально значимых болезней после сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных. Причины диабета точно неизвестны и, видимо, неоднозначны. Большое значение придают вирусным инфекциям, наследственности, появлению иммунных антител и лимфоцитов-киллеров к бета-клеткам желез, токсическому поражению ткани и т. п.

Механизм действия инсулина изучен далеко не полностью. В мембранах клеток-мишеней для него есть специальные рецепторы, взаимодействуя с которыми гормон в несколько раз усиливает поглощение ими глюкозы. Это особенно важно для тканей, в которые без инсулина поступает очень мало глюкозы (мышечная, жировая и др.); усиливается поступление глюкозы и в те органы, которые достаточно снабжаются ею и без инсулина (печень, мозг, почки). Полагают, что в результате связывания гормона с рецептором активируется ферментная часть последнего (тирозинкиназа), а она уже включает в работу другие ферменты обмена веществ в клетке, а также поступление из депо в мембрану белков-переносчиков глюкозы (осуществляют облегченный транспорт). Кроме того, активируется работа рибосом (синтез белков), возникает сигнал, поступающий в генетический аппарат клетки. В результате в клетке усиливаются анаболические процессы и угнетаются катаболические: распад гликогена, жиров, белков, использование ценных метаболитов в энергетическом обмене (глюконеогенез).

Результатом применения инсулина при диабете являются многосторонние положительные сдвиги всех основных видов обмена:

а) *углеводный обмен*. Ускоряется облегченный транспорт глюкозы в клетки, ее фосфорилирование и включение в энергетический обмен, из которого вытесня-

ются (аминокислоты) или становятся менее значимыми (жирные кислоты) другие субстраты. Активируется гликогенсинтетаза, с помощью которой избыток поглощенной глюкозы откладывается в резерв в форме гликогена (только в мышцах взрослого человека депо гликогена составляет 500—600 г). В печени ингибируются ферменты, которые осуществляют глюконеогенез — синтез глюкозы из неуглеводного материала. В результате этих изменений уровень глюкозы в крови быстро снижается, она исчезает из мочи;

б) *жировой обмен*. В результате достаточного поступления в жировую ткань глюкозы и ее включения в энергетику образуются необходимые количества глицерофосфата, который связывает жирные кислоты в триглицериды, последние же откладываются в запас в форме жира (у мужчины массой 70 кг запасы жиров составляют 12—14 кг, у женщин — больше). В крови значительно снижается концентрация свободных жирных кислот, а в печени тормозится образование из них кетоновых тел, в результате устраняется кетоацидоз и токсическое действие кетонов на нервную ткань, синтез в печени липопротеинов и холестерина — биохимической основы атеросклероза. Вследствие усиления синтеза и отложения жиров (липогенез) возрастает масса тела у больных диабетом. Последнее является нежелательным у тучных пациентов, так как у них может вторично снижаться чувствительность тканей (по-видимому, жировой) к инсулину и увеличиваться потребность в нем;

в) *белковый обмен*. Основное значение имеет выведение аминокислот из энергетического обмена и сохранение их фонда для протеинсинтезов; в силу доступности глюкозы увеличивается также синтез заменимых аминокислот. В печени задерживается новообразование глюкозы из аминокислот и образующегося при этом шлака азотистого обмена — мочевины. В результате индукции гормоном синтеза РНК и усиления работы рибосом, синтезирующих белки, проявляется анаболический эффект, ускоряются процессы регенерации, нарушенные при диабете (трофические язвы и пр.), повышается иммунитет, восстанавливается рост детей, больных диабетом.

Таким образом, в целом для инсулина характерен сдвиг различных видов обмена в сторону преобладания пластических процессов при одновременном улучшении их энергетического обеспечения. У больных диабетом это выражается прежде всего в устранении характерных биохимических симптомов (гипергликемии, глюкозурии, кетонурии). Сглаживаются и другие производные первичных нарушений обмена: почти постоянное чувство голода и жажды, усиленная функция почек, в которых осмотический диурез провоцируется высоким содержанием в первичной моче глюкозы, мочевины, кетоновых тел. У здоровых людей инсулин также вызывает положительный сдвиг обмена в сторону анаболических процессов, но этот сдвиг выражен намного слабее.

Препараты инсулина. Ранее основные промышленные количества гормона получали из поджелудочных желез быков и свиней. Животные инсулины несколько отличаются от человеческого гормона (первый — тремя аминокислотами, второй — одной), поэтому к ним часто вырабатываются антитела, возникают аллергические реакции, быстро развивается резистентность. В настоящее время применение животных инсулинов практически прекращено. В основном используется рекомбинантный человеческий инсулин (инсулин растворимый) и его модифицированные аналоги (*аспарт*, *гларгин* и др.), получаемые методами генной инженерии. Активность препаратов инсулина выражается в ЕД (1 ЕД инсулина утилизирует 4 г глюкозы).

Препараты инсулина классифицируются по длительности действия и скорости наступления эффекта (табл. 79). Число препаратов, выпускаемых разными фирмами и поступающих в аптечную сеть, велико, и они различаются внутри групп по временным характеристикам (указываются в инструкциях к препаратам).

Таблица 79

Классификация препаратов инсулина

Тип инсулина	Препарат	Параметры действия		
		Начало	Пик	Продолжительность
Ультракороткого действия	Инсулин аспарт (НовоРapid) Инсулин лизпро (Хумалог) Инсулин глулизин (Апидра)	10–20 мин	1–3 ч	3–5 ч
Короткого действия	Инсулин растворимый (Актрапид НМ, Хумулин R)	30–45 мин	1–4 ч	6–8 ч
Средней продолжительности действия	Инсулин-изофан (Хумулин НПХ, Протафан НМ)	1–2 ч	4–12 ч	16–20 ч
То же, но с быстрым началом действия (двухфазные)	Инсулин двухфазный человеческий (Хумулин М ₃) Инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс 30) Инсулин лизпро двухфазный (ХумалогМикс 25)	15–30 мин	2–12 ч	16–20 ч
Длительного действия	Инсулин гларгин (Лантус) Инсулин детемир (Левемир)	1–4 ч	4–20 ч	24–30 ч
Сверхдлительного действия	Инсулин деглудек (Тресиба)	2–6 ч	6–36 ч	42 ч и более

Внутривенное введение растворимого инсулина допускается только врачом, как правило, в больничных условиях. Обычно же препараты, выбранные для данного больного и индивидуально дозированные, назначает только эндокринолог, специализирующийся в этой области медицины, подкожные же инъекции (1–3 раза в сутки) делает сам больной или его близкие специальным шприцем. Наиболее удобны шприцы-ручки, содержащие патроны с инсулином (пенфиллы). Систематическое недодозирование инсулина, как и разовая передозировка, чреваты опасными последствиями. Больные диабетом находятся под постоянным наблюдением врача-диабетолога, который корректирует дозировки и весьма опасные переходы с одного препарата инсулина на другой. Грамотные и специально обученные больные диабетом могут сами вносить небольшие коррективы в дозу гормона под контролем не только наличия и количества сахара в моче (бумажные глюкометры), но и по его уровню в крови, для чего также выпускаются глюкоме-

тры. Опыт самоконтроля по уровню глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина с корректировкой доз показывает, что частота типичных осложнений диабета при этом сокращается более чем вдвое. Предпочтительны комбинированные двухфазные препараты, позволяющие делать одну инъекцию в сутки (перед завтраком). Скорость всасывания инсулина при п/к введении в разные зоны такова: передняя стенка живота > плечо > ягодица > бедро.

Осложнения инсулинотерапии достаточно часты. «Оттитрованная» доза гормона на фоне обязательной диеты (100–120 г углеводов в сутки) может оказаться недостаточной, так как больной может нарушить диету, в результате чего процесс прогрессирует. Понижается чувствительность пациента к инсулину, что может незаметно привести не только к утяжелению болезни, но и к исподволь развивающейся и внезапно наступающей *диабетической коме*, выведение из которой требует немедленных и героических усилий. Наиболее часто при применении инсулина могут возникать следующие осложнения:

— *гипогликемия*. Так как всасывание углеводов и их содержание в пище, физическая и психическая нагрузки, стрессовые ситуации в течение дня и ежедневно меняются, установленная для этого больного стандартная доза инсулина может оказаться в какие-то моменты избыточной. Тогда возникают хорошо известные каждому больному симптомы гипогликемии (головокружение, холодный пот, тремор конечностей, слабость; окружающие часто обращают внимание на «странность» поведения). Это состояние необходимо срочно купировать приемом сахара или конфет (ни один больной диабетом не должен покидать дом «без углеводов в кармане»). В крайних случаях падение уровня глюкозы в крови приводит к *гипогликемической коме*, которая проявляется грозными симптомами (потеря сознания, судороги, возможна гибель), — тогда необходимо срочно ввести в вену за 2–3 мин 20–50 мл 40 % раствора глюкозы. При невозможности проведения внутривенной терапии — п/к, в/м или в/в введение 1 мг глюкагона или (хуже) 0,5 мл 0,1 % раствора эпинефрина; после возвращения сознания — принять раствор глюкозы или сахара внутрь;

— *аллергические реакции* на месте инъекций инсулина (отек, гиперемия, уплотнение, появление узелков) или общие (крапивница, сыпь, зуд, повышение температуры и др.). Назначают антигистаминные препараты (хлоропирамин и др.), при выраженных реакциях — глюкокортикоиды. Человеческий инсулин и его аналоги практически не вызывают аллергии;

— *липодистрофии* в виде участков атрофии или, наоборот, гипертрофии жировой ткани в местах инъекций (причины неизвестны); рекомбинантные инсулины редко вызывают липодистрофии;

— *инсулинорезистентность* в результате образования антител к инсулину, гормонального антагонизма (высокая продукция глюкагона, тиреоидных гормонов, СТГ, глюкокортикоидов и др.), потери чувствительности клеточных рецепторов к гормону и других неясных причин. Суточная потребность в гормоне может достигать 200 ЕД и более (при физиологической продукции у здорового человека на смешанном рационе 50–55 ЕД/сут).

Прогрессирующий диабет приводит ко многим осложнениям: атеросклерозу, нарушению кровообращения в ногах с возможным некрозом тканей (гангреной), в сетчатке глаз, к падению иммунитета и развитию гнойничковых заболеваний, септических проявлений и т. п. Но самым грозным и специфическим осложнением этой патологии является *диабетическая кома*. Она может исподволь незаметно

подкрадываться, обрушиваться внезапно и при отсутствии экстренной и героической терапии заканчивается летально. Суть диабетической комы состоит в нарастающей интоксикации ЦНС кетоновыми телами, аммиаком, в ацидотическом сдвиге, значительной потере жидкости (дегидратации). Возникновение ее связано с недостаточным или слишком редким контролем за динамикой процесса и результатами лечения, с неадекватными дозами инсулина, постепенной утратой чувствительности к гормону без корректировки доз, ошибками при смене препаратов инсулина, частыми стрессовыми ситуациями, погрешностями в диете и т. п.

Лечение диабетической комы проводят в больнице под тщательным лабораторным контролем (определение сахара крови, концентрации калия, степени обезвоживания, кислотно-основного баланса, выделения с мочой глюкозы и кетоновых тел и др.). В соответствии с этим строится терапия. Но даже в больничных условиях при правильно проводимом лечении тяжелой (запущенной) формы диабетической комы смертность остается высокой. Задачами экстренной терапии являются: срочная ликвидация обезвоживания, предупреждение прогрессирования кетоза введением инсулина, коррекция ацидоза. В вену больному вводят 500 мл изотонического раствора (медленно струйно, затем быстрыми каплями), в дальнейшем пропорционально степени дегидратации и под контролем содержания электролитов вливают до 1–2 л в следующие полтора часа, потом с меньшей скоростью (дегидратация может достигать 5 л и более) до ликвидации обезвоживания. На месте оказания неотложной помощи вместе с первым вливанием жидкости в вену вводят 15–20 ЕД инсулина короткого или ультракороткого действия, затем тот же гормон вводят со скоростью 5–8–10 ЕД/ч капельно. После оказания неотложной помощи больного продолжают выводить из комы уже в клинике под руководством эндокринолога (диабетолога). Под лабораторным контролем проводится весь комплекс лечебных мероприятий. Данные эндокринологов свидетельствуют о том, что при полноценной терапии удается добиться ликвидации гипергликемии в среднем через 3–5 ч, ацидотического сдвига — через 12 ч, дефицита буферных оснований — через 15 ч и позднее. Таким образом, выведение из комы и коррекция обмена даже в больничных условиях требует не менее суток.

Важное значение придать нормализации электролитного баланса. Поскольку вводимый инсулин «загоняет» вместе с глюкозой в ткани ионы K^+ и Mg^{2+} (в основном, в скелетные мышцы и печень), концентрация их в крови падает, в результате чего расстраивается сердечная деятельность. Под лабораторным и ЭКГ контролем необходимо устранить дефицит калия в первые 4–6 ч, восполнить также дефицит фосфатов. При возникновении гипернатриемии (введение больших объемов физиологического раствора) переходят на вливание 0,45 % раствора натрия хлорида. Для борьбы с ацидозом используют 1–5 % раствор натрия гидрокарбоната внутривенно капельно. Такова сугубо ориентировочная схема фармакотерапии тяжелой диабетической комы. Менее тяжелые формы требуют меньших усилий, и исход лечения лучше. После выведения из комы или опасного кетоацидоза необходимо больничное лечение диабета с подбором адекватных доз и препаратов инсулина, надежно контролирующих течение болезни.

Клинические данные о том, что больные диабетом (по основным его критериям) довольно сильно различаются, были известны давно. Это объясняли лишь тем, что поджелудочная железа поражена в разной степени и болезнь имеет соответственно легкое, средней тяжести и тяжелое течение. Для одних больных инсулин жизненно необходим, другие могут устранить симптоматику только с помощью диеты. В дальнейшем выяснилось, что вопрос гораздо сложнее, а пато-

генез болезни неоднозначен. Соответственно выделяют два крайних типа диабета (табл. 80): тип I — инсулинозависимый и тип II — инсулиннезависимый. Эти различия имеют существенное значение для выбора средств лечения.

Таблица 80

**Сравнительная характеристика инсулинозависимого
и инсулиннезависимого диабета**

Показатель	Тип I (инсулинозависимый диабет)	Тип II (инсулиннезависимый диабет)
Возраст в начале заболевания	Юношеский, детский; обычно до 30 лет	Обычно после 40 лет; редко — в юношеском возрасте
Распространенность (% населения)	0,5—1 %	2—5 %
Масса тела	Ожирение отсутствует, возможна гипотрофия	Ожирение в 80 % случаев
Реакция бета-клеток железы на физиологические стимулы (глюкозу, маннозу, лейцин, аргинин, вагусную стимуляцию)	Отсутствует или резко снижена	Сохранена или незначительно снижена
Кетоз (кетоновые кислоты в крови)	Часто	Редко
Антитела к бета-клеткам железы в крови	У 50—80 % больных	Меньше чем у 10 %
Потребность в инсулине	Жизненно необходим, но в разных дозах	Обычно не требуется
Податливость лечению пероральными гипогликемическими средствами	Как правило, в сочетании с инсулином (снижают дозу инсулина); при слабо выраженном диабете возможен успех	Основное показание для их применения
Осложнения терапии	Частые	Частые

Показания для применения инсулина:

- 1) всем больным, страдающим диабетом I типа;
- 2) диабет II типа, неконтролируемый диетой и (или) пероральными гипогликемическими средствами;
- 3) диабет после удаления поджелудочной железы по поводу рака и других причин;
- 4) диабет беременных;
- 5) как добавка при парентеральном питании растворами глюкозы в реполяризирующий раствор (инсулин короткого действия);
- 6) диабетическая кома (инсулин короткого и ультракороткого действия).

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

С 1955 г. для лечения некоторых форм диабета начали применять синтетические препараты, не являющиеся пептидами и достаточно хорошо всасывающиеся из ЖКТ. Они значительно облегчили жизнь пациентов и сегодня применяются очень широко. Относятся к разным химическим классам:

- 1) производные сульфонилмочевины — глибенкламид (манинил), гликлазид (глидиаб, диабетон МВ), глимепирид (амарил) и др.;
- 2) меглитиниды — репаглинид (новонорм); натеглинид (старликс);
- 3) бигуаниды — метформин (глиформин, глюкофаж);
- 4) производные тиазолидиндиона — пиоглитазон (диаглитазон), росиглитазон (авандия);
- 5) инкретиномиметики:
 - прямого действия (пептидной структуры) — лираглутид (виктоза), эксенатид (баета);
 - непрямого действия (не пептиды) — вилдаглиптин (галвус), саксаглиптин (онглиза), ситаглиптин (янувия);
- 6) тетрасахариды — акарбоза (глюкобай).

Производные сульфонилмочевины. Применявшиеся ранее препараты I поколения (толбутамид и др.) сейчас вытеснены более эффективными и менее токсичными препаратами II поколения — *глибенкламид*, *гликлазид* и др. и III поколения — *глимепирид* (табл. 81).

Таблица 81

**Сравнительная характеристика
основных производных сульфонилмочевины**

Препарат	Сравнительная гипогликемическая активность	Биодоступность, % дозы	Скорость развития эффекта, ч	Длительность гипогликемического действия, ч	Границы поддерживающих доз, мг/сут
<i>Препараты I поколения</i>					
Толбутамид	1	85–90	3–5	6–10	500–2000
<i>Препараты II поколения</i>					
Глибенкламид	100	65–85	3–5	12–24	1,25–10
Гликлазид	10	95	6–8	более 24	30–60
<i>Препараты III поколения</i>					
Глимепирид	500	100	2–3	24	1–4

Механизм действия производных сульфонилмочевины принципиально отличается от инсулина и выяснен лишь частично. Наиболее доказанными считают следующие факты:

- 1) усиление секреции инсулина клетками поджелудочной железы. Препараты не усиливают синтез гормона и при полной несостоятельности бета-клеток лечебного действия не оказывают. Полагают, что они блокируют калиевые каналы в мембране этих клеток, это облегчает деполяризацию мембраны под воздействи-

ем секреторных стимулов (глюкоза и другие влияния). В результате этого в клетки поступают ионы кальция и вызывают выход готовых запасов инсулина, депонированных в гранулах. Препараты, активирующие калиевые каналы (диазоксид), и мочегонные тиазидной группы противодействуют инсулинсекреторному эффекту производных сульфонилмочевины;

2) торможение секреции гормона-антагониста инсулина — глюкагона альфа-клетками железы, по-видимому, через усиление выброса соматостатина, подавляющего эту секрецию. Факт уменьшения в крови концентрации глюкагона согласуется с этой версией;

3) потенцирование действия инсулина на ткани, в которых транспорт глюкозы в высокой степени зависит от гормона. Введение препаратов этой группы больным диабетом II типа увеличивает связывание инсулина его рецепторами либо за счет увеличения сродства, либо числа рецепторов. В результате клетки начинают сильнее реагировать на незначительные количества собственного инсулина больного и на меньшие дозы экзогенного инсулина.

Препараты этой группы в большей или меньшей степени метаболизируются в печени, причем многие лекарства выступают конкурентами за общий путь биотрансформации и удлиняют их гипогликемическое действие (непрямые антикоагулянты, пиразолоны, химиотерапевтические сульфаниламиды и др.), что нежелательно у больных пожилого возраста, так как может вести к избыточной гипогликемии. Приведенные в таблице верхние границы поддерживающих доз не являются максимальными, но превышение их сопровождается нарастанием побочных эффектов.

Побочные эффекты производных сульфанилмочевины возникают часто в виде диспептических явлений (тошнота, рвота, понос и др.). Реже наблюдаются аллергические реакции и угнетение кроветворения. У пожилых больных возможен затянутый и избыточный гипогликемический эффект (до шока), поэтому для них предпочтительны препараты с более коротким действием. Гипогликемические реакции типичны, небезопасны и требуют срочных мер купирования.

Появившиеся в последнее время препараты **группы меглитинидов** (*репаглинид, натеглинид*), обладающие таким же, как у производных сульфонилмочевины, механизмом действия на бета-клетки, но с длительностью эффекта всего 2—3 ч, позволяют избежать гипогликемических реакций. При приеме за 15 мин до еды их стимулирующее действие на бета-клетки поджелудочной железы совпадает с повышением потребности организма в инсулине на фоне приема пищи. Применяются для профилактики постпрандиальной (после приема пищи) гипергликемии при нетяжелых формах диабета II типа.

К числу осложнений терапии производными сульфонилмочевины можно отнести и развитие резистентности, т. е. невозможность длительного поддержания лечебного эффекта даже ценой увеличения доз препаратов (что весьма нежелательно). Развитие резистентности у части больных становится серьезной проблемой при лечении больных диабетом II типа, ее связывают с утратой чувствительности бета-клеток к препаратам. Возникновение рефрактерности рецепторов бета-клеток заставляет обращаться к инсулину.

Показания к применению препаратов сульфонилмочевины:

1) инсулиннезависимый диабет (II тип) у больных старше 40—45 лет при давности заболевания не более 5 лет и при суточной потребности в экзогенном инсулине не выше 30—40 ЕД/сут;

2) диабет взрослых на фоне тучности — сочетание этих препаратов со строгой диетой в большинстве случаев позволяет контролировать обмен без обращения к инсулину;

3) инсулинорезистентный диабет — препараты этой группы лишь у части больных позволяют несколько повысить эффективность инсулина; более эффективны здесь бигуаниды.

Противопоказаний к применению этой группы довольно много:

- их не следует назначать, если диабет контролируется только диетой;
- инсулинозависимый диабет I типа у детей и юношей; диабет беременных;
- сопутствующие серьезные заболевания сердечно-сосудистой системы, недостаточность функции печени и почек;
- утяжеление течения диабета на фоне пероральной терапии, склонность к кетоацидозу, осложнения диабета (тяжелая ретинопатия, влажная гангрена и др.); во всех этих случаях необходим переход на инсулин.

Бигуаниды. Эта группа представлена несколькими препаратами, из которых у нас используется *метформин (глиформин, глюкофаж)*. Он хорошо всасывается в ЖКТ, максимальный эффект наступает через 4–6 ч и продолжается 10–12 ч.

Механизм действия бигуанидов внепанкреатический и не зависит от функционирования бета-клеток железы. Гипогликемический эффект связывают со следующими факторами:

- повышение чувствительности инсулиновых рецепторов к инсулину. Улучшение связывания инсулина с его рецепторами в тканях приводит к более быстрому поглощению глюкозы клетками и ее утилизации в процессе гликолиза, но при этом образуется молочная кислота и лактацидоз — возможное осложнение терапии;
- торможение глюконеогенеза в печени из аминокислот и жиров;
- замедление поглощения глюкозы из углеводов пищи в кишечнике.

Снижая уровень глюкозы в крови, преимущественно после приема пищи, препарат не вызывает гипогликемии.

Показаниями к применению бигуанидов (метформина) являются:

1) диабет II типа с первичной или вторичной резистентностью к препаратам сульфонилмочевины; бигуаниды применяют отдельно или в сочетании с последними, но не с инсулином;

2) диабет II типа на фоне ожирения и не склонный к развитию кетоацидоза. В отличие от инсулина и препаратов сульфонилмочевины, бигуаниды не увеличивают, а снижают объем жировых депо; их применение удлинит жизнь больных этой категории (препараты выбора).

Бигуаниды противопоказаны при ацидозе и склонности к нему (провоцируют и усиливают накопление лактата), при хронической сердечно-легочной недостаточности, выраженных нарушениях функции почек, при анемиях, лихорадке, заболеваниях печени, беременности и лактации.

Они чаще, чем производные сульфонилмочевины, дают *побочные реакции* (у 20 % больных против 4 %), прежде всего диспептического характера — металлический вкус во рту, чувство тяжести и боли в эпигастрии, тошнота, рвота, понос (сильнее в начале терапии, требуют уменьшения дозы или отмены), лактацидемия.

Производные тиазолидиндиона — *пиоглитазон* и *росиглитазон*, как и бигуаниды, повышают чувствительность тканей к инсулину, но за счет воздействия на ядерные рецепторы клеток-мишеней и регуляции транскрипции генов, отвечающих за реализацию эффектов инсулина, связанных с углеводным и жировым обменом. Препараты редко вызывают гипогликемию. При лечении диабета II типа

их можно сочетать с производными сульфонилмочевины и инсулином. Назначаются внутрь в таблетках 1 раз в день, гипогликемический эффект развивается медленно. Могут нарушать функции печени.

Инкретиномиметики — сравнительно новая группа гипогликемических средств, действие которых связано со стимуляцией секреции (инкреции) инсулина бета-клетками, опосредованной инкретинами. К инкретинам относятся глюкагоноподобный пептид 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). Они образуются в стенке тонкого кишечника в ответ на прием пищи, всасываются и с кровью попадают в поджелудочную железу. Взаимодействуя с инкретиновыми рецепторами, повышают чувствительность бета-клеток к глюкозе — естественному стимулятору секреции эндогенного инсулина. Инкретины быстро разрушаются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), поэтому их действие кратковременное.

Инкретиномиметики подразделяются на препараты прямого и непрямого действия. Препараты *лираглутид (виктоза)* и *эксенатид (баета)* по структуре являются аналогами ГПП-1 и оказывают прямое миметическое действие на инкретиновые рецепторы бета-клеток (агонисты рецепторов). Синтетические не пептидные препараты *вилдаглиптин (галвус)*, *саксаглиптин (онглиза)*, *ситаглиптин (янувия)* ингибируют фермент ДПП-4, в результате чего усиливают и пролонгируют гипогликемическое действие эндогенных инкретинов. Секреция инсулина на фоне действия препаратов усиливается по мере увеличения концентрации глюкозы в крови и ослабляется при ее снижении. Гипогликемию препараты не вызывают. Применяют инкретиномиметики при лечении сахарного диабета II типа в качестве средств монотерапии или в комбинации с метформином. Препараты прямого действия вводят подкожно, а непрямого — назначают внутрь в таблетках. Побочные эффекты возникают редко, возможны тошнота и рвота в начале лечения.

Группа тетрасахаридов. Представителем синтетических гипогликемических средств этой группы является *акарбоза (глюкобай)*. Этот препарат ингибирует в кишечнике фермент альфа-глюкозидазу, расщепляющий полисахариды, поступающие с пищей (крахмал, сахарозу и др.), до моносахаридов. В результате нарушения образования и всасывания в кишечнике моносахаридов предупреждается повышение уровня глюкозы в крови после приема пищи, при этом гипогликемии не возникает. Из кишечника акарбоза практически не всасывается. Применяется обычно в сочетании с другими гипогликемическими средствами (по 1 таблетке 3 раза в день во время еды).

Побочными эффектами являются: усиление газообразования в кишечнике, метеоризм, боли в животе, понос.

ГЛЮКАГОН

Полипептидный гормон альфа-клеток поджелудочной железы оказывает на углеводный обмен влияние, противоположное инсулину: усиливает в печени новообразование глюкозы из аминокислот (глюконеогенез) и образование кетоновых тел, вызывает распад гликогена печени, но не мышц (в мышечных клетках отсутствуют глюкагоновые рецепторы). Результатом этого является быстрое и резкое повышение уровня глюкозы в крови. Аналогичным действием обладают несколько пептидов, секретируемых слизистой тонкого кишечника (энтероглюкагон, или «кишечный глюкагон»), значение которых и условия выделения неясны. По крайней мере один из них является мощным стимулятором секреции инсулина. Глюкагон быстро разрушается в печени, $T_{1/2}$ порядка 3—6 мин.

Вторым свойством этого гормона является довольно сильное кардиостимулирующее действие, но без вовлечения бета-адренорецепторов. Он повышает ЧСС, УО, МОК и не обладает аритмогенными свойствами.

Область применения глюкагона невелика. Как средство неотложной помощи он вводится в/м, п/к или в/в при опасной гипогликемии, гипогликемическом шоке в результате передозировки противодиабетических средств (по 1 мг с последующим введением глюкозы). Иногда глюкагон назначают в вену по 5–10 мг одномоментно, медленно или путем инфузии со скоростью 2–5 мг/ч для лечения острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока, передозировки бета-адреноблокаторов. Следует иметь в виду, что как кардиостимулирующее средство он повышает потребление сердцем кислорода.

Препараты гормонов коры надпочечников

Кора надпочечников в трех своих слоях вырабатывает три группы стероидных гормонов:

- 1) глюкокортикоиды — гидрокортизон и менее активный кортикостерон;
- 2) минералокортикоиды — альдостерон и также значительно менее активный дезоксикортикостерон;
- 3) половые гормоны, в основном мужские — андростендион и андростерон, которые в нормальных условиях не играют заметной физиологической роли.

Наибольший практический интерес для медицины представляют глюкокортикоиды, причем не только гидрокортизон, но и его многочисленные синтетические аналоги, часто значительно более активные и с улучшенными потребительскими свойствами.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Основная физиологическая роль глюкокортикоидов — метаболическое обеспечение устойчивости организма к различным экстремальным воздействиям. Это достигается ценой усиления катаболических процессов и ряда фармакодинамических эффектов, причем глюкокортикоиды обеспечивают вторую, стратегическую линию защиты, тогда как гормоны мозгового вещества желез — адреналин и норадреналин — первую, экстренную, но относительно кратковременную. В этом плане и гидрокортизон, и адреналин выступают как сильные антагонисты инсулина.

В медицинской практике гидрокортизон и его синтетические аналоги применяются не столько ради заместительной терапии (показания для этого есть, но их немного), сколько для лечения многих воспалительных и аллергических заболеваний и других патологических состояний, т. е. именно ради фармакодинамических свойств гормона. Основные препараты глюкокортикоидов приведены в табл. 82, свойства же их будут рассмотрены на примере гидрокортизона.

Механизм действия глюкокортикоидов. Кора надпочечников взрослого здорового человека выделяет в сутки 10–20 мг гидрокортизона (ГК) с пиком секреции в 6–9 ч утра и минимумом около полуночи. В экстремальных условиях (травмы, инфекции, оперативные вмешательства, сильные психологические потрясения и пр.) секреция может возрастать до 200–250 мг/сут. В крови гормон на 75 % связан альбуминами плазмы, он подвергается инаktivации в печени; $T_{1/2}$ составляет 60–90 мин.

Клетки разных тканей имеют мембранные рецепторы для ГК, которые передают гормон в цитоплазму, где он связывается в комплекс особым белком-носителем и в таком виде входит в ядро. Там комплекс белок-ГК взаимодействует с эволюционно готовыми для этого генами, включает синтез одних РНК и тормозит синтез других. Конечным результатом взаимодействия становится увеличение в клетках количества одних ферментов (преимущественно катаболизма) и уменьшение других (в основном — анаболизма) и соответствующие метаболические сдвиги в разных ветвях обмена веществ. Эти сдвиги можно кратко описать следующим образом:

1) **углеводный обмен**: ГК стимулирует глюконеогенез из аминокислот в печени, уменьшает захват глюкозы жировыми клетками и повышает ее уровень в крови (в ответ усиливается секреция инсулина); одновременно он увеличивает активность гликоген-синтетазы в печени и отложение избытка глюкозы в форме гликогена; физиологическая цель изменений — бесперебойное снабжение мозга и миокарда глюкозой в экстремальных условиях;

2) **жировой обмен**: ГК уменьшает захват глюкозы жировыми клетками и синтез триглицеридов, оказывает липолитический эффект, усиливает такое же действие катехоламинов, АКТГ, соматотропина; в результате в кровь поступают жирные кислоты, а в печени стимулируется образование кетоновых тел из кислот, не реализованных в энергетическом обмене;

3) **белковый обмен и процессы пролиферации тканей**: ГК тормозит синтез белков в мышечной, лимфоидной, жировой тканях, в кожных покровах; неиспользованные аминокислоты и освобождаемые при катаболизме белки направляются для новообразования глюкозы в печени, где синтезы РНК и белков, напротив, усиливаются. В конце беременности ГК активизирует структурные и функциональные процессы в легких плода, включая синтез поверхностно-активного сурфактанта, препятствующего слипанию альвеол. Наибольшему катаболизму и гипотрофии подвергается лимфоидная ткань (пролиферация, дифференцировка клеток в лимфатических узлах, иммунные ответы).

При длительном лечебном применении ГК в высоких дозах развивается мышечная слабость, задерживается рост детей, замедляются процессы заживления ран; катаболическое действие на костную ткань проявляется в резорбции минерального вещества и остеопорозе, чревато патологическими переломами.

При обычных физиологических концентрациях ГК в крови этого не происходит. ГК принимает участие в регуляции гемопоэза — стимулирует эритропоэз и продукцию тромбоцитов. Таким образом, ГК оказывает сложное и неоднозначное влияние на белковый обмен, пролиферацию и функционирование разных тканей. Во многом это зависит от концентрации гормона в крови и дозировок при использовании с терапевтическими целями, от длительности применения;

4) **водно-солевой обмен**: действие на него в значительной мере обусловлено родством глюко- и минералокортикоидов и несет в себе редуцированные черты последних. При недостатке ГК нарушаются функции почек: клубочковая фильтрация, выведение воды, электролитов, процессы реабсорбции в канальцах. Это противоречит типичному минералокортикоидному эффекту, который в полной мере проявляется при высокой секреции ГК и применении его с терапевтическими целями — задержки жидкости и солей в организме. Физиологический смысл такой реакции состоит в удержании ОЦК в критических условиях. В условиях же лечения ГК это может выражаться в повышении ОЦК, АД и развитии отеков. Поэтому создание аналогов ГК, в частности, преследует цель — избавиться от минералокортикоидных свойств природного гормона.

Кроме перечисленных метаболических эффектов ГК, он оказывает не прямое влияние на функции ряда клеток. Так, отмечается существенное повышение реакции гладкомышечных клеток сосудов, бронхов, миокарда на катехоламины, вероятно, в результате сенсibilизации адренорецепторов (пермиссивное действие). Благодаря этому успешнее поддерживается сосудистый тонус (при отсутствии ГК легко развивается коллапс) и проходимость дыхательных путей.

К основным фармакотерапевтическим эффектам глюкокортикоидов следует отнести: противовоспалительный, противоаллергический, иммунодепрессивный, противошоковый, антитоксический. Именно эти эффекты лежат в основе реальных показаний к применению глюкокортикоидных препаратов в медицинской практике.

Из многих сторон фармакодинамики глюкокортикоидов здесь необходимо остановиться на двух, имеющих решающее значение в медицинской практике.

1. **Противовоспалительное действие.** Эти гормоны предупреждают и подавляют воспалительные реакции независимо от вызвавшей их причины (механические, химические, радиационные, инфекционные, иммунологические поражения тканей). Эффект весьма надежен, но чисто симптоматический, и, если к концу применения препаратов причина воспаления не устранена, оно вспыхивает вновь. В основе этого важнейшего эффекта лежит способность гормонов прямо подавлять функцию воспалительных клеток (нейтрофилов, макрофагов и др.), снижать их количество в очаге повреждения и продукцию химических медиаторов воспаления. Последнее в большой степени связано с ингибированием фосфолипазы A_2 . Подавление глюкокортикоидами активности фосфолипазы A_2 опосредовано усилением на уровне генома клетки синтеза пептидного ингибитора этого фермента *липокортин*. В результате подавляется на самой начальной стадии включение «каскада арахидоновой кислоты» (рис. 22) и продукция простагландинов и лейкотриенов, вызывающих большинство локальных симптомов воспаления (см. «Неопиоидные анальгетики»). Одновременно с ингибированием выработки медиаторов воспаления глюкокортикоиды стабилизируют клеточные мембраны и мембраны лизосом, препятствуя самоперевариванию клеток (аутолизу), снижают проницаемость капилляров, сжимают мелкие сосуды и тем самым тормозят развитие воспалительного отека.

Глюкокортикоиды угнетают не только ранние проявления воспалительного процесса (отек, расширение капилляров, отложение фибрина, миграцию лейкоцитов в зону воспаления, фагоцитарную активность). После однократного введения препарата короткого действия такие изменения максимальны через 6 ч и исчезают через 24 ч, т. е. этим и ограничивается лечебное действие при приеме глюкокортикоида однократно или коротким курсом. При продолжении терапии они подавляют и позднюю пролиферативную фазу воспаления: врастание капилляров, пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и мукополисахаридов межклеточного вещества, а в заключительной фазе воспаления — рубцевание. В одних случаях торможение заключительной фазы является нежелательным, в других оно становится одной из целей терапии.

2. **Противоаллергическое действие.** Глюкокортикоиды подавляют образование медиаторов аллергических реакций в лейкоцитах, лимфоцитах, макрофагах-моноцитах, угнетая их активацию антигенами, выделение интерлейкинов 1 и 2, простагландинов, лейкотриенов. На многих начальных этапах развития воспалительного и аллергического процессов действие гормонов совпадает, у различных препаратов группы эти два вида активности количественно разделить невоз-

можно. Глюкокортикоиды подавляют как иммунные реакции немедленного типа (ангионевротический отек, кожные проявления, анафилактический шок и др.), так и иммунные проявления замедленного типа, связанные с преципитацией комплексов антиген — антитело в тканях, образованием лимфоцитов-киллеров, реагированием на антигены пересаженной ткани и т. п. (см. «Средства, влияющие на иммунные реакции»). В этом качестве глюкокортикоиды относят к иммунодепрессантам.

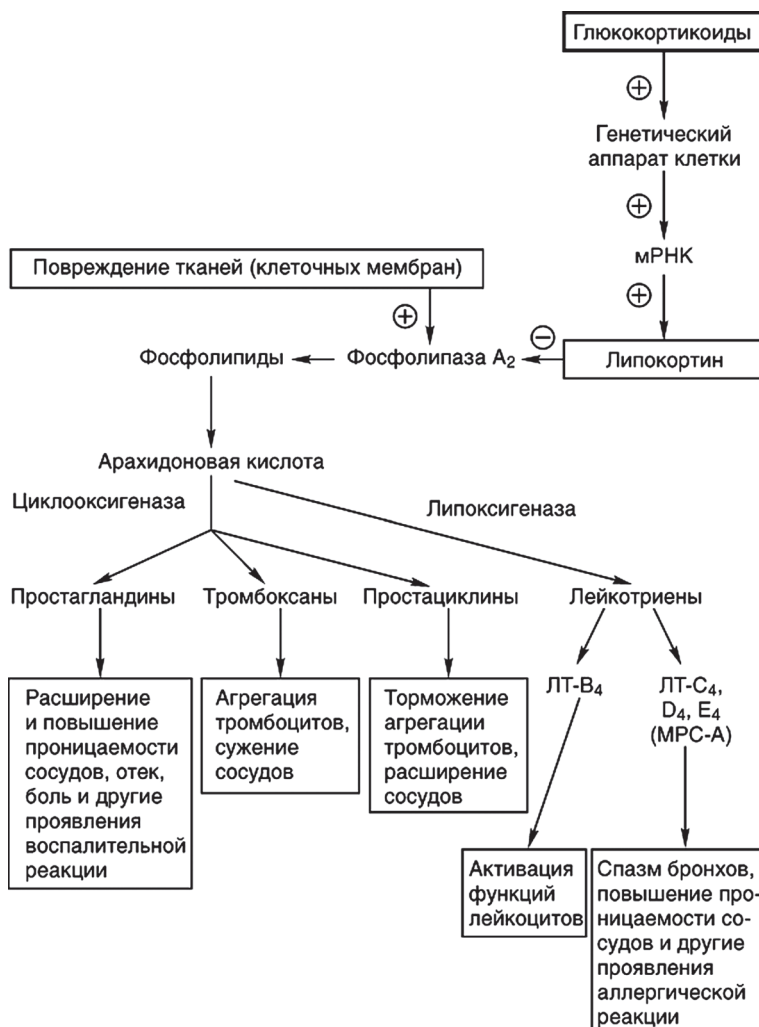


Рис. 22. «Каскад арахидоновой кислоты» — биохимической основы воспалительных и аллергических реакций. Глюкокортикоиды активируют синтез липокортина, ингибирующего работу «каскада арахидоновой кислоты» в самом его начале

Сравнительная характеристика естественных и основных синтетических глюкокортикоидов дана в табл. 82. На основе этих и других веществ выпускается множество комбинированных средств разного назначения и в разных лекарственных формах. Это позволяет выбрать наиболее подходящий препарат, путь его введения, соответствующую лекарственную форму и дозу. Правильный выбор в значительной мере гарантирует отсутствие осложнений гормонотерапии, которых немало.

Таблица 82

Сравнительная характеристика гидрокортизона и некоторых его синтетических аналогов для системного применения

Препарат	Относительная противовоспалительная активность*	Вызываемая задержка натрия (относительная)*	Эквивалентные дозы, мг
<i>Глюкокортикоиды природного происхождения короткого действия ($T_{1/2}$ 8–12 ч**)</i>			
Гидрокортизон	1	1	20
Кортизон	0,8	0,8	25
<i>Синтетические глюкокортикоиды нефторированные средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ 12–36 ч**)</i>			
Преднизолон	4	0,8	5
Метилпреднизолон	5	0,5	4
<i>Синтетические глюкокортикоиды фторированные средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ 18–48 ч**)</i>			
Триамцинолон	5	0,05	4
<i>Синтетические глюкокортикоиды фторированные длительного действия ($T_{1/2}$ 36–72 ч**)</i>			
Дексаметазон	30	0,05	0,75
Бетаметазон	30	0,05	0,75

* За единицу (1) принята активность эталонного препарата — гидрокортизона.

** $T_{1/2}$ — период полувыведения из тканей (соответствует продолжительности биологического действия препарата).

Показания к применению глюкокортикоидов. В острых критических ситуациях используется внутривенный путь введения (медленно струйно или капельно), для чего выпускаются водорастворимые соли гормонов в ампулах. Применяют коротким курсом (1–3, иногда 7 дней), затем при необходимости переходят на обычное поддерживающее лечение перорально (таблетки). Для ингаляционного лечения выпускаются специальные препараты в виде аэрозоля, раствора, порошка, которые депонируются и разрушаются в бронхолегочных путях и почти не всасываются, создавая минимум осложнений системного характера. Ряд препаратов в виде мазей, кремов, гелей создан для кожного применения в дерматологии, хотя наряду с ними используют (с большим риском системных реакций) и обычные глюкокортикоиды. Для местного применения в практике офтальмологии и ЛОР глюкокортикоиды выпускаются в глазных каплях, спреях.

В очень обобщенном виде (конкретика содержится в инструкциях) показания для применения глюкокортикоидов можно суммировать так:

1. *Хроническая надпочечниковая недостаточность* первичная (болезнь Аддисона) и вторичная. Первичная недостаточность возникает вследствие недоразвития или повреждения надпочечников (инфекции, интоксикации; чаще всего причины остаются невыясненными), после удаления желез по поводу опухоли. Вторичная недостаточность вызывается стойким нарушением АКТГ-секреторной функции передней доли гипофиза. В таких случаях проводят заместительную терапию глюкокортикоидами (гидрокортизон, кортизон, реже преднизолон), часто в комбинации с минералокортикоидами (флудрокортизон). Глюкокортикоидный препарат назначают внутрь в соответствии с суточным ритмом секреции гормона: в утреннее время доза должна быть в 2 раза выше, чем в вечернее. Заместительную терапию обычно осуществляют пожизненно.

Опасность представляет развитие на этом фоне по разным причинам острой надпочечниковой недостаточности. Лечат ее экстренно внутривенным введением гидрокортизона по 100 мг через каждые 6–8 ч в течение нескольких дней до стабилизации состояния. Затем переходят на пероральный прием повышенных (по сравнению с исходными) доз с их последующей корректировкой.

2. *Острая ревматическая лихорадка* — как правило, препараты принимают внутрь в очень высоких начальных дозах, лишь после ликвидации острых явлений переходят на поддерживающее лечение средними дозами.

3. *Ревматоидный артрит* — лечение проводят перорально в средних начальных дозах, затем переходят на минимальные (индивидуальные) поддерживающие дозы; специальные препараты в острой фазе могут вводиться в полости суставов. Длительность гормонотерапии в начальной стадии и в периоды обострения обычно составляет 2–4 мес.

4. *Диффузные болезни соединительной ткани (коллагенозы)* — системная красная волчанка, дерматомиозит, узелковый периартериит, склеродермия и др. Препараты назначают внутрь в очень больших (или больших начальных) дозах, причем на первом этапе иногда сочетают с кратковременным курсом (до 3 сут) инъекций в вену. Поддерживающая терапия продолжается многие месяцы и годы.

5. *Бронхиальная астма с тяжелым течением, астматический статус*. Глюкокортикоиды назначают только при безуспешной комплексной терапии астмы другими средствами. Показано, что они способствуют восстановлению реакции бронхов на бронходилататоры (бета₂-адреномиметики). Предпочтение следует отдавать специальным практически нерезорбирующимся из дыхательных путей ингаляционным препаратам — *будесонид, беклометазон, флутиказон*. Пероральная терапия обычными препаратами нежелательна из-за системных побочных эффектов, но к ней прибегают, если отсутствуют специальные препараты. В любом случае лечение начинают со средних доз, эффект проявляется на 5–7-й день, поддержание проводят минимально достаточными дозами. При астматическом статусе гормон вводят в вену дробно в высоких дозах в течение 24–48 ч. При стабилизации состояния переходят на пероральный прием в высоких, затем в средних дозах до восстановления эффективности бронходилататоров. Ингаляционные глюкокортикоиды для купирования приступа бронхиальной астмы не применяются.

6. *Аллергические реакции и заболевания с тяжелым течением, а также если не помогают другие средства* (антигистаминные и пр.), — сывороточная болезнь, контактный дерматит, упорный ринит (ингаляции, капли), аллергические реак-

ции на лекарственные вещества; анафилактический шок — в последнем случае внутривенное введение в высоких дозах после срочной инъекции эпинефрина.

7. *Кожные болезни.* Насчитывают более 20 таких заболеваний, при которых показана терапия глюкокортикоидами. Среди них дерматиты, экзема, тяжелый псориаз, нейродермит и др. При некоторых из них (пузырчатка, эксфолиативный и генерализованный дерматиты) начинают лечение внутривенным введением препаратов. При тяжелом течении других заболеваний прибегают к системному пероральному лечению. В большинстве же случаев предпочитают местное применение гормонов, для чего выпускаются фторированные глюкокортикоиды в виде мазей, линиментов, кремов, гелей — *триамцинолон (триакорт, фторокорт)*, *флуоцинолона ацетонид (синаflan)*, *бетаметазон (акридерм)*, *мометазон (элоком)*, *клобетазол (дермовейт)* и др. Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью, плохо всасываются и практически не дают системных реакций. В острых случаях гормоны назначают местно в течение 3–7 дней, при хронических заболеваниях — 15 дней и более. Поскольку в генезе кожных болезней часто присутствует инфекция (или осложняет их), а глюкокортикоиды снижают иммунитет и могут провоцировать и усилить ее, в мази и кремы нередко вводят антибиотики и противогрибковые средства. Выпускаются комбинированные препараты: *акридерм ГЕНТА (бетаметазон + гентамицин)*, *тридерм (бетаметазон + гентамицин + клотримазол)*, *флуцинар Н (флуоцинолона ацетонид + неомицин)* и др.

8. *Глазные болезни.* Насчитывают 28 заболеваний, при которых показано применение глюкокортикоидов. Среди них тяжелые, острые и хронические воспалительные и аллергические заболевания. В зависимости от характера и тяжести процесса препараты могут назначаться в вену (симпатическая офтальмия, воспаление сетчатки и др.) курсом в 3–7 дней, затем перорально. В большинстве случаев они назначаются в виде глазных капель или мазей (*дексаметазон, гидрокортизон*); выпускаются комбинированные глазные капли, мази: *дексона (дексаметазон + неомицин)* и др. Вопрос о системном действии здесь не стоит.

9. *Тяжелые интоксикации в связи с инфекционными заболеваниями, энцефалит, менингит* — глюкокортикоиды назначаются только совместно с рациональной химиотерапией.

10. *Заболевания крови* — аутоиммунная гемолитическая анемия (начало — с внутривенной терапии); острая аллергическая пурпура, тромбоцитопения, агранулоцитоз у взрослых, апластическая анемия; при злокачественных заболеваниях крови (лимфосаркоме, лейкозах) — для улучшения субъективного состояния больного.

Перечисленными выше группами болезней отнюдь не ограничиваются показания для глюкокортикоидной терапии в неэндокринных целях. Ниже приводятся состояния и болезни, при которых их используют, хотя не все клиницисты признают их эффективность:

- острый диффузный и хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, сопутствующий волчанке;

- острый и хронический гепатит, печеночная кома, цирроз печени;

- травматический, ожоговый, операционный, кардиогенный шок — введение в вену в течение короткого курса (максимум 48–72 ч) в сочетании с другими средствами;

- черепно-мозговая травма, ишемический инсульт, синдром повышенного внутричерепного давления;

— трансплантация органов и тканей с целью предупреждения реакции отторжения.

Дозы гормонов, применяемых для фармакодинамической терапии, как правило, значительно превосходят те, что используются для заместительной терапии, т. е. близкие к физиологической продукции гидрокортизона. Условно дозы гормональных препаратов делят на очень высокие, высокие, средние и поддерживающие. В любом случае дозы глюкокортикоидов остаются строго индивидуальными и зависят от природы и тяжести патологии, состояния больного, возраста и ряда других факторов. Достаточно детально они приводятся в справочниках и руководствах для каждого препарата. Границы же между поддерживающими и очень высокими дозами велики. В качестве примера можно привести соотношение дозировок для одного из наиболее активных глюкокортикоидов — дексаметазона. Так, суточные поддерживающие дозы гормона варьируют в пределах 1–4 мг внутрь. Больным же в критическом состоянии (энцефалит, ожоговый шок, черепно-мозговая травма, инсульт с угрозой отека мозга и др.) гормон вводят внутривенно в суточных дозах 200–300 мг в несколько вливаний с интервалами 2–6 ч на протяжении 1–2 сут. Примерно такие же соотношения поддерживающих и очень больших суточных доз используются при лечении и другими глюкокортикоидами. В результате многолетней широкой практики глюкокортикоидной терапии были выработаны основные принципы дозирования препаратов:

— индивидуальный подбор доз строго необходим (часто методом проб и ошибок); дозы должны быть минимальными, но достаточными, особенно при длительной терапии; рекомендуют, например, «пульсирующую» терапию; поддерживающую высокую дозу преднизолона (100 мг взрослому) 1 раз в сутки через день;

— однократное введение глюкокортикоида даже в очень высокой дозе (жизненные показания) не опасно;

— кратковременная терапия в 1–3 дня даже очень высокими дозами не опасна, если исключены специальные противопоказания (см. ниже);

— при длительной гормонотерапии после достижения ее цели отмена гормона должна быть постепенной (пропорционально ее длительности), иногда режим отмены занимает несколько месяцев. При этом дозы ступенчато сокращают на небольшую величину через каждые 2–3 дня либо чередуют обычную для этого больного дозу с минимальной. Внезапная отмена гормона недопустима и чревата очень серьезными осложнениями, вплоть до смертельного исхода. Если по ходу отмены возникает серьезная инфекция, больной получает травму или ложится на операцию, приходится возвращаться к полным дозам, даже выше обычных поддерживающих.

Осложнения терапии глюкокортикоидами. При системной терапии гормонами осложнений много, поэтому необходимость и ожидаемые результаты лечения по данному показанию должны превышать возможные риски.

1. Синдром отмены при внезапном прекращении приема гормона или значительном снижении дозы. В результате гипотрофии или атрофии собственных желез (как неработающих, поскольку гормон в избытке вводится извне) развивается острая надпочечниковая недостаточность, вплоть до шока (коллапса), и обостряются болезни, по поводу которых принимался препарат. В легких случаях синдром проявляется в виде бессонницы, потери аппетита, тошноты, головных болей, раздражительности, слабости, миалгии. В тяжелых случаях отмечаются нарушения поведения до психозов, генерализация процесса воспаления с лихорадкой, легочными инфильтратами, воспалением серозных оболочек; активиза-

ция инфекций и т. д. Лечение состоит в возвращении к приему высоких доз гормона, другой терапии, в более аккуратной последующей отмене препарата. При тяжелом синдроме — внутривенное введение глюкокортикоидов в высоких дозах в начале терапии.

2. В соответствии с влиянием на углеводный и жировой обмены эти гормоны могут вызывать «стероидный диабет», утяжелять имеющийся, провоцировать переход скрытого диабета в явный, диабет II типа — в I и т. п. При острой необходимости продолжать системное лечение гормонами требуется корректировка диеты и применение инсулина или пероральных гипогликемических средств. Появляются другие симптомы, характерные для гиперфункции коры надпочечников (синдром Кушинга), в частности обеднение жировых депо конечностей и отложение жира на лице («лунообразное лицо»), шее, плечах, груди.

3. Снижение иммунитета, в результате чего выявляются скрытые («дремлющие») инфекции, обостряются туберкулез и другие инфекции, возможна их генерализация; все это требует подключения химиотерапии.

4. Обостряется имевшаяся в прошлом или провоцируется впервые возникшая язвенная болезнь желудка и кишечника. Проявление язвы возможно и при кратковременном введении высоких доз гормона внутривенно; при острой необходимости в кратковременной системной терапии гормонами следует проводить ее под прикрытием антацидов и других противоязвенных средств.

5. Развивающийся при длительном лечении остеопороз может вести к патологическим переломам позвонков, ребер, асептическим некрозам бедренной кости и головки плеча, особенно у лиц с иммобилизацией.

6. Глюкокортикоиды в разной степени, но при лечении высокими дозами практически все вызывают задержку натрия и воды, потерю калия, гипохлоремический алкалоз, увеличение ОЦК, АД, отеки, повышенную нагрузку на сердце. У больных гипертонической болезнью, при хронической сердечной недостаточности они могут резко утяжелить состояние, провоцировать тромбообразование, вызывать инфаркт миокарда или острую сердечную недостаточность.

7. Другие, более редкие, но небезопасные осложнения: психическая гиперактивность, эйфория до психоза, атрофия кожи и подкожных тканей, повышение внутриглазного давления до глаукомы, задняя катаракта, похудание, миопатии, задержка роста у детей и т. п.

Противопоказания к применению глюкокортикоидов. Они, собственно, очевидны из тех осложнений, которые вызывает гормонотерапия. Язвенная болезнь в анамнезе служит противопоказанием к системной глюкокортикоидной терапии (пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки); болезни сердца с признаками недостаточности, гипертоническая болезнь; хронические инфекции (острые — тем более); простой герпес, диабет, остеопороз, глаукома. Лишь в особо критических ситуациях (анафилактический шок, астматический статус и др.) допустимо применение гормона внутривенно в течение 1—2 дней с переходом затем на другую терапию.

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Главным минералокортикоидом у человека является *альдостерон*, который секретируется в количестве 100—200 мкг/сут при нормальном потреблении соли и воды. Кроме него, надпочечники выделяют предшественник альдостерона *дексискортикостерон*, который в 10—20 раз менее активен и значительной физиологической роли не играет. В качестве минералокортикоидного средства приме-

няется синтетический препарат — *флудрокортизон (кортинефф)*, он по активности примерно в 3—4 раза уступает альдостерону.

Механизм и характер действия минералокортикоидов. Главным стимулом для секреции альдостерона является, по-видимому, ангиотензин II, значительно меньшую роль играет АКТГ. В почках (конечная часть дистальных канальцев и собирательные трубочки), клетках ЖКТ, слюнных и потовых железах имеются специализированные рецепторы, через которые гормон (и его синтетический аналог) поступает в цитоплазму, далее — в ядро и стимулирует выработку белка-переносчика ионов натрия. Усиление реабсорбции натрия в почках слабо связано с выходом в просвет канальцев калия и водорода, тем не менее, при избытке гормона наступает гипокалиемия и гипохлоремический алкалоз. Изменение (увеличение) объема вне- и внутриклеточной жидкости является вторичным по отношению к задержке натрия. Физиологическая роль альдостерона — сохранение в организме необходимых количеств натрия и воды, предупреждение их потери при экстремальных ситуациях (кровопотеря, высокая температура среды, недостаток поступления с пищей и т. п.).

Показания к применению. По существу, основным показанием к применению флудрокортизона является хроническая (болезнь Аддисона) и острая надпочечниковая недостаточность. Заместительная терапия проводится назначением флудрокортизона (совместно с гидрокортизоном) внутрь в дозе 0,1—0,3 мг 1 раз в сутки, или через день, или 2 раза в неделю в зависимости от тяжести заболевания. При острой надпочечниковой недостаточности препарат применяют также в комбинации с глюкокортикоидами. Кроме того, флудрокортизон используется при некоторых формах артериальной гипотензии. В больших дозах проявляет глюкокортикоидную (противовоспалительную) активность.

При передозировке флудрокортизона возникают отеки, гипокалиемия, повышение ОЦК, АД, головные боли, в тяжелых случаях — отек легких и мозга.

Препараты половых гормонов

Важнейшей функцией половых гормонов, вырабатываемых половыми железами, в небольших количествах — корой надпочечников, является их участие в формировании вторичных половых признаков (форма тела, распределение жировой ткани, характер волосяного покрова, голос, психика), в продолжении вида. Кроме того, половые гормоны играют весьма важную роль в регуляции белкового обмена (оказывают анаболическое действие), обладают слабым минералокортикоидным действием. К половым гормонам относятся вещества стероидной структуры — эстрогены, андрогены и прогестерон. Функция половых желез и синтез половых гормонов контролируются гонадотропными гормонами гипофиза (фолликулостимулирующим и лютеинизирующим), которые лишены половой специфичности.

Классификация препаратов половых гормонов:

- 1) препараты женских половых гормонов — эстрогены, гестагены (прогестины), гормональные контрацептивные средства;
- 2) препараты мужских половых гормонов — андрогены, анаболические стероиды (последние описаны в подразделе «*Стимуляторы процессов регенерации и кроветворения*»).

В клинической практике (в акушерстве, онкологии) в последнее время используются также препараты, блокирующие действие половых гормонов, — антиэстрогены и антиандрогены.

ПРЕПАРАТЫ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Женские половые гормоны синтезируются в яичниках: эстрадиол — в фолликулах в процессе их созревания в первой половине менструального цикла; прогестерон вырабатывается во второй половине цикла желтым телом, образующимся после овуляции (разрыва фолликула и выхода яйцеклетки). В печени эстрадиол превращается в менее активные эстрогены — эстриол и эстрон. Эстрогены способствуют пролиферации эндометрия в первые две недели цикла, прогестерон переводит эндометрий из фазы пролиферации в фазу секреции, что важно для имплантации оплодотворенной яйцеклетки и дальнейшего развития беременности. Если оплодотворения не произошло, прогестерон совместно с эстрогенами способствует отторжению эндометрия и возникновению маточного кровотечения (менструации). Во время беременности значительное количество прогестерона вырабатывается плацентой.

Эстрогены. В настоящее время используются:

1) природные и полусинтетические (стероидные) эстрогены — *эстрадиол* (климара, прогинова), *эстриол* (овестин, эстровегин) и *этинилэстрадиол* (в составе комбинированных препаратов);

2) синтетические (нестероидные) эстрогены — *гексэстрол* (синэстрол).

Природные стероидные эстрогены при приеме внутрь имеют низкую биодоступность — разрушаются в кишечнике, метаболизируются в печени при первом прохождении и поступают в кровь в незначительном количестве. Для достижения биологических эффектов при пероральном приеме требуются большие дозы эстрогенов. Фармацевтической промышленностью сейчас выпускаются эстрогенные препараты в виде трансдермальной терапевтической системы (климара), геля, драже, покрытых специальной оболочкой таблеток (прогинова), вагинальных суппозиторий (овестин, эстровегин). Полусинтетический стероидный эстроген этинилэстрадиол отличается от природных лучшей биодоступностью при приеме внутрь (40—60 %), большей активностью и длительностью действия, входит в состав комбинированных гормональных контрацептивных средств. Синтетический препарат — производное стибена гексэстрол (синэстрол) по свойствам близок к природным эстрогенам, сейчас применяется редко.

Показания к применению:

1) заместительная терапия при гипофункции яичников. Необходимость лечения эстрогенами может возникнуть при отставании в половом развитии (инфантилизм), при некоторых формах эндокринного бесплодия, в период менопаузы при климактерических нарушениях у женщин;

2) дисменорея (нарушение менструального цикла) и аменорея (отсутствие менструаций) — эстрогены назначают по особым схемам совместно с гестагенами;

3) остеопороз у женщин в климактерическом периоде (эстрогены предупреждают декальцификацию костей);

4) дисфункциональные маточные кровотечения;

5) пероральная контрацепция (предупреждение нежелательной беременности) — эстрогены применяют в комбинации с гестагенами;

6) при лечении андрогензависимого рака предстательной железы. Действие объясняется способностью эстрогенов конкурентно связываться с рецепторами андрогенов в органах-мишенях. Применяются чаще синтетические эстрогены — гексэстрол.

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, отеки, повышение АД, тромбозы и тромбозы, маточные кровотечения, нарушения функции печени и почек; у мужчин вызывают феминизацию (развитие женских вторичных половых признаков), снижают потенцию.

Антиэстрогены. Такими свойствами обладают аналоги синтетических эстрогенов — *кломифен (кломилбегит)* и *тамоксифен (нолвадекс)*. Оба препарата являются антагонистами эстрогенов в органах-мишенях. Кломифен в малых дозах хорошо проникает в ЦНС и блокирует действие эстрогенов на рецепторы в гипоталамусе и гипофизе, при этом по принципу обратной связи увеличивается секреция гонадотропных гормонов гипофиза, вызывающих овуляцию (возможно одновременное созревание нескольких фолликулов). Тамоксифен в ЦНС практически не проникает и блокирует эстрогеновые рецепторы в периферических тканях (молочные железы, эндометрий и др.).

Кломифен применяется при женском бесплодии эндокринного характера, а также при нарушении половой функции у мужчин, в частности при олигоспермии. Тамоксифен используется в онкологии в качестве противоопухолевого средства при эстрогензависимом раке молочной железы, эндометрия, почек и некоторых других заболеваниях.

Гестагены. Основным гестагенным препаратом является *прогестерон*. Выпускается ряд его полусинтетических и синтетических аналогов: *гидроксипрогестерон, медроксипрогестерон (провера), норэтистерон (норколут)*. Отдельные синтетические гестагены применяются в качестве контрацептивных средств: *дезогестрел (чазоретта), левоноргестрел (постинор, мирена), линэстренол (экслютон)*.

Показания к применению:

- 1) угрожающий или привычный выкидыш на ранних сроках беременности (до 16 нед.);
- 2) дисменорея — гестагены применяются по схеме в сочетании с эстрогенами;
- 3) предменструальный синдром;
- 4) контрацепция — в комбинации с эстрогенами или отдельно (в чистом виде);
- 5) дисфункциональные маточные кровотечения вследствие недостаточности функции желтого тела;
- 6) при лечении эстрогензависимого рака молочной железы, эндометриоза, андрогензависимых аденомы и рака предстательной железы;
- 7) некоторые виды бесплодия (в составе комплексной терапии).

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, чувство усталости, депрессия, отеки, увеличение массы тела, дисфункциональные маточные кровотечения и др.

Антигестагены. Антигестагенным действием обладает близкий по структуре к гестагенам синтетический препарат *мифепристон (агеста, гинепристон)*. Препарат конкурентно блокирует гестагеновые рецепторы, тормозит действие прогестерона на миометрий и повышает сократительную активность матки. Используется для прерывания беременности по медицинским показаниям в I триместре (при исключении внематочной беременности). Назначают внутрь в дозе 600 мг однократно, для усиления эффекта применяется в сочетании с препаратами простагландинов (динопрост интравагинально или мизопропрост внутрь). После приема мифепристана пациентка должна находиться под наблюдением врача акушера-гинеколога в течение 2 нед., необходимо периодически проводить УЗИ-контроль для подтверждения произошедшего выкидыша. Кроме того, мифепристон применяют для подготовки и индукции родов, для экстренной посткоитальной контрацепции.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, боль внизу живота, головокружение, головная боль, маточное кровотечение.

Гормональные контрацептивные средства. Для предохранения от нежелательной беременности применяются комбинированные эстроген-гестагенные препараты или только гестагены. В качестве эстрогенного компонента чаще всего используется этинилэстрадиол, гестагенного — левоноргестрел, дезогестрел и др.

Классификация гормональных контрацептивных препаратов:

1. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты:

а) монофазные:

— этинилэстрадиол + левоноргестрел (*ригевидон, микрогинон, минизистон*);— этинилэстрадиол + дезогестрел (*марвелон, мерсилон, новинет*);— этинилэстрадиол + диеногест (*жанин, силует*) — с антиандрогенным действием и др.;

б) трехфазные:

— этинилэстрадиол + левоноргестрел (*триквилар, три-регол*);— этинилэстрадиол + дезогестрел (*три-Мерси*).

2. Гестагенные препараты:

а) циклические — дезогестрел (*лактинет, чазоретта*), линэстренол (*экслютон*);б) посткоитальные — левоноргестрел (*постинор, эскапел*);в) пролонгированного действия — левоноргестрел (*мирена*) в виде внутриматочной терапевтической системы (ВМТС), медроксипрогестерон (*депо-провера*) в суспензии для внутримышечных инъекций.

Состав и особенности применения некоторых препаратов приведены в табл. 83.

Таблица 83

Состав и применение некоторых гормональных контрацептивных средств

Препарат	Группа	Кол-во в 1 упаковке	Состав 1 таблетки (драже, капсулы)		Применение
			этинил-эстрадиол, мг	левоноргестрел, мг	
Ригевидон	Комбинированный монофазный	21 табл.	0,03	0,15	Начинать прием с 1—5-го дня менструации, ежедневно по 1 табл. в течение 21 дня*
Триквилар	Комбинированный трехфазный**	6 табл. 5 табл. 10 табл.	0,03 0,04 0,03	0,05 0,075 0,125	Так же в порядке указанной нумерации таблеток или «по стрелке» на упаковке (каждая группа таблеток имеет свой цвет)
Лактинет	Гестагенный циклический	28 табл.	—	0,075	С 1-го дня менструации по 1 табл. ежедневно, без перерывов
Постинор	Гестагенный посткоитальный	4 табл.	—	0,75	1 табл. после незащищенного полового контакта (не более 4 табл. в месяц)
Мирена	Гестагенный пролонгированный	ВМТС***	—	52	Вводят в полость матки на 4—6-й день менструального цикла, эффект сохраняется в течение 5 лет

* Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать на 8-й день после 7-дневного перерыва.

** Поступление гормонов в различных дозах на протяжении всего менструального цикла наиболее близко имитирует естественные изменения гормонального фона в организме женщины в разные фазы цикла, что способствует хорошей переносимости препарата.

*** ВМТС — внутриматочная терапевтическая система.

Механизм контрацептивного действия объясняют:

1) подавлением овуляции за счет совместного действия избыточных по сравнению с физиологическими количеств гормонов (эстрогенов и гестагенов) на гипоталамо-гипофизарную систему, вследствие чего уменьшается секреция гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), вызывающих овуляцию; действие чистых гестагенных препаратов на этом уровне менее надежно;

2) предупреждением оплодотворения яйцеклетки за счет гестагенного компонента, который тормозит моторику фаллопиевых труб и увеличивает время прохождения яйцеклетки в полость матки; кроме того, повышает кислотность и вязкость слизи в шейке матки, что препятствует прохождению сперматозоидов в полость матки и ускоряет их гибель;

3) нарушением условий для имплантации оплодотворенной яйцеклетки вследствие того, что эндометрий под влиянием гестагена быстро переходит в фазу секреции, в нем нарушаются обменные процессы, возникают дегенеративные изменения, эндометрий становится непригодным для имплантации и развития беременности.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты различаются составом таблеток и количественным содержанием компонентов. В одной упаковке обычно имеется 21 таблетка; прием начинают с 1—5-го дня от начала менструации по 1 таблетке в день вечером в течение 21 дня. (На следующий день, как правило, наступает очередная менструация.) Далее после 7-дневного перерыва цикл приема таблеток повторяют. При регулярном ежемесячном (многолетнем) приеме контрацептивных эстроген-гестагенных препаратов менструальный цикл у женщины становится стабильным, дисменорея и предменструальный синдром возникают реже, уменьшается риск развития воспалительных заболеваний малого таза, выявлено снижение частоты рака эндометрия и яичников, образования доброкачественных опухолей молочной железы.

Побочные эффекты комбинированных препаратов зависят от их состава и дозы каждого компонента, они могут быть выраженными в первые несколько циклов приема, в дальнейшем возникают редко (см. «*Побочные эффекты эстрогенов и гестагенов*»).

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты применяются в гинекологии также для лечения эндометриоза, при дисменорее и аменорее, некоторых видах бесплодия (замечено, что после отмены препарата повышается вероятность наступления беременности). В лечебных целях дозу и схему применения препаратов подбирают индивидуально.

Гестагенные циклические контрацептивы назначаются при наличии противопоказаний к применению или непереносимости комбинированных препаратов. Посткоитальный гормональный контрацептив — постинор содержит большую дозу гестагена (левоноргестрела); принимают внутрь однократно после незащищенного полового акта, не более 4 раз в месяц (подробные сведения о препарате приведены в справочниках).

Препараты пролонгированного действия обеспечивают контрацептивный эффект продолжительностью до 5 лет (мирена) или 3—6 мес. (депо-провера).

Применение гормональных контрацептивов должно проводиться только по назначению врача-гинеколога и под обязательным периодическим врачебным контролем. Выбор того или иного препарата врач соотносит с гормональным статусом женщины (этот статус может существенно различаться), ее месячным циклом и с другими индивидуальными характеристиками.

ПРЕПАРАТЫ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ (АНДРОГЕНЫ)

Андрогены вырабатываются у мужчин интерстициальными клетками яичек. Они участвуют в формировании первичных половых признаков мужчины, обеспечивают нормальное развитие предстательной железы, полового члена, мошонки, придатков яичка, выносящих протоков, семенных пузырьков. Эти гормоны необходимы и для развития вторичных половых признаков у мужчин. После полового созревания андрогены обеспечивают регуляцию сперматогенеза и в значительной степени определяют потенцию мужчины. Не менее важна и другая сторона действия этих гормонов — они являются весьма сильными стимуляторами синтеза белка (анаболическое действие) и задерживают его распад (снижают катаболические процессы). Основным андрогенным гормоном является тестостерон. В качестве препаратов применяются синтетический *тестостерон* в различных лекарственных формах — капсулах (*андриол ТК*), геля (*андрогель*), раствора (*небидо*); а также в виде масляных растворов *смеси эфиров тестостерона (омнадрен 250, сустанон 250, тестостерона пропионат)*.

Показания к применению:

1) заместительная терапия у мужчин при тестикулярной недостаточности (инфантилизм, патологически протекающий мужской климакс, эндокринная импотенция, некоторые виды мужского бесплодия и т. п.);

2) остеопороз;

3) у женщин при лечении эстрогензависимых миомы и рака матки, рака молочной железы и яичников (андрогены конкурентно блокируют эстрогеновые рецепторы в органах-мишенях и подавляют эффекты эстрогенов).

Побочные эффекты: повышенная половая возбудимость, гипертрофия предстательной железы, симптомы маскулинизации у женщин (рост волос по мужскому типу, огрубление голоса), гиперкальциемия, холестатическая желтуха, отеки, тошнота и др. Длительное применение тестостерона приводит к атрофии клеток, продуцирующих тестостерон.

Антиандрогены — *ципротерон, флутамид, бикалутамид, финастерид (проскар)*. Препараты этой группы блокируют рецепторы андрогенов в органах-мишенях (ципротерон, флутамид, бикалутамид) или ингибируют фермент 5-альфа-редуктазу (финастерид), что нарушает превращение тестостерона в дигидротестостерон, ответственный за пролиферативные процессы в предстательной железе, возникновение аденомы. Финастерид применяется при доброкачественной гиперплазии (аденоме) предстательной железы. Ципротерон, флутамид и бикалутамид — при раке предстательной железы. Ципротерон, кроме того, используется при патологически повышенной половой активности у мужчин; при симптомах маскулинизации и акне у женщин, при раннем половом созревании у детей.

Гиполипидемические средства

Препараты разных химических классов с разным механизмом действия, понижающие содержание в крови холестерина и триглицеридов, их атерогенных носителей, то способствуют задержке развития атеросклероза и его обратному развитию.

С распространением атеросклероза связано большинство опасных сердечно-сосудистых заболеваний, прочно занимающих первое место в статистике летальности. Это — ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, энцефалопатии, обусловленные хронической недостаточностью мозгового кровообращения,

инсульты, окклюзионные поражения сосудов конечностей, в крайнем выражении приводящие к их гангрене, аневризмы аорты и др. Атеросклероз обусловлен многолетним хроническим нарушением липидного обмена, ведущим к гиперлипидемии (ГЛ) — стойкому повышению в плазме крови содержания основных липидов — холестерина и (или) триглицеридов. По мнению многих специалистов, ГЛ разной природы, характера и выраженности имеют место у 50 % населения планеты; это болезнь миллиардов людей. Доказана роль наследственности в патогенезе ГЛ; наиболее тяжелые наследственные (семейные) формы ГЛ выявляются уже в детском возрасте, и такие дети либо входят в группу риска (требуют периодического биохимического контроля), либо уже подлежат лечению. Строгое следование назначенному рациону питания при повышенных уровнях холестерина и триглицеридов в крови является лучшим средством профилактики нарушений липидного обмена и проявлений атеросклероза с его последствиями, как и разумное ограничение этих компонентов в питании населения вообще. Лишь в тех случаях, когда этот способ оказывается недостаточным (обычно — тяжелые наследственные формы ГЛ), показана настойчивая и длительная (годы) фармакотерапия.

Для понимания фармакологических подходов в лечении ГЛ необходимо кратко остановиться на биохимии липидного обмена и типичных вариантах его нарушений. Иначе уяснить себе механизмы действия гиполипидемических средств, принципы их выбора и комбинирования невозможно. Основную роль в патогенезе атеросклероза играет холестерин (ХС) и его эфиры с многоатомными жирными кислотами; меньшее атерогенное значение имеют триглицериды (ТГ). Основные количества ХС и ТГ человек получает с мясной и молочной пищей, содержание ХС в растительных продуктах очень мало. ХС и ТГ не растворимы в плазме. В стенке тонкого кишечника, в эпителии они образуют комплекс с белками и фосфолипидами — транспортные частицы с внешней гидрофильной и внутренней липофильной оболочками. Кроме ХС и ТГ, внутри частиц содержатся и другие жирорастворимые вещества, в частности (и это важно!) токоферол (витамин Е), витамин А и его провитамин бета-каротин. Белковые составляющие внешней оболочки частиц (апопротеины) постоянны и строго детерминированы. В мембранах эндотелия капилляров, в определенных тканях (скелетных мышц, миокарда и др.) и в гепатоцитах имеются специализированные рецепторы для связывания с этими белками частиц (эти белки обозначаются латинскими буквами А, В, С и Е; например, апо-В-100 и др.).

Выделяют четыре основных класса частиц — липопротеинов (ЛП), различающихся своим содержанием и плотностью; последняя зависит в основном от общего количества содержащегося в частице белка. Это прежде всего хиломикроны (ХМ), отличающиеся наибольшими размерами, низким содержанием белка и наименьшей плотностью, обилием ТГ и низким количеством ХС; они образуются в стенке тонкого кишечника и выполняют задачу снабжения скелетных мышц, миокарда энергетически богатыми жирными кислотами. На поверхности капилляров есть фермент липопротеинлипаза, который гидролизует ТГ до свободных жирных кислот; последние, собственно, и включаются в энергетический обмен или откладываются в виде резерва (вновь превращаясь в ТГ) в жировой ткани. Полагают, что в патогенезе атеросклероза хиломикроны не участвуют, но при редком наследственном дефекте липопротеинлипазы резкое увеличение их в крови ведет к большой вероятности развития тяжелого панкреатита.

Вторая группа частиц — липопроотеины очень низкой плотности (ЛПОНП), образующиеся в печени; в них содержатся значительные количества ТГ и относительно малое — ХС. Сами ЛПОНП атерогенностью почти не обладают, но в плазме, тканях и печени могут превращаться (через фазу липопроотеинов промежуточной плотности — ЛППП) в основной класс атерогенных частиц — липопроотеины низкой плотности (ЛПНП). Они содержат мало ТГ и до $\frac{2}{3}$ всего ХС крови. Именно с ЛПНП связаны атеросклеротические изменения в сосудах и органах. В процессе трансформации частиц из ЛПОНП в ЛПНП они постепенно разгружаются от ТГ, уплотняются и сосредотачивают в себе ХС. Роль их состоит в снабжении тканей физиологически необходимым количеством ХС (но не более того!) и обеспечении им печени для продукции желчных кислот. Для этого в мембранах гепатоцитов имеются многочисленные рецепторы (от 15 до 75 млн на клетку), связывающие все холестеринсодержащие частицы, в первую очередь — для ЛПНП, такие же рецепторы имеются и в сосудистой стенке. Наконец, в эпителии тонкого кишечника и в печени происходит дальнейшее уплотнение частиц и их превращение в еще один класс — липопроотеины высокой плотности (ЛПВП). Они практически лишены ТГ, но аккумулируют ХС. Но это не тот ХС, который отдается стенкам сосудов. ЛПВП, напротив, отбирают ХС из сосудов и транспортируют его в печень для выработки желчных кислот, когда мало ХС поступает с пищей и угнетен синтез ХС в печени. ЛПВП полезны в плане предупреждения атеросклероза и обладают антиатерогенным действием. Таким образом, в самой общей форме задача фармакотерапии состоит в уменьшении содержания в крови ЛПНП и ЛПОНП — носителей ХС и ТГ — и в увеличении содержания антиатерогенных ЛПВП.

Патогенез атеросклероза сложен и изучен не до конца. В стенке сосудов путем взаимодействия со своими рецепторами ЛПНП активно захватываются эндотелиальными клетками, но главным образом макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, превращающимися в «пенистые клетки». В процесс вовлекаются локальные механизмы воспалительной реакции с включением «каскада арахидоновой кислоты», образованием тромбоксанов, тенденцией к спазму сосудов и тромбообразованию. Усиливается продукция коллагена фибробластами и его отложение в межклеточное вещество, возникают стойкие морфологические изменения сосуда с последующей кальцификацией. Важно подчеркнуть, что этот процесс не является фатальным и под влиянием диетотерапии и настойчивого лекарственного лечения может подвергаться обратному развитию.

Решающая роль в патогенезе атеросклероза принадлежит ХС, а ТГ играют в основном потенцирующую роль; лишь при очень выраженном и длительном избытке их в ЛП они могут выступать как самостоятельная причина атеросклероза. Важно подчеркнуть еще одно обстоятельство: откладываемые в сосудистой стенке эфиры ХС и ТГ должны предварительно подвергнуться окислению с участием свободных агрессивных радикалов кислорода и других факторов. Это окисление происходит уже в составе ЛП, если в них есть дефицит физиологических антиоксидантных факторов — витаминов Е и А, бета-каротина. Процесс окисления тормозят также водорастворимые антиоксиданты (витамины С, В₆, микроколичества селена, флавоноиды растений). Отсюда — важная роль антиоксидантов в профилактике и лечении атеросклероза.

Физиологически минимальные количества ХС в виде эфиров с ненасыщенными жирными кислотами являются обязательным компонентом структуры каждой клеточной мембраны и необходимы для их построения при делении клеток и их «ремонта». Кроме того, ХС является исходным материалом для синтеза стероид-

ных гормонов коры надпочечников и половых желез. Они сами его синтезируют в сугубо необходимых количествах. Но главный расход ХС — образование желчных кислот в печени. Полагают, что 40 % потребности покрывается за счет пищи, а 60 % синтезирует сама печень. Если ХС в пище очень мало или он практически отсутствует, гепатоциты отбирают ХС из тканей (в первую очередь из сосудов) с помощью ЛПВП, поглощают атерогенные ЛПНП и активируют собственный синтез ХС для обеспечения нужных для пищеварения количеств желчных кислот.

Согласно классификации, принятой ВОЗ, в зависимости от увеличения содержания в плазме тех или иных классов ЛП выделяют несколько типов гиперлипидемий (табл. 84).

Таблица 84

Классификация гиперлипидемий (ГЛ)

Тип ГЛ	Преобладающий класс ЛП	Повышение уровня ХС	Повышение уровня ТГ	Встречаемость, %
I	ХМ	—	+ + + +	Менее 1
IIa	ЛПНП	+ +	—	10
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	+ +	+ +	40
III	ЛППП	+ +	+ + +	Менее 1
IV	ЛПОНП	— +	+ +	45
V	ЛПОНП и ХМ	+	+ + + +	5

Примечание. ГЛ I и V типов встречаются редко и начинаются в детском возрасте, риск развития атеросклероза небольшой; у взрослых гипертриглицеридемия провоцируется злоупотреблением алкоголя и опасна развитием острого панкреатита, а не ИБС. В этих случаях лечение гиполипидемическими средствами является исключением.

Большинство ГЛ являются первичными, т. е. возникают как результат наследственной предрасположенности или диетических нарушений в сочетании с малоподвижным образом жизни. Вторичные ГЛ возникают на фоне ряда заболеваний (диабет, гипотиреоз, болезни почек, печени и др.), могут быть связаны с применением некоторых лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, диуретики).

Лекарственные средства, снижающие общее содержание в крови ХС, количество атерогенных ЛПНП, ЛПОНП, а также ТГ в составе ЛПОНП, способствующие повышению уровня антиатерогенных ЛПВП, имеют разный механизм действия, и их влияние на профиль ЛП в сыворотке плазмы существенно различается.

Классификация гиполипидемических средств:

1. Средства с преимущественным действием на обмен холестерина:

а) статины (ингибиторы синтеза ХС в печени) — ловастатин (кардиостатин), симвастатин (зокор, атеростат), правастатин, флувастатин (лескол форте), розувастатин (крестор, акорта), аторвастатин (липримар, аторис);

б) средства, нарушающие всасывание холестерина в кишечнике, — эзетимиб (эзетрол);

в) антиоксиданты — токоферол (витамин Е), ретинол (витамин А) и др.

2. Средства с преимущественным действием на обмен триглицеридов:

а) производные фиброевой кислоты (активаторы липопротеинлипазы) — фенофибрат (липантил), ципрофибрат (липанор);

б) препараты никотиновой кислоты (ингибиторы триглицеридлипазы) — никотиновая кислота (эндурацин);

в) препараты ненасыщенных жирных кислот — омега-3-триглицериды (омakor).

Из перечисленных групп препаратов ненасыщенные жирные кислоты и антиоксиданты не имеют самостоятельного значения и используются лишь как полезное дополнение к основным средствам и как компоненты лечебно-профилактической диеты. Остальные группы составляют основу терапии различных типов ГЛ и под биохимическим контролем принимаются годами (в тяжелых случаях семейных ГЛ — с детского возраста).

К фармакотерапии ГЛ прибегают, когда с помощью строгой диеты понизить до нормы уровень ХС и ТГ в крови не удается. По возможности должны быть исключены факторы риска — ожирение, курение, употребление алкоголя, гиподинамия, гипертоническая болезнь, диабет, гипотиреоз (последние должны контролироваться специальным лечением).

Средства с преимущественным действием на обмен ХС. Многолетний опыт клиницистов позволил составить рекомендации по снижению уровня ХС у взрослых. Принимаются во внимание так называемый «общий ХС» — концентрация свободного и этерифицированного ХС в плазме и отдельно содержание ХС в составе наиболее атерогенных ЛПНП:

	«Общий ХС»	ХС в ЛПНП
Желательный уровень	Ниже 200 мг/дл (менее 5,2 ммоль/л)	Ниже 130 мг/дл (менее 3,4 ммоль/л)
Погранично высокий	200–239 мг/дл (5,2–6,2 ммоль/л)	130–159 мг/дл (3,4–4,1 ммоль/л)
Высокий	Выше 240 мг/дл (выше 6,2 ммоль/л)	Выше 159 мг/дл (выше 4,1 ммоль/л)

При наличии признаков коронаросклероза, ИБС, двух и более факторов риска у мужчин старше 40 лет и у женщин в менопаузе погранично высокий уровень ХС приобретает значение высокого и требует лекарственной коррекции. Целью последней является снижение и стабильное поддержание уровня «общего ХС» на цифрах ниже 160 мг/дл, а ХС в атерогенных ЛПНП ниже 100 мг/дл (менее 2,6 ммоль/л). Фактором риска считают также падение содержания ХС в антиатерогенных ЛПВП ниже 35 мг/дл.

Статины — ингибиторы синтеза ХС в печени, являются наиболее эффективными гиполипидемическими средствами. Первые препараты этой группы были введены в практику в 1987 г., но заняли ведущее положение. Механизм действия статинов состоит в конкурентном ингибировании фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и торможении синтеза ХС в печени на одной из ранних, но ключевых стадий образования мевалоновой кислоты — обязательного предшественника (далее следуют еще порядка 20 стадий) ХС. В результате печень теряет до 60 % ХС, необходимого для производства желчных кислот. Возникает острый дефицит ХС в печени, который покрывается за счет:

1) усиления поглощения печенью атерогенных ЛПНП и в меньшей степени ЛПОНП с помощью липопротеиновых рецепторов, количество которых на мембранах гепатоцитов увеличивается;

2) извлечения из тканей (эндотелия и клеток интимы сосудов) отложений ХС с помощью ЛПВП; уровень ЛПВП и содержание в них ХС возрастают; таким образом приостанавливаются и подвергаются обратному развитию атеросклеротические изменения;

3) практически полного использования ХС и его эфиров из пищи.

Важно также, что статины не блокируют синтез ХС (в небольших количествах и для собственных нужд) в коре надпочечников и в половых железах, где ХС идет на синтез кортикостероидов, мужских и женских половых гормонов; не страдает также синтез ХС в ЦНС.

Сейчас в мире используется несколько препаратов группы статинов: *ловастатин*, *симвастатин*, *правастатин*, *флувастатин*, *розувастатин*, *аторвастатин*. Первые три препарата — природные соединения, продуцируемые определенными видами грибов. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами и превращаются в активные соединения в печени. Препараты различаются и по активности, что отражается на дозах. Поскольку биосинтез ХС в основном совершается ночью, препараты принимаются обычно однократно вечером во время еды (натошак всасываются хуже). Различаются статины и по фармакокинетике. Значительный захват их гепатоцитами происходит уже при первом прохождении через печень, в крови они на 50—95 % связаны с белками плазмы. При сравнительно малых значениях $T_{1/2}$ (1—2 ч у разных препаратов) ингибирование фермента происходит значительно дольше. Выводятся статины в неизмененном виде и в форме метаболитов на 60—95 % с желчью, остальные — с мочой.

Статины сегодня рассматриваются как наиболее сильные и надежные средства лечения ГЛ IIa и IIb типов, в том числе наиболее тяжелых форм. Назначаются в малых дозах (индивидуально, разные препараты по 10—50 мг/сут). Лечебный эффект достигает максимума и стабилизируется через 4—6 нед. Содержание общего ХС плазмы и ХС, аккумулированного в ЛПНП, ЛПОНП и других носителях, понижается на 30—40 % и более, уменьшается также синтез этих носителей; содержание ЛПВП, напротив, возрастает на 5—10 %. В многоцентровых исследованиях на десятках тысяч больных в процессе 2—5-летней непрерывной терапии статинами показана задержка развития коронаросклероза и ИБС. Атеросклероз сосудов подвергается частично обратному развитию; частота «коронарной смерти» уменьшается на 33—42 %, а общая летальность — на 30 %. Учитывая место коронаросклероза и ИБС в структуре летальности, эти результаты нужно признать высокими.

Статины, как правило, хорошо переносятся при длительном приеме. Изредка наблюдаются симптомы ухудшения функции печени в виде повышения в крови уровня трансаминаз, что свидетельствует о возможности более серьезных осложнений. Второе более редкое осложнение — миопатии, проявляющиеся болями в скелетных мышцах (чаще в бедрах, икрах). При прекращении приема статина миопатии проходят полностью и самостоятельно. Вероятность их выше при комбинировании статинов с никотиновой кислотой и фибратами.

Для снижения уровня ХС ранее широко применялись *секвестранты желчных кислот* (холестирамин и др.). Препараты прочно связывали в кишечнике желчные кислоты и выводили их из организма. Обычно желчные кислоты после выполнения их физиологической роли (эмульгирования жиров в верхнем отделе тонкой кишки) вновь всасываются и поступают в печень (реабсорбируется до 97 %). На воздействие секвестрантов печень отвечала усиленной экстракцией атерогенных носителей ХС (ЛПНП, ЛПОНП) из плазмы, уменьшением их выработки, отбо-

ром с помощью антиатерогенных ЛПВП ХС из тканей (в первую очередь сосудистой стенки) и его возвратом в печень. Одновременно в печени резко усиливался синтез собственного ХС, который полностью расходовался на покрытие дефицита желчных кислот. Назначался холестирамин в больших дозах (по 3–4 г 3 раза в сутки во время еды). Лечебный эффект проявлялся спустя 30–40 дней от начала приема; уровни ХС и ЛПНП в плазме понижались на 15–30 %, тогда как содержание ТГ мало менялось или даже возрастало. Переносимость препаратов была плохой. В настоящее время секвестранты желчных кислот вытеснены из практики новыми препаратами.

Средства, нарушающие всасывание холестерина в кишечнике. Представителем группы является *эзетимиб (эзетрол)*. Препарат избирательно ингибирует всасывание из кишечника поступающего с пищей холестерина. Действие связано с блокадой специфического транспортера, осуществляющего перенос холестерина через кишечную стенку; в результате снижается включение ХС в хиломикроны и поступление его в печень. При этом активируются механизмы отбора ЛПНП из крови гепатоцитами через липопротеиновые рецепторы, а также с помощью ЛПВП. Уровень общего ХС в плазме снижается на 18 %. Эзетимиб является пролекарством, метаболизируется в печени до активного метаболита, для которого характерна длительная энтеропеченочная циркуляция ($T_{1/2}$ около 22 ч). Выводится в основном через кишечник. Назначают препарат внутрь по 10 мг (таблетки) 1 раз в сутки. Для усиления гиполипидемического действия рекомендуется применять в комбинации со статинами. Выпускается комбинированный препарат *симвастатин + эзетимиб (инеджи)*.

Побочные эффекты: тошнота, понос, головная боль, боль в мышцах, депрессия и др.

Антиоксиданты. Идея их применения связана с установлением роли процессов окисления, аминирования и других превращений, изменяющих свойства эфиров ХС, ТГ в составе ЛП и в сосудистой стенке. Полагают, что к ним могут вырабатываться антитела и образовываться комплексы антиген – антитело (АГ – АТ), которые осаждаются в интима сосудов, куда затем активно оседает ХС. Особое значение придать окислению этих метаболитов и компонентов оболочки ЛП агрессивными свободными радикалами кислорода. Антиоксиданты, нейтрализующие свободные радикалы, способны предотвратить эти изменения, уменьшить образование высокоатерогенных модифицированных ЛП и должны быть полезными в лечении атеросклероза. Из природных антиоксидантов применяют высокие дозы *токоферола (витамин Е)*, *витаминов С, В₆*, *лечебные микродозы селена, витамин А и бета-каротин, растительные флавоноиды*. Более эффективным является применение антиоксидантных комплексов, включающих от 2 до 10 различных антиоксидантов. Они служат средствами профилактики и включаются в диету как биологически активные добавки, но самостоятельной роли в лечении ГЛ не имеют.

Средства с преимущественным действием на обмен триглицеридов. Триглицериды составляют основное наполнение хиломикронов (ХМ) и ЛПОНП и в их составе поступают из эпителия тонкого кишечника в кровь. За среднее нормальное содержание ТГ в плазме (в составе носителей) принято значение не выше 200 мг/дл (2,3 ммоль/л). Предпороговым повышением уровня считают менее 500 мг/дл (ниже 5,6 ммоль/л). При выраженной патологии липидного обмена эти значения могут возрастать до 1000 мг/дл (11,3 ммоль/л) и более, а в особо тяжелых случаях – до 10 000 мг/дл и выше. Клиническими симптомами этих нарушений могут быть: абдоминальный болевой синдром, частое развитие острого панкреа-

тита, «взрывающиеся» жировые узлы (ксантомы) в коже, сухожилиях, мышцах. Прямая связь «чистой» гипертриглицеридемии с коронарным склерозом и ИБС не доказана, однако при сочетанных ГЛ, когда одновременно повышен уровень ХС в ЛПНП и понижен в ЛПВП, параллельный рост содержания ТГ приводит к увеличению риска ИБС в 10 раз. Отсюда — настоятельная необходимость контролировать содержание ТГ в крови с помощью диеты и лекарственных средств.

Фибраты (производные фиброевой кислоты). Первый препарат этого ряда *клофибрат* был введен в клиническую практику в 60-е годы XX в. (сейчас не используется). Затем были получены новые производные фиброевой кислоты с большей активностью и лучшей переносимостью: *фенофибрат (липантил)*, *ципрофибрат (липанор)*.

Под влиянием фибратов повышается активность фермента липопротеинлипазы в капиллярах и ускоряется катаболизм ТГ в ЛПОНП. Наиболее стабильно снижается содержание ТГ в крови — на 40—50 % (при некоторых типах ГЛ — на 70—80 %), тогда как уровень ХС понижается всего на 5—15 %. Постоянным сдвигом является уменьшение содержания основного носителя (после ХМ) ТГ — ЛПОНП, заметно возрастает количество антиатерогенных ЛПВП. В результате усиления распада в печени ЛПОНП и уменьшения их образования в гепатоцитах увеличивается количество ХС и ТГ, усиливается использование ХС на синтез желчных кислот и выход их с желчью. Это полезное действие может обернуться осложнением — повышенной склонностью к образованию желчных камней (фибраты противопоказаны при желчнокаменной болезни).

Препараты группы фибратов отличаются в основном своей фармакокинетикой и активностью, что находит отражение в рекомендуемых дозах и схеме приема, но не более того. Клинический эффект наступает и стабилизируется обычно через 2—3 мес. от начала приема. Фибраты применяются при ГЛ III типа, а также IIb, IV и V типов в качестве препаратов второго ряда. При наследственных формах ГЛ (значительно повышено содержание ХС и ТГ) фибраты неэффективны или малоэффективны. Предпочтение должно быть отдано статинам и никотиновой кислоте.

Фибраты хорошо переносятся при длительном приеме большинством больных. *Побочные реакции* чаще отмечаются в начале терапии и носят в основном диспептический характер (тошнота, дискомфорт в эпигастриальной области); иногда наблюдаются аллергические реакции в виде кожного зуда, крапивницы, сыпей (необходимо прекратить прием). Более *специфические осложнения* — мышечные боли, в редких случаях сопровождающиеся расплавлением участков мышечных волокон (рабдомиолиз). Риск последнего возрастает при комбинации фибратов со статинами.

Никотиновая кислота (эндурацин) — одно из первых гиполипидемических средств с профилактическим универсальным действием, которое проявляет больший или меньший эффект при всех типах ГЛ. При систематическом его приеме уровень ТГ в крови снижается на 20—30 %, ХС — на 10—20 %. В сочетании с диетой *эндурацин* и сегодня рассматривается многими клиницистами как оптимальное средство начальной монотерапии у большинства больных, не имеющих к ней противопоказаний. К тому же это самый дешевый из гиполипидемических препаратов, хорошо сочетающийся с препаратами других групп.

Механизм действия никотиновой кислоты многогранен. В дозах, значительно превышающих витаминные, она ингибирует внутриклеточную триглицеридлипазу и тормозит липолиз в жировой ткани, уменьшает синтез в печени ЛПОНП, вторично — ЛПНП, повышает активность липопротеинлипазы. При длительном приеме повышает количество антиатерогенных ЛПВП и усиливает отбор ХС из тканей,

перенос его в печень ЛПВП, использование в образовании желчных кислот.

Никотиновая кислота обладает низкой токсичностью при разовом и длительном приеме, но плохо переносится многими больными. Это обусловлено сосудорасширяющим действием препарата в необходимых для лечения ГЛ дозах. Расширяются кожные (именно поверхностные) сосуды без существенного снижения АД и кровотока в мышечных и мезентериальных артериях. Возникает покраснение верхней части тела, появляется чувство жара, зуд, иногда сыпь. Вазодилатирующий эффект объясняется высвобождением из стенки мелких сосудов кожи сосудорасширяющих простагландинов. Эту реакцию (она никак не связана с гиполипидемическим действием) в начале лечения и при каждом повышении разовых доз в последующем можно значительно сгладить предварительным приемом (за полчаса) малой дозы ацетилсалициловой кислоты (0,125–0,25 г) или приемом 1 раз в день ибупрофена, если для этих средств нет противопоказаний.

При гипертриглицеридемиях суточные дозы ниацина обычно составляют 1,5–3,5 г в 2–3 приема во время еды. При сочетанных ГЛ и при выраженном повышении уровня ХС суточные дозы приходится увеличивать до 2,5–6,5 г. Для лучшей переносимости препарата лечение рекомендуют начинать с малых доз (по 0,1 г 3 раза в день), а достижение оптимальной дозы при данном типе ГЛ проводить ступенчато. Неполное ослабление сосудорасширяющего эффекта обычно происходит само по себе через несколько дней после начала лечения или очередного увеличения дозы. Более серьезные побочные эффекты при лечении ниацином наблюдаются нечасто: дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, умеренное повышение в крови активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (требуется эпизодический контроль функции печени).

Следует отметить, что кроме гиполипидемического действия *ниацин* умеренно тормозит агрегацию тромбоцитов и активирует фибринолиз, что может внести полезный вклад в профилактику коронаротромбоза и тромбоза периферических сосудов.

Пролонгированной лекарственной формой никотиновой кислоты является препарат *эндурацин*. Выпускается в таблетках по 0,5, в профилактических целях применяют по 1 таблетке 1 раз в день за завтраком.

Препараты ненасыщенных жирных кислот. Их применение основано на наблюдениях над народами Крайнего Севера, которые традиционно получали жиры только в составе пищи из морских рыб и морского зверя. У них никогда не встречались атеросклероз, коронаросклероз, ИБС и инфаркты миокарда. Исследования привели к выводу, что это связано с характером потребляемых жиров. Переход аборигенов на высококалорийную пищу (сливочное масло, жирное мясо домашних животных и т. п.) быстро привел их к появлению сердечно-сосудистых заболеваний «цивилизованного» общества.

К ненасыщенным жирным кислотам (одна двойная связь) и полиненасыщенным (2–3 двойные связи) жирным кислотам относят прежде всего *олеиновую, линолевую, линоленовую, арахидоновую кислоты* с углеводородными цепочками средней длины. Последние три принято рассматривать как незаменимые (эссенциальные), хотя арахидоновая кислота легко синтезируется в организме из линоленовой кислоты. Она легко включается в обмен и используется не только как энергетический материал, но и для образования фосфолипидов мембран, синтеза всей гаммы регуляторных простагландинов. Включаясь в синтез фосфолипидов мембран, эссенциальные жирные кислоты поддерживают их полупроницаемость, функционирование ионных и других каналов и рецепторов, уменьшают ломкость сосудов микроциркуляции, ослабляют насыщение клеток избытком ТГ и ХС.

Ненасыщенные жирные кислоты поступают в основном с растительной пищей и в значительном количестве присутствуют в жидких маслах (льняном, хлопковом, оливковом, несколько меньше — в подсолнечном и др.), а также в жире морских рыб (треске, сельди, горбуше и др.). Как лекарственные средства эти кислоты занимают скромное место в лечении ГЛ. Лишь у части больных отмечается заметное уменьшение количества атерогенных ЛП в плазме, коэффициента ХС/ФЛ и повышение уровня антиатерогенных ЛПВП. Однако содержание общего ХС и ТГ в крови меняется мало, что не обеспечивает лечебный эффект при ГЛ. Поэтому как средства монотерапии они не пригодны и могут служить лишь полезным дополнением к активной фармакотерапии. Только препарат морских омега-3-триглицеридов (*омакор*) может рассматриваться как альтернатива фибратам при повышенном уровне триглицеридов и в качестве дополнения к статинам при ГЛ IIb и III типа. Может вызывать *побочные эффекты*: нарушения вкуса, головокружение, головная боль, поражение печени, гипотония, аллергические реакции.

Как правило, гиполипидемические средства используются в комплексной терапии широко распространенных заболеваний (главным образом сердечно-сосудистой системы), протекающих на фоне нарушений липидного обмена (атеросклероз). Рациональное применение гиполипидемических средств может оказать существенное влияние на прогноз этих заболеваний. Подбор наиболее подходящих препаратов и их комбинаций производится после определения уровня ХС, ТГ и их носителей в плазме крови больного, установления типа ГЛ. Выбору поможет знание особенностей влияния отдельных групп препаратов на профиль липидов плазмы и их соответствия тому или иному типу гиперлипидемии — эти данные обобщены в табл. 85.

Таблица 85

Сравнительная характеристика влияния гиполипидемических средств на уровень липидов плазмы. Выбор препаратов для лечения различных типов гиперлипидемий

Группы препаратов	ХС ЛПНП	ТГ ЛПОНП	ЛПВП	Тип ГЛ
Статины	↓↓↓	↓	↑	IIa, IIb
Эзетимиб	↓	0	0↑	IIa
Фибраты	↓	↓↓↓	↑	IIb, III, IV, V
Никотиновая кислота	↓	↓↓	↑↑	Все типы
Ненасыщенные жирные кислоты*	0↓	↓	0↑	То же (дополнительные средства)

* Компонент комбинированного медикаментозного лечения и диетотерапии.

Примечание. «↓» — снижение уровня; «↑» — повышение уровня липидов плазмы крови.

В заключение следует подчеркнуть, что современная гиполипидемическая терапия должна быть направлена не столько на снижение повышенного общего ХС, сколько на понижение повышенного уровня атерогенных («плохих») ЛПНП и по возможности — повышение уровня антиатерогенных («хороших») ЛПВП. Лечение должно проводиться на фоне устранения факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия) в сочетании со специально разработанной для больного диетической терапией.

Витаминные препараты

Природные вещества, которые поступают человеку с пищей, являются незаменимыми и обеспечивают нормальное течение всех видов обмена веществ, процессы роста и регенерации, биосинтеза, детоксикацию ксенобиотиков, энергопродукцию.

В 1880 г. Н. И. Лунин доказал присутствие в молоке, кроме белка, жиров лактозы и солей, еще каких-то веществ, необходимых для поддержания жизни. Лишь 30 лет спустя К. Функу удалось выделить из рисовых отрубей вещество, с помощью которого у птиц излечивали экспериментально вызванный полиневрит. Ранее Х. Эйкман показал, что при кормлении кур хорошо обмолоченным («полированным») рисом возникает такой полиневрит, который имеет много общего с болезнью бери-бери у людей. Выделенное К. Функом вещество получило название витамин («амин жизни»). Затем последовали многие сообщения о выделении все новых веществ, обладающих свойствами витаминов. В настоящее время их известно более 30. Далеко не все они оказались аминами, но общее название, предложенное К. Функом, сохранилось.

Некоторые витамины синтезируются в организме из своих предшественников (провитаминов) микрофлорой кишечника, в связи с чем полная зависимость человека от поступления их с пищей ставится под сомнение. Но, как правило, это лишь небольшие количества, они не покрывают потребности организма и остаются в списке витаминов.

Большинство витаминов подвергается в клетках фосфорилированию и образует коферменты — активные центры белковых молекул ферментов (апоферментов), без которых собственно ферменты неактивны.

Механизмы действия витаминов (в составе ферментов) излагаются в курсах физиологии и биохимии, там же подробно рассматривается их роль в том или ином виде обмена. Поэтому можно ограничиться лишь общей констатацией этой роли, уделив основное внимание практической стороне их применения.

Структура и функциональное значение витаминов очень разнообразны, что затрудняет их рациональную классификацию. Из чисто практических соображений витамины принято делить на водорастворимые и жирорастворимые, причем для каждого из них установлены физиологические нормы их поступления с пищей (табл. 86).

Недостаток витамина обозначается термином *гиповитаминоз*, он сопровождается нарушениями тех реакций обмена веществ, в которых задействован данный витамин. Но так как все ветви обмена тесно связаны и взаимозависимы, страдает обмен в целом. Начальная симптоматика отдельных гиповитаминозов известна и является показанием для витаминотерапии.

Если дефицит витаминов очень значителен или абсолютен, говорят об *авитаминозах*.

Они ведут не только к глубоким расстройствам обмена, но и к тяжелой специфической патологии (бери-бери, цинга, пеллагра и др.).

Сейчас авитаминозы почти не встречаются, но гиповитаминозы наблюдаются очень часто, обычно в зимне-весенний период: до 70—80 % населения имеют С-гиповитаминоз, до 60—80 % — гиповитаминоз группы В и фолиевой кислоты, до 40—60 % — гиповитаминозы А и Е.

Таблица 86

**Классификация основных витаминов
и установленная суточная потребность в них взрослого человека**

Буквенное обозначение (лат.)	Рациональное название витаминов	Суточная потребность, мг	Препараты витаминов
<i>Водорастворимые витамины</i>			
B ₁	Тиамин	1,5–2,5	Тиамин, бенфотиамин, кокарбоксилаза
B ₂	Рибофлавин	1,5–2,4	Рибофлавин
PP (B ₃)	Никотиновая кислота (ниацин), никотинамид	15–20	Никотиновая кислота
B ₅	Пантотеновая кислота	10–12	Декспантенол (бепантен)
B ₆	Пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин	2–4	Пиридоксин
B ₇ (H)	Биотин	0,15–0,3	—
B ₉ (V)	Фолиевая кислота	0,3–1	Фолиевая кислота
B ₁₂	Цианокобаламин	0,003–0,006	Цианокобаламин
C	Аскорбиновая кислота	70–100	Аскорбиновая кислота
P	Группа биофлавоноидов	30,0–50,0	Рутозид (рутин), оксирутины (венорутон), троксерутин (троксевазин)
<i>Жирорастворимые витамины</i>			
A	Ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота	1,5–2 (5000–6000 ME)	Ретинол, бетакаротен
D	D ₂ Эргокальциферол D ₃ Холекальциферол	0,02 (400 ME)	Эргокальциферол Альфакальцидол, (оксидевит), кальцитриол, колекальциферол
K	K ₁ Фитоменадион (филлохинон) K ₂ Менахинон	1–2	Менадиона натрия бисульфит (викасол, K ₃) —
E	Токоферол	20–40	Токоферол

Кроме приведенных в таблице витаминов, сегодня к витаминоподобным относят и некоторые другие вещества: тиоктовую (липоевую) кислоту, холин, пангамовую кислоту, оротовую, инозин, биотин и др. Сам термин оказался достаточно размытым: если исходить из незаменимости в пище, то к витаминам с полным правом можно отнести все незаменимые аминокислоты, микро- и макроэлементы и т. д. Если относить к витаминам все, чем организм себя полностью не обеспечивает, то список еще более расширится. Поэтому ниже рассматриваются витамины лишь в их устоявшихся, «классических» рамках.

***Водорастворимые витамины*¹**

Тиамин (витамин В₁). В больших количествах тиамин содержится в дрожжах (особенно в пивных), в отрубях, злаковых, бобовых, орехах; в меньших количествах он присутствует и в мясных продуктах. Кроме денатурированных дрожжей лучшим источником витамина является хлеб грубого помола. Всасывание витамина происходит в тонком кишечнике и сильно страдает при воспалительном процессе, при избыточной щелочности (учитывать при лечении антацидами). Тиамин довольно равномерно распределяется в организме и при поступлении в избытке слабо депонируется (в мышцах, печени, сердце, мозге, кишечнике). Неусвоенный витамин выводится почками в неизменном и метаболизированном виде.

В клетках тиамин подвергается двойному фосфорилированию и переходит в собственно кофермент — тиаминдифосфат (кокарбоксилазу). В таком виде он выполняет несколько функций:

- 1) обеспечивает декарбоксилирование пировиноградной и кетоглутаровой кислот и их включение в общий конечный путь окисления и продукцию энергии;
- 2) обеспечивает транскетотазную реакцию, в которой глюкозофосфат превращается в пентозофосфат, необходимый для синтеза нуклеиновых кислот, т. е. для регенерации ткани и текущего синтеза РНК;
- 3) участвует в образовании формиата — одного из «кирпичиков», используемых в синтезе азотистых оснований нуклеиновых кислот.

Таким образом, кокарбоксилаза играет очень важную роль в энергетическом обмене и процессах регенерации. Ключевое положение в углеводном обмене сопрягает функцию витамина с другими ветвями метаболизма. Кроме того, тиаминдифосфат в нервной системе усиливает синтез ацетилхолина, тормозит активность холинэстеразы и потенцирует действие эндогенного ацетилхолина.

Одним из первых биохимических проявлений дефицита тиамина является накопление в крови и тканях (больше в нервной) молочной и пировиноградной кислот. Вместе с тем разнообразие функций делает симптоматику В₁-гиповитаминоза достаточно неопределенной, стертой, ее можно обьяснить чем угодно.

Традиционные рекомендации к назначению тиамина построены на весьма спорной аналогии: если при В₁-авитаминозе (бери-бери) наблюдаются полиневриты с парезами и параличами, затем прогрессирующая сердечная недостаточность, значит, неврит или полиневрит, заболевания миокарда любой природы являются показаниями к назначению тиамина. Он действительно оказывает заметный лечебный эффект, но лишь в том случае, если имеется его дефицит. Если такового нет и обмен веществ обеспечен нужным количеством витаминов, то его применение бесполезно. Дефицит же тиамина вследствие его широкого распространения в продуктах питания и химической стойкости крайне редок. Витамин В₁ полезен

¹ Свойства и область применения витаминов В₁₂ и В₉ будут рассмотрены в следующем подразделе.

в составе комплекса витаминов по всем показаниям, особенно как пластический витамин и участник энергетического обмена, в ситуациях, где к этим процессам предъявляются повышенные требования.

Препараты витамина В₁ (*тиамин, бенфотиамин, кокарбоксилаза*) нетоксичны, но у отдельных лиц к ним возникает повышенная чувствительность в виде разных аллергических реакций, до редких случаев анафилактического шока (при парентеральном введении).

Рибофлавин (витамин В₂). Основными источниками витамина являются дрожжи, печень, тощее мясо, почки, яичный желток, молоко, сыр, томаты, морковь, свекла, цветная капуста, шпинат. Разрушается в щелочной среде и под влиянием солнечного света. Весьма устойчив к нагреванию, сохраняется в кислой среде. Рибофлавин всасывается в тонком кишечнике, довольно равномерно распределяется (присутствует во всех клетках) и практически не депонируется. Избыток его выводится почками.

После фосфорилирования образует два флавиновых кофермента: *флавиномононуклеотид (ФМН)* и *флавинадениндинуклеотид (ФАД)*, которые с разными белковыми апоферментами образуют группу важнейших окислительно-восстановительных ферментов — дегидрогеназ и оксидаз. Главная роль их заключается в участии в реакциях продукции АТФ: переносе электронов в дыхательной цепи митохондрий, т. е. участие в тканевом дыхании; в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот, в окислении янтарной кислоты (в составе сукцинатдегидрогеназы) в цикле Кребса, а также в окислении жирных кислот до ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА).

ФАД входит в состав моноаминоксидазы — основного фермента катаболизма катехоламинов; редуктаз, участвующих в синтезе коферментных форм витамина В₆ и фолиевой кислоты, поддерживающих в восстановленном состоянии глутатион и гемоглобин. Участвует в обмене ряда аминокислот, синтезе белков (эритропоэтина, глобина и др.), гликогена. Поддерживает нормальное состояние слизистой оболочки губ, языка, пищеварительного тракта; необходим для жизнедеятельности кишечной палочки, лактобактерий (препятствует развитию дисбактериоза).

Рибофлавин совместно с витамином А участвует в обеспечении светового и цветового зрения, повышает темновую адаптацию, защищает слизистую оболочку глаз от раздражающего действия коротковолновых лучей.

Гиповитаминоз развивается, главным образом, в результате неполноценного питания, чаще весной. Характерными признаками его являются стоматит (хейлоз) — болезненность и трещины в углах рта, губ; глоссит — красный с синеватым оттенком язык, атрофия сосочков; васкулярный кератит — расширение сосудов склеры, воспаление, слезотечение, светобоязнь до помутнения роговицы при далеко зашедшем гиповитаминозе. Все эти явления быстро и надежно устраняются при применении рибофлавина обычно в составе поливитаминных комплексов и обогащении рациона окрашенными (желто-красными) овощами и фруктами, дрожжами.

Показания к применению. Рибофлавин назначают как обязательный участник энергетического и пластического обменов, когда к ним предъявляются повышенные требования, при заболеваниях глаз (кератит, конъюнктивит, ирит, дистрофии сетчатки и др.), анемиях, в восстановительном периоде после травм, инфаркта, инсульта и т. п. Рибофлавин хорошо переносится и даже в высоких дозах

(10–15 мг) не дает побочных реакций. При нарушении всасывания (заболевания ЖКТ) и в тяжелых случаях гиповитаминоза рибофлавин вводят внутримышечно.

Никотиновая кислота, никотинамид (витамин РР, или В₃). Витамин широко представлен в продуктах питания животного и растительного происхождения — отрубях, дрожжах, печени. Частично синтезируется микробами кишечника. Собственно витамином является никотинамид. В организме он легко образуется из никотиновой кислоты, поэтому оба вещества считают равноценными и обозначают как витамин РР. При авитаминозе (практически не встречается) возникают тяжелые расстройства — пеллагра («шершавая кожа»), характеризующаяся «четырьмя Д»: дерматит, диарея, деменция (слабоумие), дистрофия. Зимне-весенние гиповитаминозы РР (как и тиамин) не дают специфической симптоматики. Витамин всасывается в верхнем отделе ЖКТ (страдает при гастродуодените, язвенной болезни), избыток выводится почками в неизмененном виде и в форме метаболитов, практически не депонируется.

Никотинамид в клетках связывается с рибозофосфорной кислотой и образует два никотинадениновых кофермента: никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотида фосфат (НАДФ). Оба кофермента широко представлены в тканях в составе многочисленных дегидрогеназ, которые окисляют одни соединения, а восстановившись, обеспечивают различные восстановительные биосинтезы, а также процесс детоксикации ксенобиотиков в печени. В виде НАД формирует начальное звено окисления субстратов в дыхательной цепи митохондрий, т. е. является обязательным участником энергетического обмена. Никотинамид, таким образом, необходим для течения всех ветвей обмена веществ, в том числе регенеративных процессов. Не обладает сосудорасширяющим и гипополипидемическим действием, применяется в составе поливитаминных комплексов.

Никотиновая кислота (но не никотинамид) обладает также фармакологическим паравитаминным действием. Она расширяет мелкие сосуды кожи, слизистых, мышц, вызывая ощущение жжения (в результате прилива более горячей крови к терморецепторам), сильное покраснение кожных покровов лица, шеи, верхней части туловища, конечностей. Однако кровоток в магистральных и крупных сосудах никотиновая кислота не увеличивает. С целью улучшить кровоснабжение кожи ее иногда назначают при обморожениях, заметно (но кратковременно) повышается и фибринолиз. Вторая особенность никотиновой кислоты — гипополипидемический (антиатеросклеротический) эффект, причем при различных типах гиперлипидемий. Она рассматривается как одно из базовых средств лечения атеросклероза и назначается в этих целях в очень больших дозах (до 2–4 г/сут).

Показания к применению: гиповитаминоз и авитаминоз (пеллагра); комплексное лечение заболеваний печени (гепатиты, цирроз), дерматитов, медленно заживающих ран и язв, гастрита с пониженной секрецией, энтероколита, колита; повышенные физические и психические нагрузки. Переносится никотиновая кислота удовлетворительно после адаптации к сосудорасширяющему эффекту.

Пантотеновая кислота, декспантенол (витамин В₅). Название происходит от греческого «пантос» — вездесущий, что говорит о ее распространенности в природе. Источником пантотеновой кислоты являются печень, почки, пшеничные и рисовые отруби, горох, особенно богаты дрожжи; в меньших количествах она поступает с другими пищевыми продуктами животного и растительного происхож-

дения. В процессе кулинарной обработки теряется порядка 25 % витамина. Микрофлора кишечника синтезирует значительные количества витамина и участвует в покрытии потребности в нем. Дефицита витамина B_5 практически не бывает.

В клетках пантотеновая кислота входит в состав коэнзима А (КоА) — ключевого фермента, обеспечивающего образование ацетил-КоА, обмен жирных кислот — их синтез и окисление; синтез кортикостероидов, фосфолипидов, холестерина. Кроме того, ацетил-КоА обеспечивает синтез ацетилхолина в нервных клетках и детоксикацию ксенобиотиков, в том числе ряда лекарственных средств (сульфаниламидов, изониазида и др.). Лабораторными методами дефицит пантотеновой кислоты выявляется, как правило, в сочетании с другими гиповитаминозами.

Показания к применению довольно расплывчаты: в составе поливитаминных препаратов при полиневрите, невралгии, парестезии; кожные проявления аллергии, трофические язвы, ожоги, медленно заживающие раны, дерматиты (декспантенол в виде мази).

Пиридоксин (витамин B_6). Очень широко представлен в продуктах питания, и дефицита его обычно не возникает; относительная недостаточность возможна лишь при повышении требований обмена к этому витамину. В значительных количествах синтезируется бактериями кишечника.

Пиридоксин в организме превращается в кофермент B_6 — пиридоксальфосфат, который соединяется со многими апоферментами и в их составе принимает участие в пластических процессах, жировом обмене и других метаболических реакциях:

1) обеспечивает обмен аминокислот — их переаминирование, декарбоксилирование, дезаминирование, т. е. играет ключевую роль в синтезе белков;

2) специфически участвует в обеспечении первых стадий синтеза катехоламинов (декарбоксилирование ДОФА), в синтезе ГАМК, глутаминовой кислоты, серотонина.

3) повышает усвоение эссенциальных жирных кислот и перевод линолевой кислоты в биологически активную арахидоновую, участвует в образовании КоА, ацетил-КоА, сукцинил-КоА; снижает уровень холестерина и липидов в сыворотке крови;

4) участвует в синтезе аминокислот из глицина и сукцинил-КоА — эта реакция является важным этапом биосинтеза предшественников гема гемоглобина в эритроидных клетках. Нарушение синтеза аминокислот, по-видимому, является причиной развития анемии при B_6 -авитаминозе.

Фосфорилирование пиридоксина и образование пиридоксальфосфата нарушают противотуберкулезные средства группы гидразидов изоникотиновой кислоты (изониазид и др.). В результате этого или дефицита витамина в пище могут возникнуть невриты, глоссит, дерматит, стоматит, повышенная возбудимость ЦНС до судорожных приступов.

В соответствии с ролью в обмене веществ пиридоксин показан при всех заболеваниях и состояниях, где возрастает потребность в усилении синтеза белков (структурных, функциональных, ферментных, гемоглобина и т. п.), медиаторов ЦНС, в улучшении липидного обмена. Поскольку депо витамина в организме практически нет, любые возросшие потребности требуют его назначения в комплексе с другими витаминами пластического обмена.

Показания к применению: симптомы гиповитаминоза и авитаминоза витамина B_6 — дерматит, выпадение волос, невриты, психические нарушения; анемии (же-

лезодефицитные, гипопластические), лейкопения, лучевая болезнь, заболевания нервной системы (паркинсонизм, эпилепсия, радикулиты, невриты, депрессия), кинетозы, болезнь Меньера; токсикоз беременности (ранний); заболевания кожи (дерматиты, нейродермиты); повышенные физические и психические нагрузки; лечение туберкулеза изониазидом и другими ГИНК.

Назначают пиридоксин внутрь или внутримышечно при нарушениях процесса всасывания в результате воспалительных заболеваний кишечника и при применении химиотерапевтических препаратов, подавляющих микрофлору (вклад ее в баланс витамина значителен) кишечника.

Биотин (Витамин В₇). Выделен из яичного желтка в 1935 г. Свое название получил (греч. *bios* — жизнь) благодаря способности стимулировать рост дрожжей. В организм поступает с растительной (бобовые, цветная капуста и др.) и животной (печень, молоко, яичный желток) пищей, синтезируется микрофлорой кишечника в достаточном количестве. В клетках (в основном в печени) в качестве кофермента в составе различных карбоксилаз участвует в реакциях карбоксилирования (включения бикарбонатного иона в различные органические кислоты) в цикле Кребса, в глюконеогенезе, при синтезе и окислении жирных кислот и т. д. Недостаток биотина встречается редко; проявляется в виде кожных нарушений (дерматит с шелушением кожи, себорея, выпадение волос), поражения языка, тошноты, депрессии, анемии, повышении содержания холестерина. Биотин применяется в составе поливитаминных комплексов, предназначенных для улучшения состояния кожи, волос и в качестве общеукрепляющего неспецифического средства.

Аскорбиновая кислота (витамин С). Поступает в основном со свежими овощами, ягодами, фруктами, молоком. Особенно богаты витамином плоды шиповника, черная смородина, брюссельская и цветная капуста, сладкий перец, брюква, крыжовник, малина, зелень, антоновские яблоки, цитрусовые. Сами растения содержат фермент (аскорбиназу), который при освобождении окисляет витамин. Соблюдение правил кулинарной обработки позволяет сохранить часть витамина. Тем более важно питание свежими овощами и фруктами.

Авитаминоз проявляется в виде цинги (скорбут) с ее известными с древности проявлениями: кровоточивость десен, расшатывание и выпадение зубов, множественные кровоизлияния в коже, слизистых, мышцах, кишечнике, множественные и пестрые нарушения обмена веществ, депрессия и т. п. О том, что цинга излечивается свежими овощами и фруктами, было известно еще Гиппократу. Однако очень долго цинга была настоящим бичом моряков, питавшихся солониной и сушеными овощами, жителей северных регионов. Аскорбиновая кислота была впервые выделена А. Сент-Дьерди лишь в 1927 г. (Нобелевская премия), затем химически идентифицирована, был осуществлен ее синтез.

Аскорбиновая кислота — нестойкое вещество и легко разрушается под влиянием кислорода воздуха, при воздействии тяжелых металлов (следы меди, серебра), при нагревании, в щелочной среде. Кислая среда, напротив, защищает ее от инактивации. Количество витамина С резко снижается при хранении овощей (один из главных поставщиков его в быту — картофель). Запасов его в организме нет, и он легко теряется, поэтому гиповитаминоз наблюдается очень часто, особенно в зимне-весеннее время, при неполноценном питании.

Аскорбиновая кислота всасывается в тонком кишечнике; повышенная щелочность (в том числе прием антацидов) и гипoaцидный гастрит частично разрушают

витамин. Последний не содержит азота и не образует в организме коферментов — это один из немногих витаминов, который «работает» сам по себе. Он формирует окислительно-восстановительную систему (редокс-пару) и в таком виде способен принимать или отдавать водородные атомы. Этим объясняются его антиоксидантные свойства — он входит в весьма сложную защитную антиоксидантную систему организма, хотя и играет в ней скромную роль. Участвует в нейтрализации агрессивных свободных радикалов, препятствует окислению катехоламинов и других биологически важных веществ, повреждению мембран, в частности стенок капилляров. Действует совместно с витамином Р, эффекты витаминов взаимно потенцируются. Аскорбиновая кислота выполняет ряд других важных биохимических функций:

1) гидроксилирование аминокислот пролина и лизина, необходимое для синтеза проколлагена и его превращения в collagen при построении сетчатой основы оссеина костей, хряща, заполнения межклеточных пространств регенерирующей соединительной ткани, внешней «подстилки» капилляров;

2) обеспечение включения серы в мукополисахариды, синтез гиалуроновой кислоты и ее полимеризация, т. е. формирование основного межклеточного вещества;

3) синтез стероидных гормонов коры надпочечников, которые из всех тканей содержат наибольшее количество витамина С; заключительная стадия синтеза катехоламинов (перевод дофамина в норадреналин); выработка интерферонов, иммуноглобулинов.

Приведенными данными роль витамина С не исчерпывается. Он способствует переводу окиси железа в закись, облегчая его всасывание и участие в гемопозе. Аскорбиновая кислота необходима для нормального функционирования иммунной системы (механизм изучен плохо), и одним из первых признаков С-гиповитаминоза является снижение иммунитета.

Все сказанное определяет сферу профилактического и лечебного применения витамина С. Поскольку аскорбиновая кислота не связывается в клетках в устойчивые ферментные комплексы, не депонируется, очень хорошо растворима в воде, быстро выводится почками, дефицит ее при неполноценном питании возникает особенно легко. Когда в медицинском обиходе говорят об авитаминозе, часто подразумевают именно С-гиповитаминоз и ограничиваются назначением препаратов аскорбиновой кислоты. Это справедливо лишь отчасти, и правильным является применение комплекса витаминов. Дополнительное назначение витамина С полезно, но именно как дополнение.

Показания к применению: симптомы гиповитаминоза и авитаминоза витамина С (цинга или скорбут) — кровоточивость десен, расшатывание и выпадение зубов, множественные кровоизлияния в коже, подверженность простудным заболеваниям и др.; инфекционные заболевания с геморрагическими проявлениями; лучевая болезнь; интоксикации, ацидоз, гипоксия, шок; воспалительные заболевания суставов в комбинации с противовоспалительными средствами; анемия гипохромная (с препаратами железа); рахит (с витамином D); повышенные физические и психические нагрузки; в составе антиоксидантных комплексов и других поливитаминных препаратов.

Принимают препараты витамина С внутрь, но в растворе глюкозы. Витамин С выпускается и в ампулах для внутривенного введения. Необходимость в последнем возникает предельно редко. Прием «мегадоз» витамина (до 1 г/сут коротким курсом с целью профилактики сезонных эпидемий гриппа, ОРВИ) считается полезным, превышать эти дозы не следует из-за опасности появления некоторых

симптомов гипервитаминоза и повышения свертываемости крови (опасно у лиц со склонностью к тромбозам).

Биофлавоноиды (витамин Р, рутозид, рутин). Этим термином обозначают группу флавоноидов (порядка 10) — природных полифенолов (гесперидин, рутин, кверцетин и др.) растительного происхождения, общим свойством которых является капилляроукрепляющее действие (уменьшают проницаемость и ломкость капилляров). Это действие они осуществляют вместе с витамином С, формируя окислительно-восстановительную систему. Витамин Р активизирует восстановление дигидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую, таким образом сохраняет и пролонгирует ее активность. Ингибирует гиалуронидазу, стабилизирует гиалуроновую кислоту и связанный с ней коллаген — основное вещество соединительной ткани. Стенки капилляров становятся более прочными, повышается тонус мелких артериальных и главное — венозных сосудов, уменьшается проницаемость и отек тканей. В этом заключается *ангиопротекторный и вентонизирующий эффект* биофлавоноидов. Как и аскорбиновая кислота, компоненты витамина Р, по-видимому, не образуют коферментов и включаются в обмен веществ непосредственно, катализируя широкий спектр окислительных и восстановительных реакций (переносят водород). Оказывают антиоксидантное действие.

Источниками витамина Р (назван по первой букве английского слова *permeability* — проницаемость) являются плоды шиповника, ягоды черной смородины, ирги, цитрусовые, орехи, ягоды рябины, черноплодной рябины, зеленая масса гречихи, молодые побеги чайных кустов; в меньших количествах биофлавоноиды содержатся и в других растениях. В молоке (в том числе женском) они отсутствуют. Суточная потребность человека в витамине Р неизвестна; полагают, что она может быть порядка 50 мг и более. Витамин практически не депонируется и не токсичен. Противопоказаний и ограничений к его применению не выявлено. Промышленность выпускает витамин Р, полученный из разных источников, в комбинации с аскорбиновой кислотой *рутин + аскорбиновая кислота (аскорутин)*. Как правило, рутин (рутозид) включают в состав поливитаминных комплексов.

Показаниями к применению витамина Р в связи с бесспорным положительным воздействием на сосуды микроциркуляции крови являются (крайне желательно сочетание с аскорбиновой кислотой): геморрагические диатезы и капилляротоксикозы различного генеза, кровотечения из мелких сосудов в ЖКТ, кровоизлияния в склеру, сетчатку глаза, мозг, их профилактика. Следует иметь в виду, что витамин Р оказывает лишь симптоматический эффект и не отменяет иных способов лечения указанной патологии. Некоторые производные биофлавоноидов с вентонизирующим и ангиопротекторным действием применяются при варикозном расширении вен, поверхностных тромбофлебитах, сопутствующих нарушениях трофики кожи — специально для этой цели выпускаются в виде гелей, капсул, таблеток препараты *венорутон, троксерутин (троксевазин)*.

Жирорастворимые витамины ¹

Ретинол, бетакаротен (витамин А). Название витамина объединяет несколько близких соединений (ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота), обладающих одинаковыми витаминными свойствами. В значительных количествах ретинол содержится в жире, особенно в печени морских рыб (треска, палтус, морской окунь, камбала и др.), в жире и печени морского зверя, в сливочном масле, яичном

¹ Свойства и область применения витаминов К и D будут рассмотрены в следующем подразделе.

желтке, печени скота. В виде провитамина бета-каротина (неактивной вдвоенной молекулы) витамин присутствует во многих растениях, особенно окрашенных в жёлто-оранжевый цвет (морковь, красный перец, крыжовник, смородина, шиповник, рябина, облепиха, абрикосы и др.), несколько меньше его в салате, петрушке, шпинате, перьях лука. В стенке кишечника и в печени имеется фермент каротиназа, который расщепляет бета-каротин на две молекулы витамина. Всасывается в кишечнике после эмульгирования жиров желчными кислотами. В других тканях, в том числе в коже, каротиназы нет, и местное применение масляных вытяжек из растений в расчете на их А-витаминную активность лишено оснований.

В организме витамин А выполняет три важные функции:

1) участвует в образовании зрительного пигмента — родопсина. Последний включает специфический белок (опсин) и непрочно связанную с ним окисленную форму витамина А — цис-ретиаль. Под влиянием света родопсин расщепляется на белок и ретиаль, это приводит к возбуждению элементов сетчатки и возникновению нервного импульса, который направляется в зрительную зону коры мозга. Родопсин содержится в палочках сетчатки, обеспечивающих адаптацию глаза к темноте, т. е. сумеречное зрение. Поэтому при дефиците витамина А прежде всего страдает способность видеть в сумерках (гемералопия, или «куриная слепота»);

2) участвует в процессах роста и дифференцировки эпителиальных покровов. При недостатке витамина А развивается метаплазия (превращение специализированных клеток в более примитивные) эпителиальных клеток в различных органах (слизистые дыхательных и мочевыводящих путей, глаз и др.) и превращение их в многослойный плоский ороговевающий эпителий (гиперкератоз). В клетках последнего происходит интенсивное накопление кератогиалина, образование которого, по-видимому, также ингибирует витамин А. Слизистые оболочки и кожа становятся сухими, разрыхляются, барьерная функция их ослабляется. В этих условиях легко происходит внедрение инфекции и развиваются воспалительные процессы (папулезная сыпь, дерматиты, бронхиты, конъюнктивиты и т. п.). Сухость роговой оболочки глаза (ксерофтальмия) сменяется прогрессирующим ороговением ее клеток с возможным размягчением (кератомалация). Изменения слизистых оболочек моче- и желчевыводящих путей и развитие воспалительного процесса весьма способствуют образованию камней;

3) участвует в антиоксидантной защите организма. Взаимодействует с активными радикалами кислорода, усиливает антиоксидантное действие витамина Е. Однако при гипервитаминозе может проявлять себя как прооксидант.

Дефицит витамина А может быть связан с недостаточным содержанием его в пище либо с нарушением всасывания, обусловленным заболеваниями печени и снижением ее желчеобразовательной и выделительной функций. Дефицит развивается не сразу: витамин А при нормальном питании депонируется в печени, причем его запасов хватает примерно на два года. В условиях авитаминоза прием препаратов витамина А (*ретинола ацетат, ретинола пальмитат в драже, масляном растворе, рыбий жир*) дает весьма быстрый эффект. Так, при «куриной слепоте» лечебное действие проявляется через 1–2 ч; действие провитамина (например, в составе тертой моркови) наступает спустя 7–8 ч. Дозирование препаратов витамина А производится в МЕ.

При длительном применении и передозировке он (подобно витамину D) может вызвать явление *гипервитаминоза*, проявлениями которого являются сонливость, вялость, лихорадка, тошнота, рвота, шаткость походки, боли в костях ног, головная боль, пигментация кожи, сыпь. Весьма характерны изменения костей: патологическое их разрастание (чаще ключицы, локтевых костей, стоп); возмож-

но развитие глубоких подкожных опухолей в области верхних конечностей. При появлении признаков гипervитаминоза прием препаратов прекращают. В связи с опасностью передозировки установлены высшие дозы ретинола: для взрослых они не должны превышать 100 000 МЕ/сут, для детей (с дополнительной коррекцией по возрасту) — 20 000 МЕ/сут.

Препараты витамина А показаны:

— при нарушениях сумеречного зрения для повышения его остроты (работники транспорта, летчики);

— в масляном растворе витамин А применяют также при медленно заживающих ранах, ожогах, трофических язвах и т. п. в виде обильно смоченных марлевых повязок, при заболеваниях глаз — в глазных каплях.

Токоферол (витамин Е). В природе токоферолы (альфа-, бета-, гамма-) широко распространены, в наибольших количествах они содержатся в ростках злаковых (овса, риса, ржи и др.), меньше — в мясе, жирах, яйцах, молоке. Основным источником витамина для человека являются растительные масла (подсолнечное, соевое, хлопковое, кукурузное, оливковое и др.). Всасывается до половины содержащегося в пище витамина с участием эмульгирующих желчных кислот. Суточная потребность в нем точно не определена, нет надежных данных и о возможных его депо. Синтетический витамин (*токоферол*) выпускают в виде масляного раствора в капсулах и в ампулах для внутримышечного введения. Токоферол не токсичен и высшие дозы его не установлены.

Токоферол, по-видимому, не образует кофермента и действует как таковой. Полагают, что он принимает опосредованное участие в синтезе липидов, мукополисахаридов, белков. В экспериментах на животных с полным лишением их витамина Е наблюдается прекращение спермообразования, прекращение имплантации яйцеклетки в слизистую матки и ее развития, выкидыши («антистерильный витамин»), кроме того, наблюдаются глубокие дегенеративные изменения в миокарде, скелетных мышцах с замещением волокон фиброзной тканью и ряд других нарушений. Механизм действия витамина не выяснен.

Бесспорно одно: токоферол является одним из самых сильных природных антиоксидантов (превосходит витамины А, С, Р). В таком качестве он оказывает выраженный защитный эффект против повреждения фосфолипидов клеточных мембран, мембран митохондрий, лизосом, предохраняет хромосомы от мутагенного действия свободных радикалов.

Агрессия свободных радикалов играет важную роль в патогенезе аутоиммунных реакций, при воспалительном процессе, воздействии вирусов, бактериальных токсинов, при гипоксии, повышении температуры тела, шоке и других экстремальных воздействиях, при сильном стрессе. Отсюда — потенциально очень широкая сфера применения токоферола. Но это всегда лишь дополнение к основной фармакотерапии. Его назначают при привычных выкидышах, угрозе аборта, нарушениях питания плода, импотенции, миодистрофиях разной природы, стенокардии и миокардитах, артрозах, анемиях, эпилепсии, дерматозах и т. п.

Е-гиповитаминозов у человека не зарегистрировано, и применение витамина преследует скорее фармакологическое антиоксидантное действие.

При назначении витаминов с профилактической и лечебной целями нужно учитывать следующие положения:

1. При неполноценном и несбалансированном питании (особенно зимой и весной) наблюдается нарушение снабжения организма многими витаминами, т. е. полигиповитаминоз.

2. Отдельные витамины обеспечивают биохимические реакции в какой-то ветви обмена, но все ветви тесно связаны, имеют много точек перекреста и несостоятельность одной ветви тянет за собой множество нарушений в других. К тому же один и тот же витамин нередко участвует в форме кофермента с разными апоферментами в нескольких или многих реакциях, формально относимых к разным ветвям обмена.

3. Назначение какого-то одного витамина, часто в повышенных дозах по принципу «хуже не будет, но может помочь», изменяет согласованное действие в обмене с участием многих витаминов и может вести к относительной недостаточности других. Например, перегрузка тиамином провоцирует недостаточность витаминов B_2 , PP, B_6 ; избыток B_{12} вызывает дефицит витаминов B_1 , B_2 и B_6 ; избыток витамина A — дефицит витаминов C, D и E и т. д.

4. Рациональная витаминотерапия предусматривает применение комплекса витаминов в их соотношениях, опирающихся на суточную потребность каждого. Лишь в тех случаях, когда очевиден преобладающий дефицит одного из них (чаще витамина C), он может назначаться дополнительно к приему комплекса.

Поливитаминовые препараты, отечественные и импортные (*компливит, селмевит, гендевит, супрадин* и др.), иногда значительно различаются по набору витаминов; в них часто включают и дефицитные микроэлементы (марганец, цинк, молибден, селен, кобальт и др.). Эти микроэлементы играют роль кофакторов в биохимических реакциях и далеко не всегда содержатся в продуктах питания, даже с полноценным витаминным составом. Как правило, чем поливитаминный препарат полнее по составу, тем он полезнее (и дороже!).

Стимуляторы процессов регенерации и кроветворения

Восстановление функции органа после различного рода повреждений, дистрофических процессов на почве инфекций, рабочего перенапряжения, интоксикации, кислородного голодания и других травмирующих воздействий обязательно проходит стадию репаративной регенерации, которая предшествует функциональному и анатомическому выздоровлению. В ходе нее очаги некроза замещаются специфической или соединительной тканью, восстанавливаются структурные и функциональные элементы поврежденных, но еще жизнеспособных клеток (сократимые белки, мембраны клеток, митохондрии, лизосомы, эндоплазматическая сеть и т. п.). Стимуляторы регенерации предназначены для повышения темпа, полноты и качества восстановительных процессов, для ускорения реабилитации организма.

Кроме репаративной регенерации, при повреждениях в организме непрерывно идет процесс физиологической регенерации — замена изношенных короткоживущих элементов: клеток крови, слизистых ЖКТ, покровного эпителия, кожи и др. Этот процесс может сильно страдать под влиянием токсических веществ, радиации, ряда лекарственных средств (противоопухолевые, иммунодепрессанты, глюкокортикоиды, ацетилсалициловая кислота, некоторые антибиотики и т. п.). В подобных случаях также показано применение тех или иных стимуляторов регенерации.

Для нормального течения обмена веществ оба процесса регенерации должны быть обеспечены необходимым набором аминокислот (сильно страдают при белковом голодании и дефиците даже одной незаменимой аминокислоты), не-

заменяемыми жирными кислотами, комплексом витаминов и микроэлементов, энергетическим материалом. Усиленный синтез РНК, белков, фосфолипидов является весьма энергоемким процессом, но именно благодаря ему и происходит как репаративная, так и физиологическая регенерация. Наконец, следует иметь в виду, что разные ткани обладают неодинаковым потенциалом регенерации, он тем выше, чем больше роль физиологического обновления клеток в жизни ткани, и почти равен нулю у нейронов и мышечных волокон. Их замещение возможно только рубцом из нейроглиальных элементов (опорной ткани мозга) или соединительной ткани. Обширные некрозы и других тканей замещаются рубцом (потенциал регенерации соединительной ткани выше других), чем быстрее и прочнее, тем лучше. Поэтому так важно своевременно стимулировать и обеспечивать всем необходимым процессы восстановления тех специфических клеток, которые находятся в состоянии разной степени дистрофии, но еще жизнеспособны и, в зависимости от условий, могут либо полностью восстановиться, либо погибнуть, увеличивая размеры очага некроза и последующего рубца.

Близки к физиологической регенерации и процессы устойчивой адаптации организма в целом к большим функциональным нагрузкам и осложненным условиям существования, например увеличение массы мышц при физической работе и тренировке, числа эритроцитов при пребывании в высокогорье и т. п. В этих случаях также идут процессы усиленной выработки нужных РНК, структурных и функциональных белков, ферментов, элементов мембран, а также пролиферации некоторых клеток.

В соответствии с целями и возможностями фармакотерапии стимуляторы регенерации и средства ее обеспечения (их часто трудно разделить) можно условно классифицировать следующим образом:

- 1) обще клеточные (универсальные) стимуляторы регенерации, обеспечивающие синтез нуклеиновых кислот, белков, фосфолипидов мембран;
- 2) стимуляторы регенерации с тропностью к определенным тканям, обеспечивающие или активизирующие специфический биосинтез либо задерживающие развитие дистрофических изменений.

Обще клеточные (универсальные) стимуляторы регенерации

Препараты, усиливающие биосинтез в любой регенерирующей ткани, обеспечивающие необходимый для этого материал, а также витамины пластического обмена.

Анаболические стероиды (стероидные анаболики). Синтетические вещества стероидной структуры — дериваты мужского полового гормона тестостерона — *нандролон (ретаболил)* и др. О том, что андрогены (в значительно меньшей степени — эстрогены), помимо основной функции половых гормонов, являются физиологическими стимуляторами синтеза белков в разных тканях, было известно давно, но именно гормональная активность препятствовала их применению в качестве анаболиков. У синтетических производных тестостерона удалось значительно — в 30–40 раз и более, но не полностью — редуцировать эту активность, сохранив и усилив анаболический эффект.

После вхождения в клетку эти вещества связываются с особым белком — рецептором, который переносит их в ядро; там они взаимодействуют с участками ДНК, ответственными за синтез белков. Происходит стимуляция экспрессии ге-

нов, запускается синтез РНК, на матрицах которых затем собираются нужные структурные, функциональные белки и ферменты. Какие именно — определяется текущими потребностями клетки. Главным в действии препаратов этой группы является их влияние на белковый обмен, но через усиление синтеза соответствующих ферментов стимулируются и другие виды биосинтеза. По влиянию на обмен белков анаболические стероиды являются антагонистами глюкокортикоидов, которые оказывают катаболическое действие.

Анаболические стероиды вызывают следующие характерные сдвиги:

- повышение утилизации аминокислот пищи, уменьшение их экскреции, выделения азотистых шлаков, особенно мочевины; азотистый баланс из отрицательного переводится в положительный; задержка азота у разных больных составляет от 1 до 6 г, для оптимального анаболического эффекта необходимо увеличить количество белка в пище до 1,7—2 г/кг и ее энергетическую ценность;

- усиление синтеза сократимых белков скелетных мышц с увеличением силы сокращений, объема максимальной работы, синтеза миокардиальных белков с повышением производительности сердца, репаративных процессов в миокарде, активности ферментов энергетического обмена, числа митохондрий, содержания гликогена и макроэргов; улучшение мышечного и коронарного кровообращения вследствие новообразования капилляров и артериол;

- улучшение белоксинтезирующей и антитоксической функций печени как при острых ее заболеваниях, так и при субкомпенсированном циррозе, ускорение регенеративных процессов; усиление синтеза белков почек с увеличением их массы, гипертрофией канальцевого эпителия и улучшением их функции, уменьшение остаточного азота в сыворотке крови;

- усиление эритропоэза и (меньше) лейкопоэза, гиперплазия костного мозга;

- усиление синтеза белковой матрицы кости, ускорение образования костной мозоли и консолидации перелома при вялом течении процесса;

- ускорение заживления кожных покровов при повреждениях, ожогах, трофических язвах и т. п.;

- у больных с гипергликемией (нетяжелый диабет, прием глюкокортикоидов) препараты проявляют четкий гипогликемический эффект за счет стимуляции панкреатических бета-клеток, увеличения их числа в островках, торможения образования глюкозы из аминокислот, активации ее отложения в форме гликогена; усиление мобилизации жиров и их вовлечения в энергетический обмен, понижение уровня липопротеинов и фосфолипидов в сыворотке крови.

Из перечисленного видно, насколько многообразно влияние на обменные процессы анаболических стероидов.

Показания к применению вытекают из различных проявлений их действия. Последнее больше выражено при явной патологии и мало проявляется в условиях нормы. В основном это — стимуляция репаративных процессов в различных органах и ускорение реабилитации после травм, тяжелых операций, ожогов, инфекций, интоксикаций и т. п. Подробнее раскрывать их здесь нет смысла, поскольку назначаются они сугубо по врачебным предписаниям. Для этого есть основание, хотя и не очень веское.

Сильный удар по медицинской репутации стероидных анаболиков нанесли спортсмены (или, напротив, подтвердили их эффективность?). Для повышения мышечной силы и выносливости и достижения высоких спортивных результатов эти вещества тайком, длительно и в очень больших дозах принимались спортсменами. Профессиональные результаты были впечатляющими, но сопровождались

из-за неумеренного приема весьма нежелательными последствиями: прирост мышечной массы и силы опережал укрепление сухожилий, что иногда приводило к их разрыву при максимальных нагрузках, а редуцированная гормональная активность начинала проявляться в полной мере и приводила к необратимой импотенции у спортсменов и вирилизации женщин, с полным разрушением их гормонального баланса.

В спортивной практике применение анаболиков **запрещено** и выявление факта приема ведет к дисквалификации. Особенно опасно оно в детском и подростковом спорте. По этой причине стероидные анаболики требуют особых ограничений и прописываются они по специальным правилам.

Осложнения при использовании анаболиков по медицинским показаниям наблюдаются нечасто и главным образом при длительном приеме, в чем обычно нет необходимости. Наиболее опасным из них является внутрипеченочный холестаз с образованием желчных тромбов в протоках, отложением пигмента в клетках и развитием желтухи. Поэтому лечение требует частого биохимического контроля (содержание в крови билирубина, трансаминаз и пр.). Из-за повышения анаболиками синтеза в печени факторов свертывания крови их применение опасно у иммобилизованных больных со склонностью к тромбофлебита и эмболии.

Препараты *противопоказаны* беременным и лактирующим женщинам, больным раком предстательной железы, при острой стадии нефрита.

Нестероидные анаболики. Идея использования компонентов нуклеиновых кислот — пуриновых и пиримидиновых соединений и их производных — для управления процессами регенерации принадлежит профессору Н. В. Лазареву (Ленинградская Военно-медицинская академия), работы которого на 10 лет опередили крупнейшие открытия в молекулярной биологии середины 1950-х гг. Основное достоинство нестероидных анаболиков — полное отсутствие гормональной активности и крайне низкая токсичность. В качестве стимуляторов регенерации используются производные пурина *инозин (рибоксин)* и пиримидина — *оротовая кислота (калия оротат)* и *метилурацил*. Эти вещества либо служат предшественниками пуриновых и пиримидиновых оснований ДНК и РНК, либо (метилурацил) способствуют сохранению фонда уридинмонофосфата в клетках, необходимого для обеспечения ключевой реакции в синтезе ДНК — образования дефицитного тимидинмонофосфата, количество которого лимитирует скорость синтеза нуклеиновых кислот и редупликации ДНК.

Инозин (рибоксин). После фосфорилирования в клетке инозин превращается в инозиновую кислоту, или инозинмонофосфат (ИМФ), который является предшественником макроэргов (АТФ). Помимо энергетического обеспечения всех процессов, идущих с затратой энергии (биосинтезы, мышечные сокращения, трансмембранный перенос ионов и т. п.), АТФ и ГТФ являются фондом пуриновых нуклеотидов, который используется в синтезе РНК и ДНК. Благодаря этому ускоряются процессы регенерации, адаптивного синтеза ферментов. Наиболее широко инозин используется для лечения заболеваний сердца и печени.

При заболеваниях сердца улучшение биоэнергетики под влиянием инозина проявляется в постепенном уменьшении стойкой тахикардии, потребности больного сердца в сердечных гликозидах, улучшении проводимости, повышении функционального резерва миокарда и его способности переносить нагрузки, улучшении внутрисердечной и общей гемодинамики (снижение остаточного объема крови в левом желудочке и его дилатации, повышение тонуса и пр.). Сокращается

число приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине, улучшается картина ЭКГ, нормализуется ритм сердца.

При лечении заболеваний печени действие препарата проявляется в быстром улучшении функций печени, в том числе антитоксической при отравлениях гепатотоксическими веществами, алкоголем, лекарственными средствами (в тяжелых случаях вводится внутривенно), в ускорении процессов регенерации.

Показания к применению инозина:

1) состояние после инфаркта миокарда, ишемическая болезнь сердца, миокардиодистрофия, нарушения ритма, пороки сердца, миокардит, интоксикация сердечными гликозидами — начальная доза 0,6—0,8; ее постепенно увеличивают до 1,6—1,8, затем 2,4 г в 3—4 приема; курс лечения в среднем 20 дней (до полутора месяцев), может повторяться неоднократно в течение года; лечение инозином не отменяет необходимости применения других средств фармакотерапии;

2) гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия и другие последствия интоксикации алкоголем, гепатотоксическими веществами (органические растворители, суррогаты алкоголя, промышленные яды и т. п.) — препарат принимают в тех же дозах;

3) в острых случаях показано внутривенное применение инозина в виде медленных вливаний сначала по 100—200 мг, затем по 200—400 мг дважды в сутки на протяжении 10—30 дней. Четкий терапевтический эффект обычно наступает к 3—6-му дню.

Побочные эффекты. Препарат хорошо переносится и практически не дает осложнений. Редко к нему возникает повышенная чувствительность (зуд, гиперемия кожи), в этих случаях прием прекращают. Большие дозы инозина не следует назначать больным с уратными камнями в почках и приступом подагры.

Оротовая кислота и метилурацил. Первый из них является единственным общим предшественником всех пиримидиновых нуклеотидов ДНК и РНК. В организме он синтезируется *de novo* из аминокислот, но такой синтез энергозатратен и страдает при патологии. Внесение извне готового предшественника значительно облегчает задачу. На процессы восстановления в миокарде и печени оротат калия действует подобно инозину, но слабее и медленнее. Поскольку каждое из лекарственных веществ облегчает синтез «своих» нуклеотидов, их целесообразно комбинировать. *Назначают препарат* (один и в комбинации) по тем же показаниям, что и инозин. Переносится он хорошо, лишь в редких случаях отмечают кожные аллергические реакции, требующие его отмены. Назначают его внутрь по 0,25 г 2 раза в день. Лишь в начале терапии в течение 3—5 дней можно принимать до 1 г/сут. Превышение оптимальных доз не дает прироста лечебного эффекта или видимых явлений передозировки, но может ухудшать энергетический статус клеток больного органа (отвлечение АТФ на синтез избытка пиримидиновых нуклеотидов). Обычно курсы лечения — 20—30 дней.

В отличие от оротата, сам метилурацил не включается в синтез пиримидиновых оснований, а стабилизирует их общий предшественник — уридинфосфат, ингибируя уридинфосфатазу, предупреждает его дефосфорилирование (инактивацию). В результате синтезированный в клетке *de novo* предшественник не выводится из обмена, а идет на образование всех пиримидиновых оснований нуклеотидов ДНК и РНК (уридинфосфата, цитидинфосфата, тимидинфосфата). Конечный результат — обеспечение синтеза РНК и ДНК с их участием в процессах регенерации. Препарат назначается перорально в суточных дозах 1—1,5 г (в 2—3 приема) курсом 20—30 дней (дозы всех анаболиков для детей указаны в справочниках).

Показания к применению метилурацила:

1) нарушение лейкопоза алиментарно-токсической, радиационной, аллергической природы, его системные проявления (агранулоцитарная ангина и др.); лейкопении, тромбоцитопении;

2) длительно незаживающие раны с вялой грануляцией, ожоги, трофические язвы, радиационные поражения кожи — метилурацил назначается местно в форме 10 % мази ежедневно по 5–10 г.

Побочные эффекты. Препарат хорошо переносится, лишь изредка возникают кожные аллергические реакции, требующие его отмены.

Как и все анаболики, метилурацил противопоказан при острых и хронических лейкозах, лимфогранулематозе, злокачественных опухолях.

Субстраты и витамины пластического обмена. Восстановительные процессы в тканях и органах, тем более репаративная регенерация, являются весьма энергоемкими, что требует сбалансированного полноценного питания, при необходимости — парентерального (см. ниже). Наибольшую трудность вызывает обеспечение восстановительных процессов необходимым набором аминокислот. Лучшие из препаратов содержат до 15–19 аминокислот (из 22, используемых для построения белков), в том числе 8 незаменимых. Смысл расширения состава в том, чтобы не отвлекать незаменимые аминокислоты (они всегда дефицитны) для синтеза заменимых и не утруждать клетки лишними синтезами. Таких препаратов сейчас много, но они довольно дороги. Для синтеза клеточных и субклеточных мембран (в том числе митохондриальных, плазматического ретикулума, лизосом и пр.) необходимы жирные кислоты, которые могут поступать из собственных жировых депо. Дефицитом становятся эссенциальные (незаменимые) полиненасыщенные кислоты, которые идут на синтез фосфолипидов мембран и не синтезируются в организме (линоленовая, линолевая, арахидоновая кислоты). Основным пищевым источником их являются растительные масла. Для надежного восполнения дефицита (при парентеральном питании — обязательно) выпускается специальный препарат — эссенциальные фосфолипиды (эссенциале Н). Он содержит готовые незаменимые фосфолипиды, витамины (B_6 , B_{12} , РР, Е, пантотеновую кислоту, B_1 , B_2) и выпускается в ампулах или в капсулах.

Показания к применению. Обычно применяют его для лечения практически всех заболеваний печени, радиационного синдрома, токсикоза беременности, псориаза. В острых и тяжелых случаях назначают внутривенно по 2–4 инъекции в день; в менее острых случаях — внутрь по 2 капсулы (эссенциале-форте) 2–3 раза в день во время еды.

Побочные эффекты. Препарат хорошо переносится, при пероральном приеме иногда возникает ощущение дискомфорта в эпигастриальной области, очень редко — повышенная чувствительность к его компонентам (противопоказание, особенно для внутривенного применения).

В сложных многовекторных синтезах, обеспечивающих процессы регенерации в разных органах, принимают участие все витамины, но некоторые из них обладают большей тропностью в отношении определенных тканей (например, витамин D для костной ткани, B_{12} — для кроветворной ткани и т. п.). Однако есть витамины, которые участвуют в биосинтетических реакциях, а применительно к восстановлению клеточных структур и процессу реабилитации повсеместно их условно можно объединить термином «витамины пластического обмена»: витамины B_1 , B_2 , B_6 и ряд других (см. «Витаминные препараты»). При полноценном питании недостатка в них обычно не бывает, но регенераторные процессы могут

увеличивать их потребность, и тогда назначение витаминов в сочетании с микроэлементами вполне оправданно, причем именно в форме сбалансированных по составу и соотношению доз поливитаминных препаратов.

Стимуляторы кроветворения

Средства, стимулирующие или нормализующие образование форменных элементов крови в тканях костного мозга — эритро-, лейко- и тромбоцитопоз, обеспечивающие клетки необходимым материалом и витаминами для пролиферации и созревания ее элементов.

Форменные элементы крови недолговечны: жизнь эритроцитов составляет 3—4 мес., гранулоцитов — несколько дней (до 1 нед.), тромбоцитов — 7—12 дней. Физиологическая регенерация их в костном мозге идет непрерывно и должна быть обеспечена всем необходимым для интенсивной пролиферации и созревания клеток крови.

Понятно, что этот процесс очень уязвим для токсических, инфекционных, аллергических и других неблагоприятных влияний. Общим источником всех форменных элементов крови являются недифференцированные (мультипотентные) стволовые клетки костного мозга. Пролиферацию и первичную дифференцировку стволовых клеток в сторону эритропоза и лейкопоза (образование гранулоцитов, моноцитов-макрофагов, мегакариоцитов) регулируют тканеспецифичные гормоны — факторы роста белковой природы. Это — крупномолекулярные пептиды или гликопептиды из 120—175 аминокислотных остатков. В стволовых и первично дифференцированных (унипотентных) клетках имеются рецепторы, воспринимающие целенаправленные гормональные сигналы факторов роста, которые стимулируют дальнейшее их деление и созревание в соответствующие клетки крови. Эти гормоны получили название *колониестимулирующих факторов роста* (КСФР).

Многие из них выделены в чистом виде, и методами генной инженерии осуществлен синтез некоторых из них микробами-производителями. Соответствующие препараты выпускаются, они весьма эффективны и разрешены к применению в РФ. Стимулирующее действие на лейкопоз оказывают также лимфоцитарные регуляторы-цитокины — интерлейкины-3 и -6 (широкий спектр стимуляции миелоидных клеток) и интерлейкины-9 и -11 (продукция только мегакариоцитов-тромбоцитов). Основным стимулятором, запускающим дифференцировку и пролиферацию клеток эритропоза, является гликопептидный гормон почек — *эритропоэтин*. Его производство методами генной инженерии налажено, и в гематологических клиниках он применяется довольно широко.

Средства, стимулирующие кроветворение, подразделяются на 2 группы:

- 1) стимуляторы эритропоза;
- 2) стимуляторы лейкопоза.

Стимуляторы эритропоза (противоанемические средства)

Различают несколько основных форм нарушений эритропоза, объединяемых общим термином *анемии*:

- 1) гипохромные анемии (железодефицитные);
- 2) гиперхромные анемии (B_{12} -дефицитные, мегалобластные);
- 3) гипо-, или апластические анемии;
- 4) гемолитические анемии.

Они имеют разные причины и лечатся разными средствами.

Средства лечения гипохромных (железодефицитных) анемий. Частая форма малокровия, особенно в педиатрической практике, связана с недостатком железа в пище или нарушением его всасывания, с усиленной потерей железа при нормальном поступлении его в организм (хронические желудочно-кишечные, маточные кровотечения и пр.), высокой потребностью в железе (беременность, лактация, пребывание в высокогорье), нарушением механизма транспорта, депонирования и утилизации. Недостаток железа может возникнуть и после острой массивной кровопотери, если возмещение дефицита ОЦК осуществлялось плазмозаменителями. Гипохромная анемия характеризуется сниженным количеством эритроцитов в периферической крови, низким уровнем гемоглобина, цветовой показатель ¹ значительно меньше 1.

Главным средством лечения гипохромных анемий являются препараты железа. Суточная потребность в железе (в составе пищи) здорового человека в среднем равна 0,2 мг/кг (с учетом того, что 5–10 % его резорбируется), она втрое выше у детей младшего возраста и в 5 раз — у детей грудного возраста. Именно у детей часто возникает дефицит железа с замедлением роста и развития, бледностью кожных покровов, вялостью, слабостью, головокружениями, обмороками. До 70 % содержащегося в организме железа (порядка 3–4 г) входит в состав гемоглобина, 10–20 % депонированы в форме ферритина и гемосидерина, еще 10 % — в составе мышечного белка миоглобина и порядка 1 % — в дыхательных ферментах цитохромах, а также в других ферментах и в комплексе с транспортным белком крови трансферрином. Железо необходимо всем клеткам организма, но прежде всего — гемоглобину эритроцитов, обеспечивающему транспорт кислорода. Поэтому дефицит железа больше всего и раньше сказывается в форме гипохромной анемии (ЦП ниже 0,85).

В составе смешанной пищи взрослый получает в день 10–15 мг элементарного железа, из них резорбируется 0,5–1 мг у мужчин, 1–2 мг — у женщин репродуктивного возраста и 3–4 мг — у беременных и кормящих. Всасывание железа происходит только в двенадцатиперстной кишке и в верхнем отделе тощей кишки, причем всасыванию подвергается восстановленная (закисная) форма железа (Fe^{2+}). Содержащееся в пище окисленное трехвалентное железо (Fe^{3+}) в клетках слизистой переходит в двухвалентное (Fe^{2+}) и лишь затем резорбируется в кровь. Поэтому средства заместительной терапии содержат закисное железо. Максимальная резорбция поступившего железа (до 80 %) происходит в первые 2–4 ч, остальные 20 % при наличии условий резорбируются в последующие 12–20 ч. Двухвалентное закисное железо диффундирует в кровь, где связывается с транспортным белком плазмы — трансферрином — и поставляется органам-потребителям. Часть не востребованного трансферрином железа пищи в клетках слизистой кишечника связывается особым белком апоферритином и депонируется в виде ферритина. По мере необходимости он отдает железо трансферрину, но главным образом защищает организм от избытка железа («ферритиновый занавес»). Основными депо двухвалентного железа в организме являются печень, селезенка, почки. По мере необходимости оно вновь забирается трансферрином и поступает в нуждающиеся ткани, прежде всего в костный мозг.

¹ Цветовой показатель (ЦП) отражает степень насыщения эритроцитов гемоглобином. Нормальное значение ЦП равно 0,85–1. При ЦП меньше 0,85 дефицит гемоглобина превышает дефицит эритроцитов (гипохромная анемия). При ЦП больше 1 дефицит эритроцитов превышает недостаток гемоглобина (гиперхромная анемия).

Источниками железа являются многие пищевые продукты: листовые овощи, яблоки, цитрусовые, помидоры, меньше — другие овощи и фрукты, крупы, злаковые, но прежде всего — мясо и рыба. В составе гемоглобина и миоглобина они содержат гемовое железо, которое хорошо всасывается (на 10–30 % против 2–10 % из других продуктов). Всасывание железа улучшают органические кислоты (аскорбиновая, яблочная, фумаровая, лимонная и др.), поэтому препараты железа часто выпускают в форме солей Fe^{2+} с этими кислотами. Напротив, молоко, соли кальция, фосфаты, тетрациклиновые антибиотики образуют с железом выпадающие в осадок и нерезорбирующиеся комплексы. Хотя препараты железа оказывают некоторое раздражающее действие на слизистые ЖКТ, запивать их молоком не следует, оптимальное время приема — через 1–1,5 ч после еды. Не нашли подтверждения предположения о том, что для перевода окисного железа в закисное (Fe^{3+} в Fe^{2+}) и обеспечения всасывания последнего необходима соляная кислота (HCl) желудочного сока.

Лечение препаратами железа проводится в основном перорально, в случае неэффективности перорального лечения препараты вводят парентерально (табл. 87).

Для перорального применения выпускается большое число препаратов в форме таблеток, капсул, сиропа, содержащих соли закисного железа (Fe^{2+}). Сульфат железа входит, как правило, в состав комбинированных препаратов, которые содержат витамины, улучшающие всасывание и повышающие эффективность железа: аскорбиновую кислоту (*ферроплекс*), фолиевую кислоту (*тардиферон*, *актиферрин*), фолиевую кислоту и цианокобаламин (*ферро-фольгамма*). Препараты для перорального и парентерального применения содержат Fe^{3+} в комплексе с полимерным носителем, обеспечивающим максимально высокую биодоступность железа. В аннотациях к препаратам указывается содержание в них элементарного железа (Fe^{2+}).

Таблица 87

Основные препараты железа и способы их применения

Препарат	Способ применения		
	Перорально	Внутримышечно	Внутривенно
Железа сульфат (ферроплекс, актиферрин, тардиферон, ферро-фольгамма)	+	—	—
Железа хлорид (гемофер)	+	—	—
Железа фумарат (ферретаб)	+	—	—
Железа гидроксида полимальтозный комплекс (мальтофер, феррум Лек)	+	+	—
Железа гидроксида сахарозный комплекс (венофер, ликферр 100)	—	—	+
Железа гидроксида декстрановый комплекс (космоФер)	—	+	+

Дозирование препаратов железа производят, исходя из следующих соображений:

1) при гипохромной анемии для построения гемоглобина нужно поставлять 50–100 мг/сут элементарного железа (Fe^{2+}) (не соли!) в зависимости от степени дефицита, возраста, пола и т. п.;

2) из принятого в составе препаратов Fe^{2+} в среднем всасывается 25 % (лучше сульфат и фумарат, хуже — глюконат);

3) коммерческие препараты железа содержат разное количество элементарного железа (Fe^{2+}) (обычно от 40 до 70–100 мг в таблетке) — на соотношении этих значений и необходимой дозы с учетом всасываемости и должен строиться режим лечения.

Многие гематологи скептически относятся к препаратам железа с продленным действием и покрытым кислотоустойчивой оболочкой: такие лекарственные формы освобождают железо «ниже» физиологической зоны резорбции, и степень последней уменьшается.

Пероральную терапию гипохромной анемии продолжают 3–6 мес. Первые признаки улучшения при рациональном лечении проявляются через 5–7 дней (увеличение числа ретикулоцитов в крови), количество гемоглобина начинает нарастать лишь через 2–3 нед. и достигает нормы (140–180 г/л у мужчин и 120–160 г/л у женщин) через 1–3 мес. В схему лечения входят: полноценное питание, обеспечение витаминами (С, В₆, В₁₂, В₁ и др.), микроэлементами (Cu, Co, Zn и др.).

Лечение препаратами железа должно быть обосновано данными о действительном дефиците железа, так как не каждая гипохромная анемия является следствием дефицита железа в органах. Применение препаратов железа на этом фоне может привести к сидерозу (отложению железа в тканях), а бороться с ним трудно. Для удаления избытка железа используются комплексоны, прочно связывающие его и ускоряющие выделение в 4–5 раз (*дефероксамин*).

Отсутствие лечебного эффекта при правильном диагнозе и рациональном режиме терапии говорит либо о продолжающемся скрытом кровотечении в ЖКТ, либо о нарушениях всасывания железа вследствие воспалительного или атрофического процесса (гастродуоденит и т. п.). Нарушено всасывание железа и у больных после резекций желудка и верхнего отдела кишечника. В этих случаях, а также при непереносимости перорального приема железа показано его парентеральное введение, которое осуществляется только в клинических условиях под хорошим гематологическим контролем.

Для парентерального введения выпускают специальные препараты железа (*феррум Лек* и др.); в соответствии с инструкцией, ампульный раствор разводят и вводят глубоко в ягодичную мышцу либо капельно вливают в вену в течение 1–2 ч. Парентеральное введение нередко сопровождается побочными реакциями и осложнениями: боли по ходу вены, флебиты, тахикардия, нарушение дыхания, боли в спине и суставах, тошнота, рвота, аллергические реакции, редко — анафилактический шок.

Средства лечения гиперхромных (мегалобластных) анемий. Открытие секретов патогенеза и эффективных средств лечения мегалобластной анемии стало одним из крупнейших достижений медицины века. Суть патологии состоит в нарушении нуклеинового обмена эритроидных клеток, в результате чего в кровь поступают незрелые формы с высоким содержанием железа (гиперхромные мегалоциты, цветовой показатель выше 1,2), но с резко сниженной способностью к переносу кислорода. Это — качественные расстройства эритропоэза.

Они вызываются дефицитом витамина B_{12} и (реже) фолиевой кислоты, которые специфически необходимы для процесса пролиферации и созревания эритроидных клеток. Нарушается синтез ДНК и деление этих клеток, но функция РНК и синтеза белков, гемоглобина в них продолжают; клетки растут, но своевременно не делятся.

Анемия такого типа может быть следствием первичной утраты «внутреннего фактора» слизистой желудка (болезнь Аддисона — Бирмера), тотальной резекции его по поводу рака или язвы, атрофических процессов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, заражения широким лентецом, питания исключительно растительной пищей. Нарушение нуклеинового обмена с развитием анемии данного типа возможно вследствие применения цитостатических средств (антиметаболитов витамина B_9 , пуринов, пиримидинов, а также алкилирующих агентов).

В соответствии с патогенезом, лечение мегалобластных анемий осуществляют витаминами B_{12} (цианокобаламин) и B_9 (фолиевая кислота). В природе витамин B_{12} синтезируется только микробами и в составе пищи содержится преимущественно в мясе, яйцах и молочных продуктах; наибольшие количества его присутствуют в печени; в растительной пище он практически отсутствует. При очень большой нагрузке он все же в каких-то количествах всасывается даже при отсутствии «внутреннего фактора», поэтому первым методом лечения анемии Аддисона — Бирмера явилось назначение больному слегка поджаренной (полусырой) печени в количестве не менее 300 г ежедневно на протяжении всей жизни. У больного быстро развивалось полное отвращение и неприятие этого блюда, даже ценной прогрессирования болезни и собственной жизни. Решающее значение имело открытие витамина B_{12} , его получение в чистом виде и возможность лечения им. Это весьма сложное соединение, в основе которого лежит порфириновое кольцо с атомом кобальта в его центре.

При обычном смешанном питании человек получает 5—20 мкг витамина в сутки (в зависимости от количества названных продуктов), из которых в норме всасывается 1—5 мкг при суточной потребности порядка 2 мкг. В крови витамин B_{12} связывается специфическим гликопротеином плазмы, переносится в нуждающиеся ткани, а избыток депонируется в печени. Печень взрослого человека содержит 3000—5000 мкг витамина, и нужно порядка 5 лет, чтобы этот резерв исчерпался и появились симптомы мегалобластной анемии при нарушении механизма его всасывания. Механизм этот непрост. Parietalные клетки слизистой желудка секретируют особый гликопротеид (молекулярная масса порядка 50 000 Да), который получил название «внутреннего фактора». Он специфически связывает поступивший с пищей витамин B_{12} в комплекс, защищающий витамин от разрушения и поглощения микробами; связывание витамина «внутренним фактором» происходит в желудке и двенадцатиперстной кишке. Затем комплекс проходит почти через весь кишечник и с помощью высокоспецифического транспортного механизма всасывается в дистальном отделе слепой кишки. Дефицит витамина может быть обусловлен и повреждением транспортного механизма (например, при инвазии широким лентецом, хроническом воспалительном процессе в толстом кишечнике). В клетках цианокобаламин контролирует две очень важные реакции: превращение метилмалоновой кислоты в янтарную и гомоцистеина в метионин (эта реакция сопряжена с фолиевой кислотой). Нарушение первой из них ведет к образованию и встраиванию аномальных (дефективных) жирных кислот в мембраны клеток с повреждением их функции и процесса формирования миелиновых обо-

лочек нервных волокон, в первую очередь в ЦНС. Результатом становятся многочисленные прогрессирующие неврологические расстройства. Нарушение второй реакции сопровождается накоплением гомоцистеина и выведением витамина B_9 из его оборота в биохимических реакциях синтеза ДНК. В последнее время с нарушением обезвреживания гомоцистеина связывают первичные повреждения эндотелия сосудов, которые сопровождаются последующим отложением холестерина и Ca^{2+} с формированием атеросклеротических бляшек. Однако раньше всего дефицит цианокобаламина сказывается на расстройстве эритропоэза.

Дозирование и режим лечения устанавливает специалист-гематолог. Обычно *цианокобаламин* вводят в мышцу в высоких дозах (100–1000 мкг) ежедневно или через день в течение 1–2 нед. с целью восстановить его депо в печени, затем проводят поддерживающую терапию — 1 раз в месяц в течение всей жизни. Эритропоэз реагирует на лечение уже в первые двое суток, ретикулоциты в крови появляются на 2–3-й день, их количество достигает максимума к 5–10-му дню, характер эритроцитов и содержание в них гемоглобина приходят к норме через 1–2 мес. Витамин B_{12} хорошо переносится и даже в очень высоких дозах не дает побочных реакций и осложнений; приписываемые ему случаи аллергических реакций, скорее всего, имеют другие причины.

Фолиевая кислота (витамин B_9) была впервые выделена из листьев шпината; она поступает с растительной пищей (больше в зелени и листовых овощах), с молочными продуктами, печенью, почками, яйцами; в небольших количествах она синтезируется микробами кишечника. Суточная потребность взрослого человека определена в 0,2 мг, беременным и кормящим требуются удвоенные количества.

В клетках слизистой кишечника содержится фермент редуктаза B_9 , которая восстанавливает витамин в тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК), при нарушении этого процесса всасывание страдает. Вообще же, всасывание B_9 идет в тонком кишечнике быстро и практически полностью. В теле взрослого человека содержится 7–12 мг фолатов, из них 50–70 % — в печени. Этого резерва хватает на 3–5 мес. при полном прекращении поступления извне. В организме задерживается 0,35–0,5 мг поступившего витамина, остальное количество выводится. Наибольшие количества витамина B_9 пищи теряются при ее тепловой обработке (до 95 %), они снижаются и при длительном хранении овощей. В витамине B_9 особенно нуждается плод в периоды закладывания и формирования органов; дефицит витамина и нарушение его обмена (превращения в ТГФК — собственно кофермент) и функции (лечение антиметаболитами фолиевой кислоты, ингибитором восстановления — триметопримом, в том числе в составе бисептола) крайне неблагоприятно сказываются на развитии плода и приводят к возникновению уродств.

Витамин B_9 в форме ТГФК выполняет важнейшую роль в процессах физиологической и репаративной регенерации, в синтезе белков, оснований нуклеиновых кислот и макроэргов, что особенно заметно на быстро пролиферирующих тканях. Поэтому при дефиците фолиевой кислоты в первую очередь страдает клеточное деление и созревание клеток кроветворной системы и развиваются макроцитарная анемия, лейкопения, нарушаются регенерация слизистой желудка и кишечника, процессы всасывания (в том числе железа), могут развиваться глубокие дистрофические изменения слизистых.

Более конкретно роль ТГФК в биохимических реакциях сводится к следующему:

1) перенос одноуглеродных радикалов (метила, формиата и многих других) к атому азота аминокислот и других соединений, т. е. участие в сборке пуриновых

и пиримидиновых оснований РНК и ДНК, макроэргов; особое значение имеет синтез (совместно с витамином В₁₂) тимидинового нуклеотида, который является дефицитным для клеток и лимитирует скорость редупликации ДНК и клеточного деления;

2) участие в обмене гистидина, серина, глицина, глутаминовой кислоты, а вместе с витамином В₁₂ — в синтезе метионина (косвенно — в защите эндотелия сосудов на раннем этапе склеротических изменений);

3) специфическая роль восстановителя на первых этапах синтеза катехоламинов и серотонина.

В клиниках нередко сталкиваются со вторичным дефицитом В₉ при лечении сопутствующих заболеваний некоторыми противосудорожными средствами (фенитоин, примидон, фенобарбитал и др.), изониазидом, при пользовании гормональными контрацептивными препаратами, при гемолитической анемии, лейкозах, онкологических заболеваниях, при алкоголизме.

Поскольку фолиевая кислота (общее название нескольких близких соединений — фолатов) хорошо всасывается, ее дефицит можно покрыть пероральным приемом 10–20 мг/сут. Реакция на лечение при анемиях быстрая: уровень Нb начинает возрастать уже на первой неделе лечения, полная коррекция анемии, в том числе В₉-зависимой мегалобластной, достигается в течение 1–2 мес. Фолиевая кислота хорошо переносится даже в избыточных дозах, в очень редких случаях отмечают аллергические реакции.

Гипопластическая (апластическая) анемия и панцитопения. Эта патология связана с повреждением начальных, базальных механизмов гемопоэза на уровне стволовых клеток костного мозга или первых стадий эритропоэза. В первом случае страдают все ветви кроветворения (панцитопения) и в крови падает содержание эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, во втором — преимущественно эритроидная ветвь с глубоким (апластическая форма) или менее глубоким (гипопластическая) подавлением эритропоэза. Эти нарушения гемопоэза несут угрозу жизни больного и трудно поддаются терапии. Причин их много: прямое воздействие на костный мозг промышленных ядов (например, бензола), бактериальных токсинов, некоторых лекарственных веществ (хлорамфеникол, хлорохин, фенитоин и примидон, ПАСК, метамизол натрия, многие противоопухолевые средства и т. п.); повреждения могут вызвать радионуклиды (особенно радиоактивный изотоп стронция) и ионизирующая радиация. Во многих случаях механизм, видимо, более сложен и включает токсико-аллергические реакции («аутоиммунная агрессия»). Начало патологического процесса часто просматривается, и именно тогда лечение может быть наиболее успешным. Почти не поддается лечению апластическая анемия и практически неизлечима апластическая панцитопения (панмиелофтиз).

Определенный успех в лечении гипопластических анемий связан с раскрытием (разумеется, неполным) механизмов регуляции эритропоэза на разных стадиях. Это — гемопоэтические факторы роста, представляющие собой гликопептидные гормоны, активирующие пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга. Некоторые из них получают в промышленных масштабах методами генной инженерии и широко применяются, другие получены и проходят клиническое изучение. В соответствующих клетках костного мозга есть специальные мембранные рецепторы, которые взаимодействуют с тем или иным эндогенным фактором.

Эритропоэтин — гликопептидный гормон почек (молекулярная масса более 30 000 Да), он вырабатывается интерстициальными клетками канальцев и се-

кретируется как корректор эритропоэза в ответ на гипоксию различного генеза (кровопотеря, нарушения кровообращения, падение уровня гемоглобина и эритроцитов, дефицит железа, сильные стрессы — клетки имеют на мембранах β_2 -адренорецепторы). Уровень гормона в крови зависит от степени гипоксии почек: в норме порядка 20 МЕ/л, при анемии средней тяжести — 100–500 МЕ/л, при тяжелых — до нескольких тысяч, т. е. степень ауторегуляции эритропоэза достаточно высока, но она резко нарушается при параллельных заболеваниях почек. Именно тогда препараты эритропоэтина оказывают наибольший лечебный эффект. Слабее эритропоэз реагирует на введение эритропоэтина у больных со здоровыми почками — у них своего гормона много. Тем не менее лечебный эффект имеется, но для его получения требуются большие дозы.

Промышленность выпускает человеческий рекомбинантный гормон — эпоэтин-альфа (эпрекс). Дозируется он в ЕД и вводится под кожу или в вену, $T_{1/2}$ колеблется в пределах 4–13 ч. Режим применения устанавливает гематолог по результатам лабораторного контроля; обычно вводят его 3 раза в неделю.

Эпоэтин-альфа (эпрекс) назначают при анемиях, сопровождающих хронические заболевания почек, гипо- и апластической анемиях, злокачественных заболеваниях костного мозга, анемиях у недоношенных детей, при анемии, сопровождающей лечение СПИДа зидовудином и другими средствами, при раковых заболеваниях, сепсисе, при перегрузке железом. При положительной реакции на препарат повышение числа ретикулоцитов в крови начинается на 10-й день, прирост гемоглобина (Hb) и гематокритного числа — на 2–6-й неделях лечения. Отсутствие реакции на гормон чаще связано с недостаточной дозировкой, дефицитом железа, фолиевой кислоты.

Побочные эффекты. Эпрекс хорошо переносится; при слишком форсированном лечении и недостаточном контроле за результатами возможно повышение АД (не показан или очень осторожно назначается при гипертонической болезни), склонность к тромбообразованию.

В перспективе возможно применение при апластических анемиях и панцитопении колониестимулирующего фактора стволовых клеток, стимулирующего пролиферацию на самом раннем этапе гемопоза.

При начальных формах апластической анемии и умеренно тяжелом ее течении (гипопластическая форма) успешным может оказаться лечение анаболическими стероидами (*нандролон*), которые применяют длительными курсами в течение 10–20 мес. при еженедельном введении. Любой метод лечения апластических анемий предполагает обязательное обеспечение процесса полным набором витаминов, микроэлементов, аминокислот. В неотложном порядке и эпизодически по ходу фармакотерапии при утяжелении состояния прибегают к переливанию крови, эритроцитарной массы, по показаниям — к применению антибиотиков.

Гемолитическая анемия. Внутрисосудистый (и костномозговой) гемолиз эритроцитов чаще всего вызывается лекарственными веществами. При остром течении гемолитическая анемия может угрожать жизни, так как ведет к нарастающему кислородному голоданию и падению почечной функции с резкой олигурией и развитием уремии. Непосредственной причиной гемолиза является повреждение мембран эритроцитов в результате влияния следующих факторов:

1) прямое цитотоксическое действие ксенобиотиков (окисление липидов мембран, образование метгемоглобина, ингибирование ферментов), которое чаще вызывают хлорпромазин и его аналоги, салицилаты, сульфаниламиды, парацетамол, ПАСК, барбитураты и ряд других лекарств;

2) связывание лекарственных веществ с мембранами эритроцитов, следствием чего становится изменение антигенных свойств поверхности мембраны, т. е. она оказывается неизвестной для иммунной системы и последняя отвечает выработкой антител, которые лизируют измененные эритроциты, — такой механизм гемолиза характерен для пенициллинов, цефалоспоринов, метилдопы и других лекарств;

3) связывание лекарственных веществ с белками плазмы, которые, видоизменяясь, также приобретают антигенные свойства; в ответ на это иммунная система вырабатывает антитела, связывающиеся в комплекс лекарство — белок — антитело и активирующие комплемент, в результате чего повреждаются мембраны эритроцитов.

Специальных средств лечения гемолитических анемий нет. Считают, что на каком-то этапе повреждения эритроцитарных мембран в патологический процесс включаются агрессивные свободные радикалы, которые окисляют липиды мембран и резко нарушают их функции, в том числе свойство полупроницаемости. Поэтому целесообразно сразу назначить антиоксиданты в достаточных дозах. Обычно применяют токоферол (витамин Е), который в масляном растворе принимают внутрь в постепенно снижающихся дозах, начиная с 300—500 мг/сут в начале терапии, пока гемолиз не прекратится. Разумеется, прием препарата, вызвавшего гемолиз, немедленно прекращают. При остром нарастающем гемолизе прибегают к внутривенному введению глюкокортикоидов (преднизолон и др.), вливанию эритроцитарной массы. Важную роль играет контроль за функцией почек и ее поддержание, в тяжелых случаях — гемодиализ. В профилактическом плане — анамнез перед назначением потенциально опасных препаратов. Гемолитические осложнения на какой-то препарат в прошлом могут свидетельствовать о генетической «слабости» эритроцитов.

Стимуляторы лейкопоэза

Миелоидная ветвь гемопоэза, как и эритроидная, берет начало от стволовых клеток костного мозга, но имеет свои КСФ и затем дифференцируется на образование клеток белой крови и тромбоцитов. Функции их различаются: нейтрофилы вооружены богатым набором лизирующих ферментов и играют роль «уборщиков мусора», захватывая и переваривая комплексы антиген — антитело (в том числе с нейтрализованными микробами), обрывки собственных нежизнеспособных клеток и т. п. Они имеют важное значение в воспалительных реакциях. Моноциты-макрофаги принимают участие в организации иммунного ответа в кооперации с лимфоцитами (см. «Иммунодепрессанты»). Мегакариоциты способны формировать участки своей цитоплазмы и вместе с частью мембраны отшнуровывать, превращая в безъядерные тельца — тромбоциты. Роль последних в свертывании крови будет описана далее (см. «Средства, влияющие на процесс свертывания крови»).

Повреждение миелоидного ростка гемопоэза возникает по тем же причинам, что и эритроидного, но с большей тропностью к клеткам белой крови ядов, токсико-аллергического фактора, радиации и т. п. Многие лекарственные вещества тем или иным путем подавляют лейкопоэз — пиразолоны (метамизол натрия и др.), сульфаниламиды (включая противодиабетические и мочегонные этой структуры), ПЭС и многие др. Нередко лейкопоэз поражается одновременно с эритропоэзом, по-видимому, в результате первичного действия ядов на стволовые клетки костного мозга (панцитопения), вплоть до ее крайней апластической формы

(панмиелофтиз) с плохим прогнозом. Термин «лейкопения» является более общим (по существу, обозначает поражение продукции клеток белой крови вообще). Если имеется в виду преимущественно угнетение продукции нейтрофилов (гранулоцитов), говорят о нейтропении, гранулоцитопении, агранулоцитозе. В медицинском обиходе все эти термины взаимозаменяемы.

Нередко первыми регистрируемыми проявлениями лейкопений оказываются агранулоцитарная ангина, упорные гнойничковые поражения кожи и ее придатков. Результатом совместного или парциального нарушения выработки мегакариоцитов является тромбоцитопения с микрокровоизлияниями в кожные покровы (при незначительных ушибах, сдавлении) и слизистые оболочки.

Для лечения тяжелых форм поражения лейкопоза прибегают в качестве временных мер к переливанию крови и получаемой из нее лейкоцитарной или тромбоцитарной массы. Фармакотерапия нестероидными анаболиками (*метилурацил*) наиболее доступна, но эффективна лишь при умеренных формах лейкопений. Более перспективной считают терапию рекомбинантными препаратами КСФ, из которых выпускаются и разрешены к применению МЗ РФ КСФ гранулоцитов (*филграстим*, *ленограстим*) и КСФ гранулоцитов-макрофагов (*молграмостим*). Это физиологические регуляторные цитокины полипептидной природы (молекулярная масса 15 000 Да и более), которые вырабатываются клетками самого костного мозга, эндотелия сосудов, лимфоцитами и, видимо, другими тканями.

Показания к применению в гематологии филграстима и молграмостима следующие:

- выраженные нарушения миелоидного кроветворения с панцитопенией, апластическая анемия;
- профилактика и лечение поражений лейкопоза при химиотерапии цитостатиками, онкологических (исключая миелоидные) заболеваний, ВИЧ-инфекции и ее осложнений;
- септические состояния с угнетением лейкопоза и иммунитета;
- состояние после трансплантации костного мозга.

Средства, способствующие восстановлению нервной ткани

Таких лекарств немного. Они не только стимулируют восстановительные процессы, но и оказывают церебропротективный эффект — защищают нейроны от дистрофических изменений и гибели, блокируют действие свободных радикалов, повреждающих липиды мембран (антиоксидантный эффект), улучшают аэробную энергопродукцию (более продуктивное использование кислорода и глюкозы).

Церебролизин и *церебролизат* — гидролизаты белков мозга рогатого скота, содержащие сумму низкомолекулярных пептидов (молекулярная масса порядка 8000—10 000 Да) с добавкой витаминов; предполагается, что они оказывают непосредственное влияние на нейрональную и синаптическую пластичность, что в свою очередь способствует улучшению высших мозговых функций, ослабляют нейротоксический эффект возбуждающих аминокислот (глутамат и др.). Рекомендуются к применению не только в периоде восстановления, но и в острой фазе ишемического инсульта. Препараты вводят внутримышечно или в вену ежедневно курсами 10—30 дней. С той же целью рекомендуется применение солкосерила.

Пирацетам и другие ноотропные средства (см. «Ноотропные средства») применяются для улучшения энергетики и нарушенных функций мозга в периоде

восстановления по широкому кругу показаний. Из них пирарцетам может использоваться (внутривенные вливания) и в остром периоде инсульта, и при других расстройствах МК в интервалах между вливаниями сосудорасширяющих и других препаратов неотложной помощи. Оцениваются они достаточно высоко, в том числе в педиатрической практике. Курсы в восстановительном периоде весьма продолжительные — до 2–3 мес. и более. С той же целью, но более короткими курсами может назначаться *метипрот*.

Винпоцетин (кавинтон) и *пентоксифиллин (трентал)* назначаются внутривенно в остром периоде как альтернатива нимодипину при его отсутствии или в дополнение к нему длительными курсами (3–6 мес.), внутрь — в восстановительном периоде. Помимо сосудорасширяющего и реологического действия они улучшают энергетику мозга и течение восстановительных процессов, способствуют реабилитации основных функций мозга, уменьшают опасность рецидива острых расстройств МК.

Применение средств восстановительной терапии обычно начинают после выведения больного из критического состояния с помощью средств и методов симптоматической терапии (поддержание гемодинамики, внешнего дыхания и т. п.) и выведения из острой фазы нарушений МК. Поддержание энергетического обмена требует обеспечения глюкозой или фруктозой (инсулин не обязателен), снабжения набором витаминов, в том числе участвующих в синтезе медиаторов (витамины С, В₉, В₆ и др.), эссенциальными фосфолипидами (эссенциале).

Показания к применению стимуляторов восстановительных процессов:

1) состояние после перенесенного инсульта (ишемического и геморрагического), транзиторной ишемии, эмболий мозговых артерий;

2) состояние после черепно-мозговых травм после остановки кровотечений и снятия отека мозга, остаточные явления повреждений в дальнейшем; последствия недостаточности МК у новорожденных и в раннем периоде детства (энцефалопатии после родовой травмы, внутриутробной гипоксии плода, при недоношенности и пр.);

3) состояние после мозговых инфекций — менингоэнцефалита, тяжелых форм гриппа и др.

Противопоказаниями для применения приведенных выше групп препаратов являются выраженная почечная недостаточность, судорожные проявления, индивидуально повышенная чувствительность (чаще к гидролизам белков).

Стимуляторы роста и регенерации костной, хрящевой ткани и кожных покровов

Средства, стимулирующие регенерацию костной ткани. Нарушения обмена костной ткани могут возникать в процессе роста скелета (рахит и пр.), в результате резорбции кальция и фосфора из компактного вещества кости (остеопороз), при эндокринных и иных расстройствах, при травматических повреждениях кости, длительной иммобилизации и т. п. Обмен веществ костной ткани находится под сложным гормональным контролем и в значительной мере опосредуется через баланс кальция и фосфатов — их всасывание, отложение в кости и резорбцию, выделение почками. Кости являются основным депо и потребителем этих элементов и содержат 98 % общего количества кальция в организме и 85 % фосфора. В форме апатита — $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ — они формируют минеральное вещество кости, быстрый обмен которого идет непрерывно и в значительной мере связан с необ-

ходимостью поддержания постоянной концентрации кальция и фосфатов в крови. При падении их содержания в плазме развиваются тяжелые нарушения функций ЦНС (судороги, кома и др.), миокарда, скелетных мышц и других органов, при гиперкальциемии — кальцификация стенок сосудов, почек, сердца. Баланс кальция и фосфора (с учетом костей) поддерживается гормоном паращитовидных желез — паратиреоидином, гормоном эпителиальных телец в ткани щитовидной железы — кальцитонином (см. «Гормональные препараты») и витамином D.

Обмен веществ в костях, процессы роста и регенерации при повреждениях обеспечивают два типа специализированных клеток — остеокласты и остеобласты. Остеокласты вызывают резорбцию (рассасывание) компактного вещества и пополняют кровь кальцием и фосфором, остеобласты обеспечивают рост и регенерацию кости путем синтеза органического вещества. И рост, и регенерация кости начинаются с активации остеокластов и появления очагов резорбции, и именно эти клетки запускают функцию остеобластов. Последние вырабатывают сетчатую коллагеновую структуру будущей кости, затем на ней кристаллизуется апатит, и она превращается в компактное вещество. Процесс стимулируется соматотропным гормоном, андрогенами, эстрогенами и тормозится глюкокортикоидами.

Витамин D играет большую роль в поддержании гомеостаза кальция и фосфора, особенно в растущем организме. Он имеет стероидную структуру и может синтезироваться в коже из холестерина под влиянием ультрафиолетового облучения (УФО), причем в количествах, достаточных для взрослого человека с завершившимся формированием скелета. У детей с активно растущими костями УФО солнцем или кварцем необходимо и полезно, но полностью не покрывает потребности в витамине D. Дополнительно он поступает с пищей (в лечебных целях — в виде препарата витамина D вводится извне); женское молоко при обычном питании витамина D практически не содержит. Образуется в коже и поступает с животной пищей (жир и печень морской рыбы, печень животных, желтки яиц, масло, молоко) витамин D₃ — *колекальциферол*, с растительной пищей — *эргокальциферол*. Оба они и несколько близких веществ обозначаются индексом «D», но по существу являются провитаминами. В печени (первый этап), но главным образом в почках, провитамин гидроксилируется и превращается в несколько активных метаболитов — собственно в витамин. Между ними имеются определенные функциональные различия, которые предполагается использовать для получения парциальных эффектов путем применения синтетических конечных витаминов. Образование активных метаболитов в почках активируется паратиреоидином, тормозится при повышении концентрации кальция и фосфора в крови и нарушается при заболеваниях почек. В крови поступивший с пищей витамин D и его метаболиты прочно связываются белками, T_{1/2} составляет в среднем 23 дня. Как жирорастворимый витамин для всасывания он нуждается в эмульгировании жиров, т. е. в нормальной секреции желчи.

Основные проявления действия витамина D на обмен кальция и фосфора состоят в следующем:

- 1) усиление транспорта ионов кальция и фосфатов из просвета кишечника в кровь;
- 2) торможение выведения этих элементов почками за счет повышения их реабсорбции в канальцах;
- 3) усиление функции остеобластов (кальцитриол).

Результатирующим всех этих эффектов является повышение уровня кальция и фосфора в крови и поддержание этого уровня на физиологических значениях

в основном за счет усиления поступления данных элементов и уменьшения их потери. Благодаря этому растущая и регенерирующая кость обеспечивается основным материалом для ее минерализации. Увеличение концентрации кальция и фосфора в крови сверх физиологической нормы ведет к торможению механизмов их всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках.

Дефицит витамина D в детском возрасте сопровождается задержкой роста и минерализации костей, которые остаются мягкими и деформируются (рахит), задерживается и общее развитие ребенка. Назначение витамина и УФО устраняют эти нарушения, в связи с чем витамин получил название антирахитического. Вторичное размягчение костей (остеомаляция) и разрежение костной ткани в результате усиленной резорбции костного кальция и фосфора (остеопороз с патологической ломкостью кости) может возникать и у взрослых вследствие нарушений сложной регуляции обмена в костной ткани. У взрослых гиповитаминоз D, тем более авитаминоз, редок и лечение витамином малоэффективно, оно не дает видимых результатов и при задержке регенерации кости при переломах. Однако с профилактической целью в малых дозах (в составе поливитаминных препаратов) витамин D может назначаться; применение его с лечебной целью должно быть хорошо обоснованно и проводиться под лабораторным контролем, так как обычные торговые препараты витамина D легко дают осложнения, вплоть до острого отравления.

Длительная передозировка витамина D сопровождается кальцификацией сосудов, сердца, почек, легких и других органов. Острое отравление (чаще у детей) в результате явной передозировки препаратов витамина D ведет к угнетению ЦНС вплоть до комы (возможен летальный исход), вызывает тошноту, рвоту, потерю аппетита, понос, общую слабость, нарушения функций почек. Поэтому назначение витамина D детям должно производиться в индивидуальном режиме врачом-педиатром. Важно уловить первые симптомы передозировки витамина D и принять меры (отмена витамина, бедная кальцием пища, обильное питье, глюкокортикоиды курсом несколько дней, панангин; изучается возможность применения бифосфонатов — см. ниже). Таким образом, основной областью применения обычных *препаратов витамина D (масляный раствор, рыбий жир)* является профилактика и лечение рахита в детском возрасте. Применяют препараты внутрь, дозируют в МЕ.

В медицинской практике очень актуальны проблемы сохранения нормальной кальцификации костей, профилактики и лечения гормональных нарушений регуляции баланса кальция и фосфора, стимуляции роста и минерализации костей при переломах (вялотекущая консолидация), остеопорозе и нарушениях физиологической регенерации при терапии глюкокортикоидами, длительной иммобилизации, вынужденной гиподинамии, в климактерической фазе и старческом возрасте. До недавнего времени успехи медицины были сомнительными. Сейчас положение изменилось благодаря возможности применять (строго целенаправленно) основные гормоны, причастные к регулированию обмена костной ткани и уровня кальция в крови (препараты паратиреоидина и кальцитонина), одного из активных метаболитов провитамина D — *кальцитриола*, препаратов группы *бифосфонатов* и др. Полностью сохранили значение и анаболические стероиды. Применение паратиреоидина (*терипаратид* и др.) и кальцитонина (*микальчик* и др.) проводится только в клинических условиях по достаточно узким показаниям, в основном для коррекции опасных отклонений концентрации кальция в крови (см. «Гормональные средства»). Все другие препараты назначаются после лабора-

торных и рентгенологических исследований (исключая профилактику и лечение рахита), причем установки терапии — выбор препарата, определение доз и режима лечения, диеты — проводят в больничных условиях, но дальше лечение часто продолжают амбулаторно и длительно при эпизодическом лабораторном контроле и под наблюдением медиков по месту жительства.

Назначение названных и других препаратов, влияющих на регенерацию (физиологическую и репаративную) костной ткани, преследует цели:

1) воспрепятствовать деминерализации компактного вещества кости вследствие нарушений фосфорно-кальциевого обмена, избыточной активности остеокластов (например, при кортизонотерапии);

2) усилить функцию остеобластов, направленную на синтез органического вещества кости с последующей его минерализацией.

Для направленного решения этих задач в согласии с патогенезом применяется несколько групп лекарственных средств.

Анаболические стероиды (нандролон) (были описаны выше). Главное в регенераторном действии этих средств — стимуляция костеобразующей функции остеобластов; через активацию генов этих клеток усиливается синтез коллагеновой основы, тормозится деятельность остеокластов и резорбция кальция и фосфора, потенцируется влияние витамина D и паратиреоидного гормона на всасывание кальция и фосфора в кишечнике.

Бифосфонаты. Это группа довольно простых производных сдвоенной молекулы фосфорной кислоты (дипирофосфорного эфира). К настоящему времени их создано до десятка, причем на смену препаратам I поколения пришли препараты II—III поколений, которые в основном сейчас и применяются: *алендроновая кислота (фосамакс), золендроновая кислота (зомета), памидроновая кислота* и др. Препараты эти довольно плохо всасываются в ЖКТ (2–10 %) и при этом раздражают слизистые. Механизм действия бифосфонатов неизвестен. Они обладают особым сродством к костной ткани, в которой и накапливаются после всасывания и, очень прочно связываясь с гидроксиапатитом резорбируемой кости, образуют своего рода «заплатки» в очагах резорбции. Образовавшиеся кристаллы бифосфонат-гидроксиапатита фиксируются в кости, по меньшей мере, на несколько недель. Основное в действии препаратов — подавление активности остеокластов, вследствие чего резорбция кости останавливается. Бифосфонаты снижают концентрацию кальция и фосфора в крови, в связи с чем могут применяться для устранения опасной гиперкальциемии (применение в клинических условиях). Они довольно хорошо переносятся и для профилактики и лечения остеопороза могут приниматься длительными курсами — от нескольких месяцев до года и более.

Побочные эффекты связаны в основном с раздражающим действием — различные диспептические явления, возможна повышенная чувствительность.

Противопоказаниями являются: гипокальциемия и гипофосфатемия, язвенная болезнь, почечная недостаточность, беременность и кормление, аллергические реакции на препарат.

Кальцитриол (рокальтрол). Один из активных метаболитов провитамина D, отличается меньшим влиянием (по сравнению с другими метаболитами) на всасывание кальция и фосфора в кишечнике, не активирует остеокласты и не приводит к резорбции кости. Напротив, он улучшает формирование и рост костей и, по-видимому, в основном выполняет функцию антирахитического витамина, стимулируя остеобласты и минерализацию костей. Повышает уровень кальция

и фосфора в крови, но не столь быстро и значительно, как торговые препараты витамина D (провитамины) и другие их активные метаболиты. Назначается внутрь, избыток депонируется в жировой ткани; $T_{1/2}$ около 3 нед.

Показания к применению регуляторов роста и регенерации костной ткани многочисленны:

1) профилактика и лечение рахита в педиатрической практике, остеомалации (размягчения кости) у взрослых (витамин D, кальцитриол);

2) профилактика остеопороза в климактерическом периоде и старческом возрасте, при длительной иммобилизации, лечении глюкокортикоидами или гепарином, при ревматоидном артрите (стероидные анаболики, бифосфонаты);

3) лечение остеопороза в тех же случаях, при эндокринных заболеваниях (гиперпаратиреозидизм, гипертиреоз) — те же средства; остеопороз у беременных;

4) трудное и медленное заживление переломов костей (стероидные анаболики; при пониженной концентрации кальция в крови — препараты кальция);

5) злокачественные образования костей, метастазы рака в кости с разрушением костной ткани (остеолиз), гиперкальциемией (бифосфонаты);

6) передозировка витамина D с явлениями острой интоксикации и гиперкальциемией; гиперкальциемией иного происхождения (бифосфонаты, кальцитонин).

Средства лечения дистрофических изменений хрящевой ткани (так называемых остеохондрозов или артрозов) составляют самостоятельную проблему. Распространены эти заболевания чрезвычайно широко, в той или иной степени, форме и локализации ими страдают не менее трети людей старше 50 лет, но поражают они и более молодых. Хрящевое покрытие трущихся поверхностей костей сустава обеспечивает их гладкость и продукцию внутрисуставной «смазки». Хрящевая ткань не имеет собственных сосудов и снабжается всем необходимым за счет диффузии из эпифизов костей. Нарушение кровоснабжения последних приводит к дистрофическим повреждениям хрящевых клеток; если на этот процесс наслаивается воспаление, повреждения возникают легко, протекают тяжелее, особенно когда в патологию вовлекаются крупные суставы. Высокоспециализированная хрящевая ткань может замещаться соединительной с тугоподвижностью в суставе и болевыми ощущениями. Большое значение в повреждении хрящевой ткани придают агрессивным свободным радикалам, необратимо окисляющим фосфолипиды мембран хрящевых клеток и продуцируемые ими мукополисахариды. Причин возникновения остеохондроза очень много, в том числе и закрытые механические повреждения суставов при чрезмерных и систематических перегрузках, системных нарушениях обмена типа подагры и т. п.

При острых воспалительных заболеваниях и обострениях хронических заболеваний и иных тяжелых процессах в суставах в лечение включают противовоспалительные средства — ненаркотические (неопиоидные) анальгетики (см. «Анальгетики»), а при тяжелом течении — глюкокортикоиды. Они облегчают боли, возвращают подвижность суставов, улучшают качество жизни. Однако симптоматический эффект, как правило, оказывается временным и требует параллельного назначения препаратов, стимулирующих регенерацию и функции хрящевой ткани. Возможности фармакотерапии здесь весьма ограничены.

Усиливают выработку компонентов, входящих в состав суставных оболочек и хрящевой ткани *глюкозамин (дона)* и *хондроитина сульфат (структум)*.

Хондроитина сульфат является высокомолекулярным мукополисахаридом, служит субстратом для построения хрящевого матрикса. Способствует образованию межучного вещества хрящевой ткани, тормозит замещение ее клеток сое-

динительнотканными, сжатие последних при рубцевании. Стимулирует процессы регенерации и тормозит дегенерацию хрящевой ткани, нормализует продукцию внутрисуставной жидкости, замедляет резорбцию костной ткани и ее деминерализацию. В сочетании с глюкозамин используется для лечения остеоартрита и остеоартроза. Благоприятные эффекты связывают с усилением синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибированием активности хондроцитов, которые участвуют в повреждении тканей сустава. Выпускается комбинированный препарат *хондроитина сульфат + глюкозамин (терафлекс)*.

Побочные эффекты. Препарат назначается внутрь длительными курсами, хорошо переносится, лишь изредка вызывает нетяжелые аллергические реакции.

Витамины. Как и всякие восстановительные процессы, регенерация хрящевой ткани требует обеспечения всем комплексом витаминов, но некоторые из них имеют особое значение и должны назначаться в повышенных дозах. *Аскорбиновая кислота (витамин С)* здесь играет особую роль:

1) обеспечивает включение серы в мукополисахариды (сульфатирование) с образованием хондроитин-сульфатов хрящей и полимеризацию гиалуроновой кислоты, т. е. образование основного межучточного вещества и суставной «смазки»;

2) участвует в синтезе проколлагена и коллагена, особенно богатых аминокислотой оксипролином (витамин С специфически осуществляет гидроксилирование пролина пищи, т. е. перевод его в оксипролин).

Вторая функция витамина С имеет отношение не только к образованию каркаса межклеточного вещества хрящей, но и оссеина кости, заживлению кожных дефектов. Наконец, витамину С присуща, хотя и не сильная, противорадикальная (антиоксидантная) активность, которая гораздо более выражена у *токоферола (витамина Е)*.

Поскольку агрессивному влиянию свободных радикалов отводят важную роль в патогенезе дистрофии хряща, токоферол считается одним из обязательных компонентов фармакотерапии. Назначают его длительными курсами и в высоких дозах внутрь в форме масляного раствора или (в острой фазе артроза) внутримышечно. Наряду с общим лечением вне обострения процесса широко используются различного рода растирания, включающие различные сосудорасширяющие, раздражающие и противовоспалительные вещества (см. «*Раздражающие средства*»). Основная цель — улучшить кровоснабжение больного сустава и за счет этого — трофику тканей. По специальным показаниям применяются также химиотерапевтические, противоподагрические и другие средства.

Стимуляторы регенерации кожных покровов. Поводов для их применения много: труднозаживающие раны, ожоги, трофические незаживающие язвы, пролежни и т. п. Основная задача — стимуляция регенерации дермальной и соединительной ткани в области поражения. Поврежденная кожа всегда становится объектом атаки микробов, в полимикробной флоре доминируют те или иные наиболее вирулентные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки, анаэробы, синегнойная палочка и др.). Поэтому в комбинированные препараты для лечения повреждений покровных тканей практически всегда включают химиотерапевтические препараты (чаще хлорамфеникол, неомицин, гентамицин, сульфаниламиды), а в схему лечения — промывания растворами антисептиков. Сильно поврежденные и нежизнеспособные ткани являются не только питательной средой для микробов, но и препятствуют заживлению. Для очищения от них в гнойно-воспалительной фазе процесса используют в форме примочек растворы протеолитических и нуклеолитических ферментов (*трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза*). В начале оказания помощи при ожогах, ранениях поверхность

может покрываться защитной пленкой, которая при высыхании полимеризуется и прилипает к поврежденной поверхности, защищая ее от проникновения бактерий, потери жидкости и дальнейшего травмирования. Пленка обычно содержит антисептики.

Лишь при самых поверхностных ожогах, неглубоких трофических язвах и пролежнях достигается заживление с эпителизацией кожных покровов. Если же в повреждения вовлечены глубокие слои кожи, заживление происходит с формированием соединительнотканного рубца. Стимуляция регенерации предполагает в первом случае активировать процессы эпителизации, во втором — образование рубца, по возможности не грубого и не деформирующего.

Бальзамические средства. Целью их применения является защита ткани после того, как острая гнойно-некротическая фаза процесса перешла в фазу заживления, смягчение поверхности раны, предупреждение высыхания, прилипания повязки и т. п. В качестве бальзамических и одновременно лечебных эмульсий, линиментов, гелей используют полимерную основу (поливинил, полиэтиленгликоль и др.), в которую вводят противомикробные средства, витамины, универсальные стимуляторы регенерации (обычно метилурацил) — *левомеколь, левосин*.

В качестве основы эмульсий и линиментов широко используют жидкие масла (*оливковое, подсолнечное, хлопковое* и др.). С их помощью из лекарственных растений извлекают вещества, обладающие антисептическим и эпителизирующим действием (*зверобойное, облепиховое масла* и др.); хороший антимикробный и ранозаживляющий эффект оказывают приготовленные в форме жидких мазей или (лучше) гелей *препараты прополиса* (пчелиный клей) — 5 % раствор в кипящем масле с добавкой в соотношении 2 : 1 или 5 : 1 *мумие*; неплохое антисептическое и эпителизирующее действие оказывают бальзамы, приготовленные с включением чистой *смолы пихты или лиственницы*. Традиционная медицина содержит много других полезных рекомендаций (см. руководства по фитотерапии).

Солкосерил (актовегин) — безбелковый гидролизат крови телят, содержащий сумму биологически активных веществ (фосфолипидов, пептидов и др.). При местном применении (гель, мазь) оказывает выраженное эпителизирующее действие, улучшает трофику кожи и стимулирует регенерацию.

Противоопухолевые (антибластомные) средства

Большая химически неоднородная группа веществ, способных разными путями блокировать клеточное деление. Предназначены для химиотерапии опухолей различного характера и локализации, а также опухолеподобных заболеваний крови.

Согласно медицинской статистике, злокачественные опухоли и заболевания крови прочно занимают второе место как причина смертности людей. Причины злокачественного перерождения клеток многочисленны: действие канцерогенов внешней среды (табачный дым, радионуклиды, тяжелые металлы, многочисленные промышленные яды, токсины некоторых грибов и др.), гормональные нарушения (гормонозависимые опухоли), инфицирование некоторыми вирусами, «встраивающими» свою ДНК в хромосомы клеток, физические факторы (радиация, воздействие токами высокой частоты и др.).

Основным итогом всех этих воздействий являются мутации определенных генов ДНК, вследствие чего клетка утрачивает способность к полной дифференци-

ровке и активируется механизм бесконтрольного размножения. Основную опасность и главную цель химиотерапии представляют так называемые «стволовые клетки» опухоли — те, которые не подверглись частичной дифференцировке и полностью сохраняют потенциал деления. С током крови они могут мигрировать в другие органы и ткани и формировать там колонии, способные создавать новые очаги опухоли (метастазы). Поздняя диагностика и запоздалое начало лечения рака приводят к тому, что врачи имеют дело с больными, у которых метастазирование уже произошло и опухоль нельзя радикально убрать хирургическим путем. В других тканях стволовые клетки опухоли уже начали или начнут в ближайшее время злокачественный рост.

Трудности теоретической (фармакологической) онкологии состоят в том, что нужно найти средства, смертельно токсичные для раковых клеток и безопасные для здоровых. Пока это сделать не удастся, так как опухолевые клетки не имеют уникальных биохимических различий обмена, за которые бы фармаколог мог «уцепиться» и создать препараты со строго избирательным действием. Опухолевые клетки более чувствительны к антибластным средствам лишь в той мере, в какой темп их размножения превосходит скорость деления здоровых тканей с постоянной физиологической регенерацией (клетки костного мозга, слизистых ЖКТ, органов дыхания и т. п.). Эти ткани также становятся объектом атаки антибластных препаратов — отсюда множество очень серьезных осложнений. Конкретная же цель очевидна: блокировать тем или иным способом деление раковых клеток. Лишь в последние годы наметились некоторые новые подходы к химиотерапии опухолей, но широкой проверки они не прошли. Поэтому в данном разделе будут рассмотрены лишь те группы антибластных средств, которые применяются во всем мире и стали своего рода классическими; они же формируют фармакологическую основу химиотерапии рака.

Вторая особенность изложения состоит в следующем: химиотерапия онкологических заболеваний — совершенно особая область медицины и проведение ее требует специальных знаний, которыми в достаточной мере владеют только профессиональные онкологи-химиотерапевты. К тому же высокая потенциальная (и реальная) токсичность препаратов требует особых подходов к выбору, комбинированию, смене средств по ходу лечения, индивидуального дозирования и т. п. Этим не могут владеть специалисты других профилей, даже очень высокой квалификации, что освобождает авторов от необходимости подробно характеризовать не только отдельные препараты, но даже их группы.

Классификация и общая характеристика антибластных средств.

Число групп лекарственных веществ, обладающих антибластным действием широкого профиля или с преимущественным влиянием на рост опухолей определенного типа, довольно велико.

I. Цитотоксические средства — большая группа разнородных препаратов, формирующих специфическую основу химиотерапии рака.

1. Алкилирующие агенты — аналоги азотистого иприта: *циклофосфамид*, *хлорамбуцил*, *мелфалан* и др.; алкилсульфонаты: *бусульфан* и др.; производные нитрозомочевины: *кармустин*, *ломустин* и др.; другие соединения с вероятным алкилирующим действием: *дакарбазин*, *цисплатин* и др. Общим свойством алкилирующих агентов является способность образовывать необратимые ковалентные связи своих алкильных радикалов с различными элементами клетки, наибольшее значение имеет связь с гуанидиновыми основаниями ДНК. В результате образуются «сшивки» витков спирали и соседних нитей ДНК, разрывы це-

пей, возникает невозможность спиралей расходиться, осуществлять считывание кодов, редупликацию, появляются мутации в генах (потенциально могут вызвать образование опухоли в другой ткани в будущем). Их относят к полифункциональным агентам, действующим на опухолевые клетки в различные фазы их жизненного цикла (циклонеспецифические препараты).

Осложнения. Обладают высокой токсичностью, вызывают тошноту и рвоту (необходима защита противорвотными средствами), подавляют кроветворение (нейтропения, тромбоцитопения), вызывают изъязвление слизистых ЖКТ, мочевого пузыря и ряд других осложнений.

2. **Антиметаболиты** (структурные аналоги нормальных метаболитов) — аналоги фолиевой кислоты: *метотрексат*; аналоги пурина: *меркаптопурин*, *флударабин*; аналоги пиримидина: *фторурацил*, *капецитабин*, *цитарабин*. Механизм их действия отличается от такового алкилирующих агентов, но конечный результат одинаков. Видоизмененные молекулы пуринов, пиримидинов, фолиевой кислоты вступают в конкуренцию с нормальными метаболитами, замещают их в реакциях, но выполнить их функцию не могут. Процессы синтезов нуклеиновых оснований ДНК и РНК блокируются. В отличие от алкилирующих агентов, они действуют только на делящиеся раковые клетки, на «дремлющие» стволовые клетки опухоли они не влияют.

Осложнения, вызываемые антиметаболитами, в общем, такие же, как и вызываемые препаратами предыдущей группы: тошнота, рвота, изъязвление слизистых ЖКТ и подавление кроветворения. Лишь *меркаптопурин* (*пуринитол*) и *тиогуанин* переносятся относительно хорошо.

3. **Противоопухолевые антибиотики** продуцируются определенными видами стрептомицетов и актиномицетов и представляют собой химически неоднородный класс с разным механизмом цитотоксического действия. Их довольно много, и отличаются они высокой токсичностью; наиболее широко в онкологии применяют *дактиномицин*, *даунорубин*, *блеомицин*, *митомицин* и др. Одни из них встраиваются между нуклеотидами ДНК, препятствуя синтезам РНК и редупликации хромосомы, другие образуют агрессивные свободные радикалы свои и кислорода и повреждают мембраны клеток (в том числе и миокардиальных), макромолекулы и т. д. Большинство из них являются циклонеспецифическими, т. е. действуют на все фазы цикла раковых клеток, другие (*блеомицин*) — на делящиеся. Как и антиметаболиты, антибиотики проявляют некоторую тропность к определенным типам опухолей.

Побочные эффекты многочисленны: тошнота, рвота, сильная лихорадка с дегидратацией, гипотензия, аллергические реакции, изредка — анафилактический шок.

4. **Алкалоиды растительного происхождения** и другие природные вещества. Из барвинка розового: *винбластин*, *винкристин*, *винорелбин*; производные подофиллотоксина: *этопозид*; таксаны: *доцетаксел*, *паклитаксел*. Действуют эти препараты довольно своеобразно: они блокируют образование или функционирование микротрубочек, которые образуются в клетке перед делением и растягивают два дубликата нитей ДНК в дочерние клетки. Деление приостанавливается, нити ДНК деградируют, и клетка гибнет. Естественно, что действуют они лишь на клетки в активной фазе деления, также имеют относительную тканевую тропность.

Осложнений много, и они такие же, как и у других цитотоксических средств.

II. Гормональные и антигормональные препараты.

В эту небольшую группу входят мужские и женские половые гормоны, их ан-

тагонисты, а также глюкокортикоиды, которые играют скорее вспомогательную роль. Половые гормоны имеют узкую направленность действия на гормонозависимые опухоли: рак молочной железы, предстательной железы и эндометрия матки. В упрощенном виде картина выглядит так: гормоны своего пола вызывают прогрессирующий рост опухоли, ее метастазирование и утяжеление процесса в целом; гормоны противоположного пола, напротив, задерживают рост опухоли и способствуют ее регрессу. Так же действуют и антагонисты собственных гормонов. Препараты половых гормонов при назначении противоположному полу плохо переносятся и в настоящее время практически не применяются. Из гормональных и антигормональных препаратов, применяемых в онкологии, следует назвать гестагены: *медроксипрогестерон*, *мегестрол*; аналоги гонадотропин-рилизинг гормона: *бусерелин*, *гозерелин*, *трипторелин*; антиэстрогены: *тамоксифен*, *торемифен*; антиандрогены: *флутамид*, *бикалутамид*; ингибиторы ароматазы, блокирующие превращение андрогенов в эстрадиол в опухолевых клетках молочной железы: *анастрозол*, *летрозол* и др. Эти гормоны и их антагонисты лучше переносятся по сравнению с собственно антибластическими средствами, сочетаются с ними в курсах терапии.

Вторую группу гормонов, применяемых в основном для лечения злокачественных опухолеподобных заболеваний крови, составляют глюкокортикоиды (*преднизолон*, *метилпреднизолон*, *дексаметазон*). Сами они на опухолевый процесс влияют мало, но потенцируют действие цитостатиков, позволяя снизить их дозы, улучшают переносимость последних.

III. Другие антибластные средства. Перспективным направлением в химиотерапии злокачественных заболеваний является разработка противоопухолевых средств направленного действия, не затрагивающих здоровые клетки организма. К таким средствам относится ферментный препарат *аспарагиназа*, который применяют для лечения лейкозов. Расчет строится на том, что опухолевые клетки крови нуждаются в аспарагине, но, в отличие от здоровых клеток, не могут сами его синтезировать и должны получать извне. Разрушение аспарагиновой кислоты крови с помощью фермента лишает их этого источника, и синтез белков прекращается. Опухолевые клетки прекращают рост и становятся более уязвимыми для цитотоксических препаратов.

Разработаны и внедрены в практику ингибиторы встроенных в мембрану тирозиновых протеинкиназ, представляющих собой рецепторы эпидермального фактора роста и нерцепторных внутриклеточных протеинкиназ: *иматиниб*, *гефетиниб* и др. Их применяют, например, при раке молочной железы, прямой кишки, мелкоклеточном раке легкого и др.

Моноклональные антитела с направленным действием против рецепторных тирозинкиназ и других поверхностных молекул (маркеров) опухолевых клеток внедрены в практику лечения лейкозов: *ритуксимаб*, *бевацизумаб*, *трастузумаб*. Как правило, они применяются в комбинации с традиционными неселективными цитостатиками в сниженных дозах.

Одним из направлений онкологии являются небезуспешные попытки привлечь к лечению рака иммуномодуляторы в качестве вспомогательных средств: *интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный (ронколейкин)*, *аналог интерлейкина-2 — алдеслейкин (пролейкин)*; интерфероны — *интерферон альфа-2а (роферон-А)*, *интерферон альфа-2b (интрон А)* и др. Основанием является концепция «иммунного надзора», согласно которой главная функция иммунитета — не противодействие инфекции, а своевременное распознавание и уничтожение

мутировавших и злокачественно перерожденных клеток, благодаря чему они не дают начало опухолевому росту.

В онкологии есть и другие направления, но до их практической реализации еще далеко. Нет, пожалуй, ни одной области медицины, где бы не появлялось столько несбывшихся сенсаций и надежд. Нередко эта область становится предметом чрезмерной и преждевременной активности энтузиастов (часто вообще не медиков). Поэтому врачи должны с очень большой осторожностью относиться к пропаганде (нередко агрессивной) новых средств и методов лечения рака, если они не подтверждены решением профильных научных учреждений и не рекомендованы Минздравом.

В заключение полезно кратко остановиться на **месте и общей оценке результатов химиотерапии в онкологической практике.**

1. Во всех случаях, где это технически возможно, приоритетное место в онкологии принадлежит хирургии и новейшим методам радиационной терапии. Основная задача химиотерапии — уменьшить вероятность метастазирования опухоли, в доступных пределах подавить рост метастазов и добиться клинической ремиссии на максимально возможный срок, а также терапия онкологических заболеваний, не доступных для хирургического лечения.

2. Мировой опыт онкологии выявил определенную тропность антибластомных средств в отношении раковых клеток разных тканей. В качестве руководства для онкологов-химиотерапевтов составлены специальные таблицы предпочтения препаратов при том или ином типе опухоли и рациональные их комбинации. Рассмотрение таких схем представляет очень специальный интерес и выходит за рамки курса фармакологии.

3. Химиотерапия опухолей носит комплексный характер, для чего подбираются препараты выбора при данном варианте онкологии и дополнительные антибластомные средства с иным механизмом действия и (по возможности) с иными потенциальными осложнениями. В результате удается достигнуть за счет взаимного потенцирования эффекта не только максимальных результатов, но и предупредить (либо преодолеть) развитие устойчивости раковых клеток к антибластным средствам.

Эти клетки с высоким темпом размножения и большой общей массой (например, при остром лейкозе в крови и разных органах могут находиться порядка 10^{12} раковых клеток) могут, подобно бактериям, вырабатывать устойчивость к одному или нескольким антибластным препаратам. Это одна из труднейших проблем онкологии.

4. При ранних диагностике и начале лечения с использованием всех доступных методов при разных видах опухолей удается достигнуть и поддерживать ремиссию со значительным удлинением жизни больного в 30—80 % случаев, а примерно у $1/3$ добиться клинического излечения.

Средства, влияющие на систему свертывания крови

Свертывание крови (гемокоагуляция) при повреждении сосудистой стенки и образование тромба, останавливающего кровотечение, обеспечивается очень сложной многоступенчатой коагулянтной системой, в которой задействованы десятки факторов. Эта система функционирует по типу каскада с усилением на каждом этапе. Потенциальная мощность коагуляционной системы такова, что если бы не было ограничивающих механизмов (антикоагулянтная система), то, буду-

чи запущен по самому малому поводу, этот механизм в течение немногих секунд привел бы к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию всей крови. Поэтому жизненно важный процесс тромбообразования и остановки кровотечения удерживается в «разумных» границах по времени и протяженности столь же сложной антикоагулянтной системой, имеющей свои блокирующие антифакторы и механизм растворения фибриновой основы тромба, — процессом фибринолиза. Далеко не все детали и «действующие лица» этих процессов изучены, но то, что уже известно, позволяет регулировать свертываемость крови с помощью лекарственных средств как в сторону восстановления или усиления тромбообразования, так и (чаще) в сторону предупреждения тромбоза и активации механизма лизиса тромба. Эти воздействия могут быть профилактическими или лечебными и нередко носят неотложный и спасительный характер.

Средства, понижающие свертываемость крови

К таким средствам относят препараты, препятствующие гемокоагуляции на разных стадиях процесса и лизирующие свежесформированные тромбы. Необходимость в таких средствах возникает чаще всего у больных с сердечно-сосудистой патологией (атеросклероз, нарушения коронарного и мозгового кровообращения, кровоснабжения нижних конечностей и т. п.), при ожогах и обморожениях, при пластических операциях и после них (протезы сосудов, клапанов сердца и др.), в ближайшем послеоперационном периоде у больных с риском тромбоза, при воспалении стенок вен, тромбоэмболиях и при многих других патологических состояниях.

К лекарственным средствам, понижающим свертываемость крови, можно отнести следующие группы препаратов:

- 1) антиагрегантные средства, действующие на самом начальном этапе тромбообразования; применяются в основном с профилактической целью;
- 2) антикоагулянты прямого и непрямого действия, препятствующие образованию фибрина — нитчатой основы тромба;
- 3) фибринолитические средства прямого и непрямого действия, активирующие процесс лизиса тромбов.

АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты, разлитыми путями угнетающие индуцированную повреждением эндотелия агрегацию тромбоцитов или вызывающие растворение возникших агрегантов до стадии необратимого их склеивания (антиагреганты и дезагреганты).

Изучение начальной стадии (профазы) гемокоагуляции показало решающее значение для нее мельчайших клеток крови — тромбоцитов (Тц), которым свойственна достаточно сложная организация, включая наличие на мембране ряда специфических рецепторов, способность локально выделять ряд биологически активных веществ, взаимодействовать друг с другом и с поврежденной сосудистой стенкой.

Особым свойством Тц является очень высокое сродство к коллагену и другим субэндотелиальным элементам стенки сосудов, которые обнажаются при повреждении эндотелия или расхождении его клеток, к несмачиваемым и лишенным отрицательного заряда поверхностям. Это свойство обеспечивает Тц исключительную способность адгезии (прилипания) к коллагену поврежденного участка сосуда. При этом Тц распластываются и выпускают псевдоподии, которыми могут «сцепляться» друг с другом и с сосудистой стенкой. Одновременно растет проницаемость мембран Тц и из них усиленно выделяются АДФ, ионы Ca^{2+} , серотонин,

тромбоксан A_2 , а также некоторые факторы свертывания, сорбированные на поверхности Тц. Эти вещества воздействуют на рецепторы других Тц и вовлекают их в процесс образования агрегантов; этот процесс становится самоподдерживающимся и быстро ведет к образованию белого тромба. Белые тромбы характерны для артерий с относительно высоким АД, они препятствуют нормальному кровотоку и инициируют каскад гемокоагуляции с локальным выпадением нитей фибрина, оседанием в них эритроцитов и формированием вокруг осевого белого тромба уже красного тромба. Образованию конечного тромба очень способствуют замедление кровотока в сосуде и утрата эритроцитами «гибкости» при прохождении через разветвления мельчайших сосудов (сосудов микроциркуляции).

В сосудах с физиологически замедленным кровотоком, прежде всего в венах, роль Тц менее значительна, здесь быстро вовлекается коагуляционный каскад, обильно выпадают нити фибрина, в них запутываются эритроциты с небольшой примесью Тц и сразу формируется красный тромб. Красные тромбы имеют обычно более удлинённый вид (типа хвоста); такой «хвост» может отрываться, с током венозной крови переноситься в легочные артерии и вызывать опасную для жизни эмболию. Особенно опасны в этом отношении красные тромбы, образующиеся в варикозно расширенных глубоких венах нижних конечностей.

В начале формирования белого тромба процесс является обратимым, что создает предпосылки для его ингибирования и профилактики закупорки сосуда с помощью лекарственных веществ. Действие последних нацелено либо на рецепторы, через которые в агрегацию вовлекаются все новые Тц, либо на синтез химических факторов, индуцирующих агрегацию (более перспективный путь), и превращение пристеночного тромба на участке поврежденного эндотелия (этот участок, как правило, невелик) в закупоривающий сосуд. Эффективны антиагреганты и дезагреганты в плане профилактики тромбоза, так как на определенной стадии и быстро обратимая агрегация переходит в необратимую с прочными связями Тц друг с другом и вовлечением в процесс их сократимого белка тромбостенина и констрикцией клеток. Как правило, вмешательство на поздней стадии формирования тромба с помощью этих веществ малорезультативно, время оказывается упущенным. Тем не менее они полезны для предупреждения разрастания тромба, захватывающего здоровые разветвления сосудов. Известные и предполагаемые мишени для лекарственных веществ представлены на рис. 23. Они дают основания для применения отдельных препаратов (их арсенал невелик) и для комплексного фармакологического воздействия.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин). Антиагрегантный эффект препарата обусловлен ингибированием фермента Тц циклооксигеназы, который начинает «каскад арахидоновой кислоты» (см. рис. 22). На разных этапах каскада образуются простагландины, тромбоксаны, простациклины. Эти продукты синтеза имеют разнонаправленное действие на функции гладкомышечных клеток сосудов и полых органов, на Тц и многие другие клетки, участвующие в свертывании, микроциркуляции крови, воспалительных и аллергических реакциях. В процессе тромбообразования наиболее «зловредным» является тромбоксан A_2 , для которого в мембранах Тц есть специальные рецепторы. Тромбоксан образуется в активированных коллагеном Тц и воздействует на другие Тц, вовлекая их в агрегацию. Ацетилсалициловая кислота останавливает синтез тромбоксана, но, к сожалению, одновременно прекращается образование его антагонистов — простациклина и простагландинов E_2 и др. Тромбоксан A_2 проявляет два вида действия:

- 1) резко стимулирует агрегацию тромбоцитов;

2) спазмирует мелкие сосуды, замедляя в них кровоток, что является дополнительным условием тромбообразования.

Ацетилсалициловая кислота необратимо блокирует циклооксигеназу-1 и оказывает на агрегацию тромбоцитов устойчивый эффект — не менее 3–4 сут после приема; восстановление агрегации, видимо, связано с поступлением из костного мозга новых порций Тц (длительность жизни этих клеток 6–10 дней). Препарат проявляет антиагрегантное действие в малых дозах, и их увеличение не только не нужно, но и нецелесообразно, так как в более высоких дозах он начинает тормозить синтез полезного простагличина в эндотелии, который противодействует агрегации Тц. Влияние препарата на циклооксигеназу эндотелия продолжается не более суток, а сам фермент устойчивее к блокаде аспирином. Поэтому оптимальными считают дозы ацетилсалициловой кислоты как антиагрегантного средства в пределах от 0,1–0,25 г 1 раз в день (при нарушениях мозгового кровообращения) до 0,3–0,325 г также 1 раз в день (нестабильная стенокардия, профилактика повторных инфарктов).

Показания к применению: профилактика тромбозов коронарных сосудов при нестабильной стенокардии, реабилитационный период после инфаркта миокарда; предупреждение тромбозов при атеросклеротическом поражении мозговых сосудов, сосудов нижних конечностей; состояние после гемотрансфузии; экстракорпоральное кровообращение, гемодиализ; состояние после пластики сосудов, клапанов сердца, другие сложные пластические операции.

Принимать препарат приходится длительно, часто годами, и проблемой становится язвенное влияние на слизистую желудка и несколько слабее — кишечника, возможны геморрагические осложнения (кровотечения), аллергические реакции.

Противопоказания. Некоторые фирмы выпускают лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты, рассчитанные на всасывание в кишечнике, тем не менее наличие язвенной болезни даже в анамнезе служит противопоказанием к его назначению. Противопоказан он и при беременности, а также при повышенной к нему чувствительности (отмечается при астме и других аллергиях).

Тиклопидин (тиклид) и клопидогрел (плавикс) обладают способностью тормозить фазы адгезии и обратной агрегации Тц, индуцированные АДФ. Необратимо блокируют АДФ рецепторы на мембране Тц, понижают содержание ионов кальция в цитоплазме, предупреждают активацию гликопротеиновых (IIb/IIIa) рецепторов (GP_{IIb/IIIa}) мембраны Тц, с которыми связывается фибриноген, в результате не происходит образования фибриногеновых мостиков между Тц (см. рис. 23), не формируется тромбоцитарный тромб. На синтез простагличидинов (и тромбксана A₂) влияния не оказывают.

Показания к применению: профилактика тромбоза артериальных сосудов при ишемической болезни сердца, нарушениях мозгового кровообращения, облитерирующих заболеваниях нижних конечностей, диабетической ангиопатии, а также при аортокоронарном шунтировании и стентировании коронарных артерий. Особенно полезны эти препараты больным, которым противопоказана ацетилсалициловая кислота.

Назначают препараты внутрь в таблетках, поддерживающая доза тиклопидина 250 мг 1–2 раза в сутки; клопидогрела — 75 мг 1 раз в сутки. Оба препарата являются пролекарствами, активные метаболиты образуются в печени (клопидогрел — один из активных метаболитов тиклопидина). Антиагрегантное действие развивается медленно и достигает максимума через 4–5 дней.

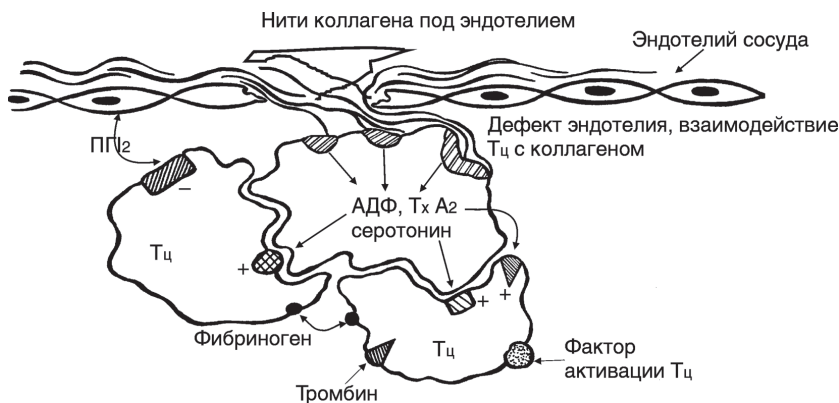


Рис. 23. Образование тромбоцитарного тромба:

Тц через особые рецепторы взаимодействуют с коллагеном, обнажающимся в результате дефекта эндотелия сосуда и прилипают к нему (адгезия). Они образуют псевдоподии, которыми склеиваются друг с другом (агрегируют). Коллаген вызывает освобождение тромбоксана A_2 , (Тх A_2) серотонина, АДФ. На мембранах Тц имеются множественные рецепторы для коллагена, серотонина, АДФ, тромбоксана A_2 , тромбина, фибриногена, фактора активации Тц, через которые резко стимулируется агрегация тромбоцитов и образование белого тромба. Вначале обратимая агрегация, после сокращения (ретракции) клеток становится необратимой

Противопоказания. Препараты не следует назначать беременным и кормящим матерям, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при других состояниях с угрозой кровотечения, при геморрагических (!) инсультах, недостаточности печени и при повышенной к ним чувствительности.

Побочные эффекты: тошнота, боли в эпигастральной области, диарея, агранулоцитоз и тромбоцитопения, кожные сыпи. Наиболее типичными являются геморрагические осложнения — кровотечения (у 5 % больных). Клопидогрел переносится лучше, чем тиклопидин, побочные эффекты вызывает реже, в последнее время вытесняет тиклопидин из клинической практики. Может использоваться в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Более высокой антиагрегантной активностью и быстрым началом действия обладают новые фторированные производные аналогов тиклопидина: *prasugrel (эффиент)* и *ticagrelor (брилнта)*.

Дипиридамо (*курантил*) и *пентоксифиллин* (*трентал*) обладают антиагрегантным и умеренным сосудорасширяющим действием. Оба эффекта дипиридамола опосредуются ингибированием ферментов аденозиндезаминазы (АДА) и фосфодиэстеразы (ФДЭ). Торможение АДА предупреждает разрушение важного антиагрегантного и сосудорасширяющего фактора аденозина, а ФДЭ приводит к накоплению цАМФ и снижению концентрации ионов кальция в клетках. Действие пентоксифиллина связано с ингибированием ФДЭ в клетках, улучшением эластичности мембран эритроцитов и проходимости ими сосудов микроциркуляции.

По антиагрегантному действию препараты уступают ацетилсалициловой кислоте, тиклопидину, клопидогрелу. Применяются при хронических нарушениях мозгового кровообращения (профилактика инсультов), после операций на периферических сосудах, протезирования клапанов сердца, при гемодиализе. Могут вызывать головную боль, понижение АД, феномен «обкрадывания» (перераспределение кровотока в ишемизированную зону), что опасно при ишемической болезни сердца, ишемических нарушениях мозгового кровообращения.

Абциксимаб (реоПро) и эптифибатид (интегрилин) относятся к новой группе антиагрегантов — блокаторам гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов ($GP_{IIb/IIIa}$) мембраны Тц. Абциксимаб получен иммунологическим методом и содержит антитела к IIb/IIIa-рецепторам; эптифибатид — синтетический циклический пептид, конкурентный блокатор этих рецепторов. Препараты селективно блокируют IIb/IIIa-рецепторы Тц, препятствуют их связыванию с фибриногеном, тормозят формирование мостиков между смежными Тц и таким образом подавляют конечный этап агрегации. Действуют значительно эффективнее, чем другие антиагреганты.

Показания к применению: предупреждение тромбозов при чрескожных коронарных вмешательствах, ангиопластических операциях (аортокоронарное шунтирование и др.); острый инфаркт миокарда (в комбинации с гепарином), постинфарктный период, нестабильная стенокардия (в комплексной терапии). Вводят препараты внутривенно сначала струйно, затем капельно в течение 12 ч и более (эптифибатид — до 72 ч). Антиагрегантный эффект развивается быстро; действие препаратов непродолжительное, агрегация Тц восстанавливается через 18–24 ч после прекращения инфузии абциксимаба и через 6–12 ч — эптифибатид.

Побочные эффекты: кровотечения, тромбоцитопения, понижение АД, аллергические реакции.

Очень большое значение придают борьбе с тромбозами на их начальных стадиях, и антиагрегантам разного характера здесь принадлежит ведущая роль. Кроме этих препаратов, показаны средства, улучшающие реологические свойства (текучесть) крови. Таким свойством обладает пентоксифиллин. В больничных условиях с той же целью могут применяться плазмозаменители группы декстранов (реополиглюкин, полиглюкин и др.).

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Препараты, способные непосредственно тормозить ферментативные реакции в каскаде гемокоагуляции или действовать опосредованно за счет ингибирования синтеза факторов свертывания в печени.

Гемокоагуляционный каскад крови представляет собой очень упорядоченную последовательную цепь ферментативных (протеолитических) реакций, в которой участвуют многочисленные факторы свертывания с обязательным привлечением на ряде этапов ионов Ca^{2+} (рис. 24). Пусковым фактором являются тромбопластины, освобождаемые при повреждении тканей, Тц, эритроцитов. Суть каждого этапа гемокоагуляции состоит в переводе неактивных факторов в активные, после чего они осуществляют следующий этап процесса. Конечным итогом является образование активного тромбина с его воздействием на фибриноген, который превращается в нерастворимые нити фибрина. Последние выпадают в месте повреждения сосуда, в них «запутываются» форменные элементы крови, и образуется тромб.

В зависимости от механизма и условий действия различают:

— прямые антикоагулянты — их эффект наступает очень быстро в результате прямой инактивации того или иного фактора, они активны как в организме, так и в пробирке (гепарин, гирудин, натрия цитрат);

— непрямые антикоагулянты — действуют только в организме, медленно, но более длительно путем торможения в печени синтеза факторов свертывания крови, не влияют на свертывание крови в пробирке (варфарин, аценокумарол, фениндион).

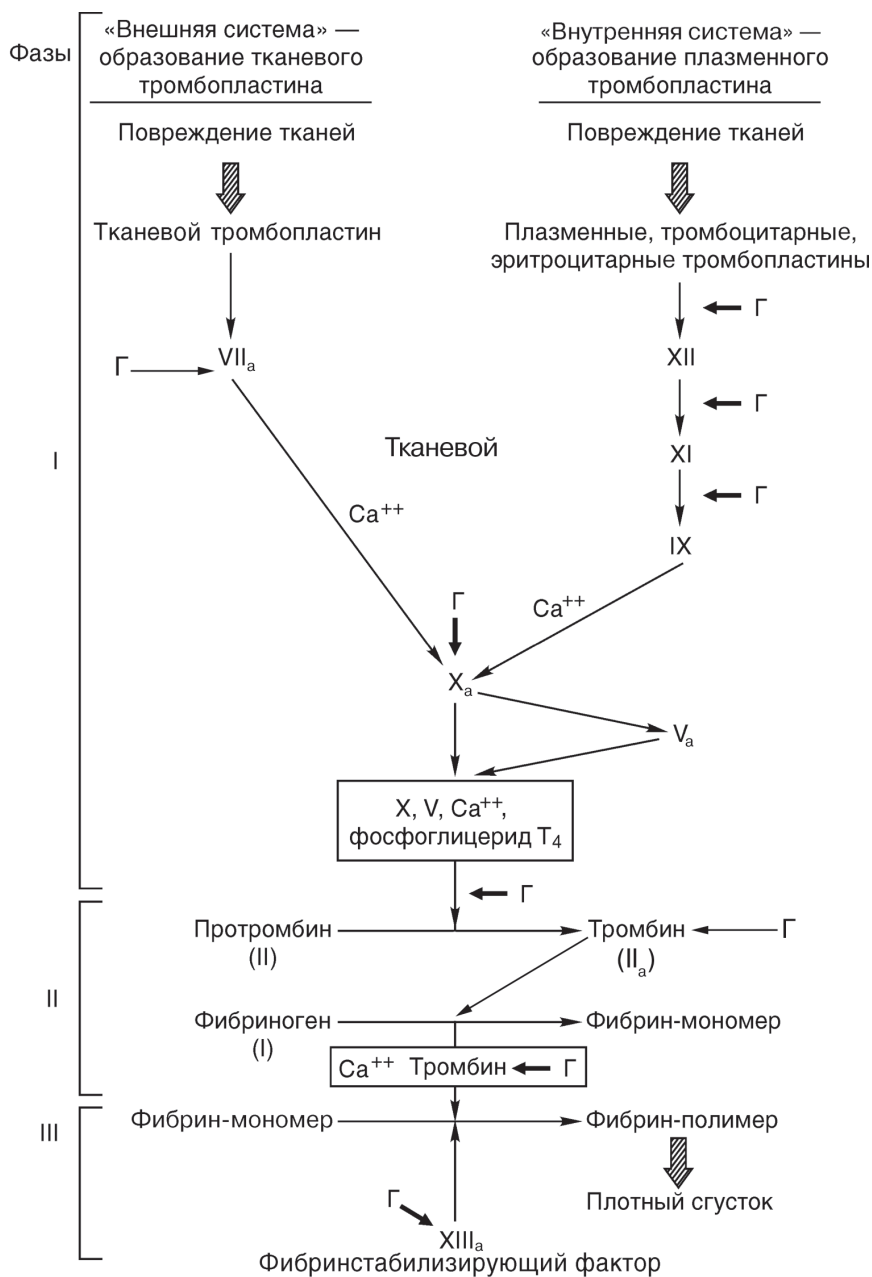


Рис. 24. Упрощенная схема коагуляционного каскада:

последовательная, количественно нарастающая активация факторов свертывания. Множественность точек приложения блокирующего действия комплекса гепарин—антитромбин III (Г — гепарин)

Антикоагулянты прямого действия.

Гепарин. Нормальный физиологический антикоагулянт, постоянно присутствующий в сосудах и держащий «в узде» систему свертывания, предупреждая ее включение по случайным или малозначимым поводам, удерживает в рациональных границах времени и масштаба процесс гемокоагуляции. Природный гепарин не является однородным веществом, это — смесь сернокислых эфиров мукополисахаридов разной молекулярной массы (от 2000 до 30 000 Да).

Гепарин вырабатывается преимущественно тучными клетками рыхлой соединительной ткани и базофильными лейкоцитами и может депонироваться в разных органах. В обычном коммерческом гепарине лишь $\frac{1}{3}$ молекул обладает антикоагулянтными свойствами, остальные, по существу, — балласт, с которым связаны возможные аллергические реакции. Гепарин выпускают в виде натриевой соли, он подвергается биологической стандартизации, поскольку состав смеси молекул при его получении оказывается весьма различным. Согласно международному стандарту, в 1 мг препарата должно быть 130 ЕД.

В настоящее время предпочтение отдают низкомолекулярным фракциям гепарина (молекулярная масса 2000—6000 Да), которые обладают высокой биодоступностью, более выраженным, стабильным и длительным антикоагулянтным эффектом, дают меньше осложнений, в первую очередь аллергического характера, — *эноксапарин натрия (клексан, анфибра), надропарин кальция (фраксипарин), далтепарин натрия (фрагмин)* и др. Получают их методом деполимеризации природного гепарина. Выпускают в специальных шприцах-дозаторах разового использования по 0,2—1 мл с содержанием антикоагулянта 10 тыс. МЕ в 1 мл.

Полисахаридные цепочки гепарина несут на себе множество отрицательных зарядов серной кислоты — это самая сильная органическая кислота из всех известных.

Считают, что в сосудах гепарин покрывает мономолекулярным слоем обращенную в просвет поверхность эндотелия, сообщая ей дополнительный и сильный электроотрицательный заряд, препятствующий адгезии Тц и образованию микротромбов, и что это — еще одна защита от неконтролируемого свертывания крови. Механизм действия гепарина сложен, сам он собственно антикоагулянтным действием не обладает. Функция его состоит в связывании фрагмента молекулы (12—16 сульфатированных моносахаридов в составе цепочки) с белком крови — антитромбином III. Этот специфический белок переходит из неактивной формы в активную и в составе комплекса с гепарином блокирует протеолитическую способность факторов свертывания на разных этапах коагуляционного каскада (см. рис. 24).

Результатами этого являются:

- инаktivация Ха, IXa, XIa, XIIa и VIIa активированных факторов свертывания;
- блокирование протеолитической активности тромбина (фактор IIa) и фактора XIII, обеспечивающих превращение фибриногена в фибрин и стабилизацию фибрина.

Однако наиболее сильно инаktivируются комплексом антитромбин III — гепарин факторы Ха (низкомолекулярные фракции гепарина) и IIa (высокомолекулярные фракции).

Наиболее надежно гепарин подавляет свертывание крови в венах. Он предупреждает как локальное образование тромбов, так и диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Гепарин является наиболее надежным и действующим очень быстро антикоагулянтом. После однократного введения в вену эффект развивается почти сразу и продолжается 8—12 ч.

Эноксапарин и фраксипарин вводят подкожно, причем оптимальной областью инъекции считают подкожную клетчатку передней стенки живота (кожную складку оттягивают двумя пальцами и держат до конца введения, иглу направляют перпендикулярно), при этом эффект продолжается до 18 ч, а пик действия (максимальная концентрация в крови) достигается через 3 ч после инъекции. Эти препараты достаточно вводить 1–2 раза в сутки.

Гепарин натрия применяют в острых случаях внутривенно по 15–20 тыс. ЕД (острый инфаркт миокарда), а в критических ситуациях (тромбоэмболия легочной артерии) — 40–60 тыс. ЕД; затем переходят на подкожное введение по 5–10 тыс. ЕД каждые 4 ч. Первые порции гепарина могут вливаться и капельно. Считают, что минимальная доза гепарина, проявляющая антикоагулянтный эффект, составляет 35 ЕД/кг. За один-два дня до отмены гепарина суточную дозу постепенно снижают на 2500–5000 ЕД при каждой инъекции, без увеличения интервалов между введениями. Это предупреждает возможную реакцию отдачи в виде гиперкоагуляции при внезапной отмене препарата.

Показаниями для применения гепарина являются:

- 1) тромбоз коронарных сосудов, осложненный инфарктом миокарда;
- 2) тромбозы; профилактика тромбоэмболий у больных с эмболиями в анамнезе при операциях и в ближайшем послеоперационном периоде;
- 3) большие ортопедические операции; операции на сердце и сосудах — профилактически за 1–2 ч до операции, затем каждые 8–12 ч в течение периода иммобилизации, как правило, не менее 7 дней;
- 4) операции гемодиализа и при экстракорпоральном кровообращении;
- 5) тромбозы поверхностных вен ног — гепарин в форме мази, наносимой дважды в сутки под хорошо перфорированное покрытие из полиэтилена и нетугое бинтование.

При применении гепаринов с профилактической целью особое значение придается его воздействию на фактор Ха, инаktivация которого имеет ключевое значение, так как дальше начинается ускоряющийся процесс гемокоагуляции на каждом из последующих этапов. Этот фермент, к счастью, проявляет особую чувствительность к комплексу гепарин — антитромбин III и блокируется относительно малыми дозами антикоагулянта. Как отмечалось, особенно активны в отношении его низкомолекулярные фракции препарата. Средством выбора для профилактической терапии является эноксапарин 100 МЕ/кг (1 мг/кг) 1–2 раза в сутки или надропарин кальция 86 МЕ/кг 2 раза в сутки.

Оптимальным и обязательным критерием достаточности (и отсутствия избыточности) антикоагулянтного действия гепарина, эноксапарина и фраксипарина является активированное (частичное или парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ), которое рекомендуется поддерживать на уровне, превосходящем норму в 1,5–2,5 раза, в зависимости от состояния больного и цели применения.

Осложнения при использовании гепарина. Основное и наиболее тревожное — кровотечения, обусловленные недостаточно обоснованным дозированием, плохим гемостазом в ходе операции и другими трудно прогнозируемыми причинами. В качестве антидота гепарина используют полипептид с положительным зарядом, который связывает в крови заряженные отрицательно молекулы гепарина, — *протамин сульфат*. Он выпускается специально для этой цели в ампулах и должен быть под рукой при лечении гепарином, эноксапарином, фраксипарином. Применяют его из расчета 1 мг протамина на 1 мг введенного ранее гепарина (порядка 130 ЕД). Действие антидота проявляется сразу и продолжается пример-

но 2 ч. Обычно начальные дозы составляют 50 мг, при продолжающемся кровотечении введение повторяют в той же дозе, но не превышая максимальную дозу в 150 мг в течение 1 ч. Суточные дозы определены в 5–8 мг/кг не менее чем в 2 приема с интервалом (интервалами) в 6 ч. Контроль за АЧТВ обязателен.

Кровотечения как осложнение гепаринотерапии чаще наблюдаются у женщин и больных с почечной недостаточностью. Эноксапарин и фраксипарин реже вызывают это осложнение. Из других побочных эффектов следует иметь в виду переходящую тромбоцитопению (у 25 % больных) и ее тяжелую форму (у 5 %). К гепарину, реже — к его низкомолекулярным фракциям, может наблюдаться повышенная чувствительность. Поэтому препараты должны осторожно назначаться больным с аллергической настроенностью. У лиц с генетически обусловленным дефицитом антитромбина III препараты не оказывают антикоагулянтного эффекта.

Противопоказания. Гепарин противопоказан больным с кровотечениями, геморрагическими диатезами, гемофилией, тромбоцитопенией, тяжелой гипертензией, геморрагическими инсультами, инфекционным эндокардитом, активным туберкулезом, язвенной болезнью. Беременным его назначают только по жизненным показаниям. Низкомолекулярные фракции противопоказаны беременным, особенно в I триместре.

Гирудин, бивалирудин (ангиокс). Протеолитический фермент слюнных желез пиявок гирудин обладает уникальной способностью специфически ингибировать только активированный тромбин (фактор IIa), в том числе в тромбах. Его действие не зависит от наличия антитромбина III. Медицинские пиявки применяются с глубокой древности для лечения поверхностных тромбофлебитов вен нижней конечности. Получение гирудина из естественных источников в ощутимых количествах нереально; сейчас синтетическим путем получают полипептидный аналог гирудина — **бивалирудин (ангиокс)**. Он вошел в медицинскую практику как альтернатива гепарину при операциях на сердце и сосудах, а также в случаях тромбоцитопении, вызванной гепарином. Вводят препарат внутривенно. По-прежнему в медицине пользуются пиявками (гирудотерапия). Интерес к гирудотерапии возрос в связи с открывшейся возможностью использования противовоспалительных, рассасывающих свойств биологически активных ферментов пиявок помимо гирудина.

Дабигатран этексилат (прадакса) — антикоагулянт прямого действия, предназначенный для перорального применения. Непосредственно ингибирует тромбин (фактор IIa) и препятствует превращению фибриногена в фибрин. Является пролекарством, в плазме крови быстро гидролизует и превращается в активное вещество дабигатран. Применяется для профилактики тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболии легочной артерии, инсульта и др.) при фибрилляции предсердий и после операций на тазобедренном суставе в качестве альтернативы антикоагулянту непрямого действия варфарину. Назначается внутрь в капсулах по 150 мг 2 раза в сутки. Удлиняет время свертывания крови (АЧТВ), регулярного контроля показателей свертываемости крови не требует.

Побочные эффекты: кровотечение, тошнота, рвота, диарея, повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в плазме крови.

Ривароксабан (ксарелто) — антикоагулянт прямого действия для перорального применения. Селективно ингибирует фактор свертывания крови Xa и тормозит переход протромбина в тромбин. Применяется для профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий и после ортопедических операций; лечения венозного тромбоза и тромбоэмболий. По эффективности и безопасности применения превосходит низкомолекулярные гепарины.

Назначают для профилактики тромбоэмболических осложнений внутрь в таблетках по 20 мг 1 раз в сутки, для лечения тромбоза и тромбоэмболий — по 15 мг 2 раза в сутки. Не требует контроля показателей свертываемости крови.

Побочные эффекты: может вызывать кровотечение, тошноту, реже головную боль, желтуху.

Натрия цитрат используется практически только для консервирования крови. Цитратный анион связывает в труднодиссоциирующую соль ионы кальция, выводя из реакций этот необходимый участник гемокоагуляции. В консервированной крови цитрат находится в некотором (гарантирующем) избытке, поэтому при массивных гемотрансфузиях он начинает ощутимо связывать также ионы кальция собственной крови больного. В результате нарушаются не только свертываемость крови, но и другие кальцийзависимые процессы, в том числе снижаются сократимость миокарда, сосудистый тонус. Для предупреждения и лечения этих осложнений гемотрансфузии целесообразно компенсировать сдвиги внутривенным введением небольших количеств раствора кальция хлорида.

Антикоагулянты непрямого действия. К ним относят синтетические вещества — производные кумарина — *варфарин*, *аценокумарол* (*синкумар*) — и индандиона — *фениндион* (*фенилин*). Их называют также антагонистами витамина К. Механизм противосвертывающего действия состоит в ингибировании фермента печени эпоксид-редуктазы, необходимого для образования активной формы витамина К — гидрохинона. Витамин К-гидрохинон активирует в печени карбоксилазу — фермент, осуществляющий карбоксилирование (включение CO_2) нескольких остатков глутаминовой кислоты белков синтезируемых факторов свертывания II, VII, IX, X. При этом сам витамин К переходит в неактивную форму — эпоксида. Антикоагулянты этой группы выступают в качестве конкурентных антагонистов витамина К, они исключают его участие в циклической реакции (блокируют его реактивацию в этом процессе). Функция фермента карбоксилазы становится невозможной. В результате образуются неполноценные факторы, не способные участвовать в коагуляционном каскаде. В первую очередь проявляется торможение синтеза факторов VII и IX, в последующем — II и X, т. е. раньше и сильнее страдает образование активного тромбопластина, запускающего каскад, затем уже ключевого фактора X и протромбина.

В соответствии с механизмом действия не прямые антикоагулянты эффективны только в организме. Препараты действуют не сразу, поскольку в крови факторы свертывания уже есть, причем элиминируются они довольно медленно (например, $T_{1/2}$ фактора VII составляет 6 ч, а протромбина — 60 ч). Латентный период у разных препаратов составляет 24–72 ч, зато эффект сохраняется в течение нескольких суток. Непрямые антикоагулянты хорошо и почти полностью всасываются в ЖКТ, в плазме крови значительная доля их связывается альбуминами. В печени они подвергаются биотрансформации (меньше всего — аценокумарол) и выделяются с мочой. Они хорошо проникают через плацентарный барьер и могут вызвать кровоизлияние у плода, в связи с чем *противопоказаны* при беременности и кормлении. Вследствие длительного действия и относительно медленной элиминации при лечении данными средствами (чаще применяется варфарин) легко развивается функциональная и материальная кумуляция, что требует осторожного дозирования как в начале лечения, так и при поддержании эффекта, а также контроля за свертыванием крови.

Критерием степени антикоагуляционного эффекта служит протромбиновое время (время свертывания плазмы крови в секундах), определяемое по Квику.

Время кровотечения — критерий для гепарина — под влиянием не прямых антикоагулянтов не изменяется. Задача состоит в том, чтобы осторожно увеличить продолжительность протромбинового времени в 2–3 раза (до 25–30 % нормы) и удерживать его на этом уровне в течение всего курса терапии (иногда — годами). Это достигается индивидуальным дозированием под контролем АЧТВ. Последнее определяют ежедневно в первые дни терапии, затем 1–2 раза в неделю. После достижения нужного плато и надежного удержания на нем — 1 раз в месяц или в несколько месяцев, по усмотрению лечащего врача. Для более определенного количественного обозначения эффекта по предложению ВОЗ рекомендовано стандартизировать метод и оценивать состояние свертывания крови с использованием международного индекса чувствительности (МИЧ) тромбопластина, а протромбиновый тест выражать в показателе международного нормализованного отношения (МНО). Такое исследование, а также подбор и корректировку доз варфарина проводит специалист-гематолог.

В неотложных ситуациях (тромбоэмболии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др.) антикоагулянты непрямого действия по быстроте, надежности и управляемости эффектом сильно уступают гепарину. Их место в антикоагуляционной терапии — предупреждение тромбообразования при хронической патологии.

Основными показаниями к назначению являются:

- лечение тромбофлебитов, предупреждение тромбоэмболий;
- профилактика тромбоза коронарных и мозговых артерий, в том числе у лиц, перенесших инфаркт или инсульт;
- профилактика тромбозов после пластики сосудов, сердечных клапанов, после других сложных операций на сердце и сосудах в порядке замены антикоагулянтов прямого действия, применяемых в остром периоде, и перехода на длительное лечение;
- профилактика тромбозов и тромбоэмболий при ревматических пороках сердца.

Противопоказания к применению не прямых антикоагулянтов те же, что и для гепарина. Их нельзя назначать параллельно с гепарином и с осторожностью назначать (под гематологическим контролем) совместно с антиагрегантами. Недостаточность жирорастворимого витамина К (в пище, при заболеваниях печени) также служит противопоказанием, как и выраженная недостаточность функций печени и почек. Следует иметь в виду, что антикоагулянты непрямого действия вступают в сложное фармакокинетическое взаимодействие со многими лекарственными средствами. Это требует осторожности и корректировки доз при совместном их применении (подробности обычно приводятся в инструкциях).

Побочные эффекты: кровотечение, диарея, нарушение функции печени, аллергические реакции, редко некроз кожи. При проведении лечения, кроме периодического определения протромбинового времени, необходимо следить за возможным появлением эритроцитов в моче, кровоточивостью десен (при чистке зубов), кровотечениями из носа, кровоизлияниями в подкожную клетчатку при легких ушибах, сдавлениях; за другими проявлениями геморрагического диатеза. Для остановки кровотечений следует вводить водорастворимый аналог витамина K_1 — менадиона натрия бисульфит (викасол, витамин K_3), комплекс витамин К-зависимых факторов свертывания (протромплекс 600), содержащий II, VII, IX и X факторы.

Серьезным аргументом в пользу назначения антикоагулянтов непрямого действия является высокий уровень протромбина и фибриногена в крови.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Вещества естественной природы, прямо участвующие в лизисе свежееобразованного тромба или активирующие плазминоген крови.

Фибринолитическая система предназначена для предохранения (вместе с другими антифакторами) от внутрисосудистого свертывания крови, ограничения процесса тромбоза и восстановления проходимости сосуда, после того как кровотечение прекратилось. Основной участник процесса — *плазмин*, или *фибринолизин* (термины равнозначны), — постоянно присутствует в крови в неактивной форме, но под влиянием активаторов переходит в активный протеолитический фермент, для чего от плазминогена нужно отщепить фрагмент и открыть его активный центр. Такое же действие могут оказывать и другие протеолитические ферменты — трипсин, химотрипсин, урокиназа, фермент стрептококков стрептокиназа (рис. 25).

Протеолитическое действие фибринолизина проявляется в лизисе свежееобразованных нитей фибрина в формирующемся тромбе до растворимых фрагментов. Продукты деградации фибрина тормозят полимеризацию его мономеров и образование тромбопластина. Фибринолизин оказывает рассасывающее действие только на свежие тромбы до ретракции (сжатия) фибрина.

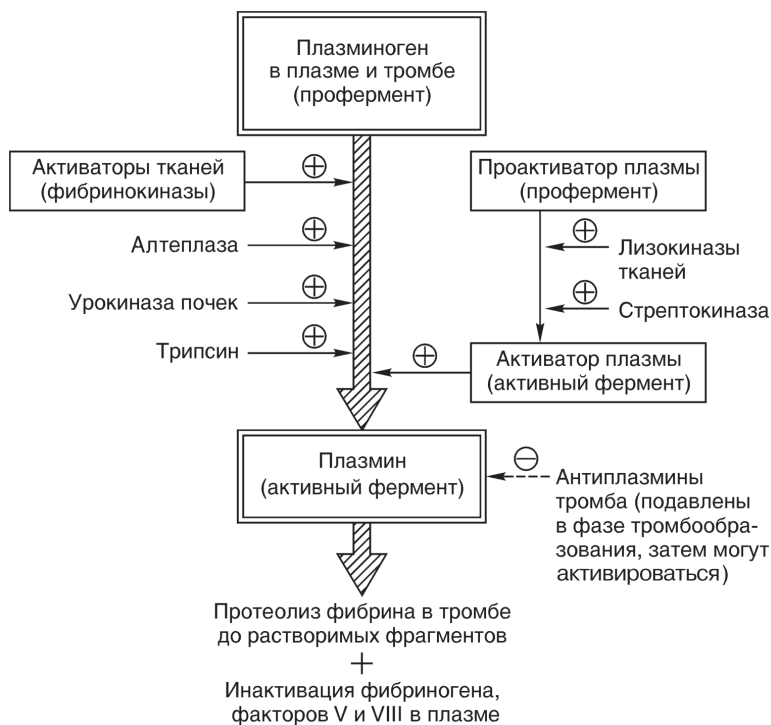


Рис. 25. Схема активации системы пламина (фибринолизина) с растворением фибрина и реканализацией сосуда

Фибринолизин (плазмин). В виде профермента получают из плацентарной крови и переводят в активную форму с помощью трипсина. Применение его в качестве средства профилактики и лечения тромбозов сейчас почти везде остановлено в связи со слишком широким (не только в месте тромбоза) системным действием и большим числом побочных реакций. Местное же использование в рассасывающих глазных пленках и для очищения раневой поверхности от нежизнеспособных некротических тканей, являющихся питательной средой для микроорганизмов, продолжается.

Активаторы плазминогена. Именно они в настоящее время рассматриваются в качестве основных средств проведения фибринолитической терапии. Для этой цели предложены и используются *алтеплаза (актилизе), тенектеплаза (метализе), урокиназа, проурокиназа (пуролаза), стрептокиназа.*

Наибольшие надежды связывают с естественным тканевым активатором плазминогена (*t-PA*), который освобождается в основном эндотелием сосудов в месте образования тромба. Он переводит профермент в активный плазмин в самом формирующем тромбе, т. е. в том месте, где это и необходимо. Этот фактор получают методом генной инженерии и выпускают в виде препаратов алтеплазы и тенектеплазы. Предполагалось, что препарат не будет приводить к системной активации профермента и риск осложнений сведется к минимуму. Нельзя сказать, что эти надежды полностью оправдались, хотя частота геморрагических осложнений и аллергических реакций по сравнению с другими активаторами, тем более фибринолизин, все же меньше. Тенектеплаза обладает большей избирательностью действия на фибрин тромба, устойчива к ингибиторам активатора плазминогена, действует более продолжительно.

Урокиназа образуется в почках, по-видимому, для предупреждения тромбообразования в сосудах почечных клубочков при сгущении крови после фильтрации ее жидкой части. В очень небольших количествах она выделяется с мочой (получают из культуры клеток почек человека). В крови оказывает прямое активирующее действие на плазминоген, не обладает фибриноспецифичностью. Проурокиназа (предшественник урокиназы) — рекомбинантный препарат, обладает большей избирательностью по отношению к фибрину тромба. Таким же действием обладает фермент стрептокиназа, полученный из культуры бета-гемолитического стрептококка. Препарат стрептокиназы в 5–10 раз дешевле других активаторов плазминогена. Вводятся все активаторы плазминогена внутривенно капельно, но оптимальным считают инъекцию через катетер в область локализации тромба, если это технически доступно. Дозируются урокиназа, проурокиназа и стрептокиназа в ЕД, алтеплаза и тенектеплаза — в мг. Определение конкретных показаний, дозировки и само применение осуществляют специалисты-кардиологи или опытные реаниматологи.

Показаниями к применению активаторов плазминогена являются:

- инфаркт миокарда в острой фазе (в составе комплексной терапии);
- острая и рецидивирующая эмболия легочной артерии и ее ветвей;
- осуществление реканализации артериовенозных шунтов, других пересаженных сосудов, протезов;
- тромбоз и эмболия периферических артерий, тромбоз глубоких вен (таза, конечностей);
- в офтальмологии (местное применение) — тромбоз центральных вен сетчатки, завершившееся кровоизлияние в переднюю камеру глаза, стекловидное тело.

Тромболитическая терапия эффективна лишь в фазу формирования тромба до завершения полимеризации фибрина и ретракции сгустка. Применительно к инфаркту миокарда включает период от 30 мин до 6 ч после появления симптомов; менее надежно, но возможно положительное действие и в интервале между 6 и 12 ч. Примерно такие же сроки эффективности тромболитической терапии и по другим показаниям. Результаты в целом оценивают достаточно высоко, причем для нее не усматривают возрастных границ. Вместе с тем это неотложная терапия, которая должна выполняться врачом высокой и специальной квалификации.

После ее окончания показано применение гепарина с последующим переходом на непрямые антикоагулянты.

Осложнения *тромболитической терапии* могут быть серьезными. Прежде всего это кровотечения, нередко скрытые, наиболее опасные — внутричерепные (порядка 0,5 % случаев). При использовании стрептокиназы — частые аллергические реакции (гиперемия, сыпь, лихорадка, диарея, боли в животе, позывы к рвоте, бронхоспазм, редко — анафилактический шок), острая гипотензия (до 10 % случаев). Урокиназа и проурокиназа не обладают антигенными свойствами, они невелики у алтеплазы и тенектеплазы. Иногда возникают так называемые реперфузионные аритмии при инфаркте и восстановлении кровотока в ранее тромбированном сосуде.

Основными *противопоказаниями* к тромболитической терапии являются: инсульт в предшествующие 2 мес., нейрохирургические операции и травмы черепа в течение последних 6 нед., активное или недавнее кровотечение разной локализации, выраженная гипертензия (АД выше 180/110 мм рт. ст.), артериовенозные дефекты и аневризмы, серьезные операции, биопсии, травмы в последние 2 нед., мерцание предсердий при митральном пороке, активный туберкулез, первая половина беременности, менструация.

Средства, повышающие (восстанавливающие) свертываемость крови

Для профилактики и лечения острых и хронических кровотечений и кровоточивости прибегают к назначению средств, усиливающих гемостаз. Нарушения гемостаза могут возникать вследствие генетически обусловленного дефицита факторов свертывания крови (гемофилия и др.), резкой активации процессов фибринолиза, подавления адгезии и агрегации Тц, после травматичных операций, особенно на легких и органах малого таза, при заболеваниях печени, белковом голодании, шоке, лучевой болезни, интоксикациях, под влиянием ряда лекарственных веществ.

В качестве гемостатических веществ используют следующие группы препаратов.

1. Коагулянты:

— прямого действия для местного применения — препараты *тромбина* и *фибриногена*, губка гемостатическая, содержащая тромбин + фибриноген (тахокомб);
— непрямого действия — препарат витамина К *менадиона натрия бисульфит* (*викасол*).

2. Факторы свертывания VIII и IX применяются для лечения наследственных заболеваний — гемофилий А и В (соответственно); назначаются, дозируются и контролируются только профессионалами-гематологами.

3. Ингибиторы фибринолиза — *аминокапроновая кислота*, *транексамовая кис-*

лота, аминотетилбензойная кислота (амбен), апротинин (контрикал, трасилол, гордокс, ингитрил, апротекс).

4. Другие гемостатические средства системного действия — *этамзилат* (дицинон), *серотонин*;

5. Гемостатические средства растительного происхождения — *настойки, экстракты и настои лагохилуса, водяного перца, кровохлебки, арники, калины, крапивы* и других растений.

КОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Препараты конечного звена коагуляционного каскада или обеспечивающие синтез факторов свертывания.

Тромбин и фибриноген. В виде порошка *тромбин* получают из плазмы человеческой крови в форме протромбина, который искусственно активируется тромбопластином и ионами Ca^{2+} (последние находятся и в готовом препарате). Он превращает фибриноген в фибрин-мономер и активирует фибрин-стабилизирующий фактор (XIII). Последний вызывает полимеризацию фибрина, который и образует основу красного тромба. Тромбин обладает очень мощным и быстрым ферментативным действием; парентеральное введение его недопустимо, так как он вызывает свертывание крови в сосудах и множественные тромбозы.

Выпускается в виде порошка во флаконах, которые содержат в своем составе не менее 125 единиц активного вещества, или в ампулах по 10 мл. Перед применением порошок растворяют физиологическим раствором.

Применяется только местно в виде смоченных раствором салфеток. Накладывают или наносят слоем на кровоточащую ткань при операциях на паренхиматозных органах (обычно — печень), кровотечениях из костной ткани, десен, особенно у больных с нарушениями свертываемости крови.

Фибриноген получают из плазмы донорской крови и выпускают в форме гемостатической губки в комбинации с тромбином (*тахокомб*). При нанесении на кровоточащую поверхность фибриноген под влиянием тромбина быстро формирует тромб, и кровотечение останавливается.

Противопоказания к применению: тромбофлебиты, послеоперационные тромбозы, инфаркты миокарда, декомпенсация сердца.

Менадиона натрия бисульфит (викасол) — водорастворимый аналог жирорастворимого витамина K_1 , обозначается как витамин K_3 . Механизм его участия в процессах свертывания был описан выше (см. «Непрямые антикоагулянты»). В организм витамин К поступает из двух источников: в больших количествах он содержится в зеленых листьях овощей (*витамин K_1 , или фитоменадион*) и синтезируется бактериями кишечника (*витамин K_2 , или менахинон*). Собственно, витамин К — собирательное название для группы производных нафтохинона с одинаковыми функциями (витамины $\text{K}_1 - \text{K}_7$). Всасывание витамина требует обязательного участия желчных кислот и может сильно страдать при различных заболеваниях печени. Дефицит его часто возникает на фоне парентерального питания, комплексной антибиотикотерапии. Витамин К участвует в синтезе многих факторов крови: II, VII, IX, X. Нарушения его функции и избыточный дефицит этих факторов чаще всего возникают в результате передозировки не прямых антикоагулянтов. Он часто встречается и у новорожденных, особенно при недоношенности. Витамин К и его препараты неэффективны при гемофилии.

Менадиона натрия бисульфит (викасол) сначала трансформируется в печени в витамины K_1 и K_2 . Повышение коагуляции после его применения независимо от

пути введения развивается медленно (максимальный эффект наступает через 24 ч и более).

Показания к применению: кровотечения, вызванные дефицитом витамина К (причины указаны выше) или подавлением его функции антикоагулянтами непрямого действия; при патологических состояниях, сопровождающихся гипопротромбинемией и кровоточивостью, в том числе при гепатитах, паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, после ранения или хирургических операций, кровотечениях при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрое, длительных носовых кровотечениях и т. п. Кроме того, назначают перед тяжелыми операциями для уменьшения кровоточивости. Применяют препарат внутрь по 15–30 мг/сут (таблетки) и внутримышечно по 10–15 мг/сут (1 % раствор 1 мл в ампулах).

Перед операциями, сопровождающимися сильными паренхиматозными кровотечениями, рекомендуется начинать прием препарата за 2–3–4 дня до операции. Критерием эффективности является падение протромбинового времени и кровоточивости.

Противопоказания к назначению те же, что и для фибриногена.

ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ VIII И IX

Препараты этих факторов предназначены для лечения больных гемофилией и назначаются специалистом-гематологом, под наблюдением которого эти больные состоят.

Дефицит этих факторов имеет наследственную природу и связан с выпадением соответствующих генов. Отсутствие фактора VIII (антигемофильный глобулин) вызывает «классическую» форму гемофилии А, болезнь Виллибранда, отсутствие фактора IX (компонент плазменного тромбопластина) — гемофилию В, болезнь Кристмаса. В том и другом случае кровь полностью утрачивает свертываемость, так как коагуляционный каскад оказывается разорванным. Степень дефицита факторов может быть различной; считают, что функционирование каскада коагуляции вполне удовлетворяется, если содержание VIII и IX факторов составляет 25–30 % нормы (собственно, тогда и болезни нет). Для восстановления безопасного уровня свертывания достаточно 30 и 10 % (перед операциями, при травмах) соответственно, а в более спокойных условиях — 10 и 5 %. Введение же каждой единицы действия стандартизованных препаратов повышает активность на 1,5 % (фактор IX) и на 2 % (фактор VIII). В зависимости от ситуации срочное введение производят в течение 3–10 дней, причем перед оперативным вмешательством дается нагрузочная доза до 100 % нормы.

Препараты факторов VIII и IX получают из большого объема плазмы донорской крови в форме криопреципитатов (хранят в замороженном виде), лиофильных концентратов, получаемых с соблюдением мер защиты от содержания вирусов СПИДа, гепатитов В и С. Они очень дороги и используются только по специальным показаниям. Сейчас получены методами генной инженерии рекомбинантные факторы, которые проходят широкое испытание, но вряд ли будут дешевле.

Выпускаются и комбинированные препараты (*аутоплекс, фейба*), которые содержат оба фактора в активированной форме и активны при наличии в крови больного антител или ингибиторов этих факторов.

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

Синтетические вещества и вещества животного происхождения с антиферментной активностью, снижающие фибринолитическую активность крови и тканей.

При некоторых патологических состояниях происходит активация системы фибринолиза, которая не ограничивается областью тромбоза, а приобретает системный и весьма опасный характер. Наиболее вероятными причинами генерализации фибринолиза считают:

- индивидуальную гиперреактивность фибринолитической защитной системы, которая отвечает на тромбоз неадекватной реакцией — такую реакцию трудно или невозможно прогнозировать заранее;
- освобождение избытка тканевых активаторов фибринолиза при обширных повреждениях ткани легких, почек, желез, стенок вен;
- септицемию с освобождением микробных токсинов и ферментов типа стрептокиназы. Во всех случаях генерализованного фибринолиза показана экстренная терапия ингибиторами процесса и фибриногеном, вливание плазмы.

Синтетические ингибиторы фибринолиза. К ним относят *аминокапроновую, транексамовую и аминотилбензойную кислоты*. По своей стереохимической конфигурации они близки к аминокислоте лизину. В составе пламиногена лизин маскирует его активный центр и должен быть удален активатором фермента, чтобы последний вступил в реакцию протеолиза фибрина тромба. Синтетические ингибиторы выступают в качестве конкурентов с лизином и блокируют реакцию активирования пламиногена соответствующим активатором.

Более широко и уже давно в качестве ингибитора фибринолиза используется *аминокапроновая кислота (АКК)*. Она хорошо всасывается и может назначаться как внутрь (10—15 г/сут в 4—6 приемов), так и внутривенно в виде разведенного 5 % раствора капельно по 1 г с интервалами в 4 ч (быстрое введение вызывает падение АД). Порядка 85 % введенной тем или иным путем дозы препарата выводится почками в неизмененном виде, $T_{1/2}$ составляет 1—2 ч.

Внутривенное вливание раствора АКК производят при угрожающих кровотечениях, генерализованном фибринолизе; пероральный путь используют в не критических случаях; иногда прибегают к местному применению раствора АКК в каплях, тампонах. Лечение проводят под контролем содержания фибриногена в крови и фибринолитической активности.

Побочные эффекты. Из побочных реакций чаще всего наблюдают тошноту, понос, головокружение, сонливость, изжогу, преходящие нарушения цветового зрения. При уменьшении дозировок эти явления обычно проходят.

Противопоказания: тромбозы, тромбоэмболия, нарушения мозгового и коронарного кровообращения.

Ингибиторы фибринолиза животного происхождения. К ним относят высокомолекулярные полипептиды, выделяемые из разных тканей убойного скота: из поджелудочной железы (*гордокс*), околоушных желез (*трасилол*), легких (*контрикал*).

Общее название препаратов *апротинин*. Эти полипептиды связывают уже активный плазмин. Образующийся комплекс не обладает фибринолитической активностью, достаточно стоек и подвергается незначительной диссоциации. Кроме того, полипептиды угнетают проактиватор плазмينا и процесс активирования пламиногена. Спектр действия ингибиторов распространяется и на другие проте-

олитические ферменты (см. «Ингибиторы протеолитических ферментов»), в частности на калликреин, под воздействием которого образуются кинины — брадикинин и каллидин (принимают участие в развитии воспалительных и аллергических реакций, а также в активации процесса фибринолиза). Эти ингибиторы вводят только внутривенно одномоментно медленно или капельно, при приеме внутрь они разрушаются. Дозируются в единицах действия (ЕД), количество их в единице объема или массы различно (указывается на этикетке), как и антипротеолитическая активность (1 ЕД). Поэтому дозирование производят с учетом рекомендации в приложенных инструкциях (они содержатся и в справочниках). В связи с довольно быстрой элиминацией для надежного ингибирования фибринолиза после введения ударной дозы в первые сутки переходят на поддерживающие дозы и их снижение в последующем. Их $T_{1/2}$ составляет 60 мин, через 2—4 ч они уже не определяются, подвергаясь полной инактивации.

Показаниями к применению ингибиторов фибринолиза являются:

- генерализованный или определенно избыточный фибринолиз различного происхождения, который ведет к опасным кровотечениям, не устранимым обычными методами;
- передозировка фибринолитических препаратов или избыточная реакция на них;
- с профилактической целью при травмах (в том числе оперативных) органов, богатых активаторами плазминогена (легких, матки, поджелудочной, предстательной желез);
- отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода;
- массивные переливания крови, экстракорпоральное кровообращение; септические состояния; лучевая болезнь;
- легочное кровотечение при туберкулезе, бронхоэктазиях, митральном стенозе; желудочные кровотечения при язвенной болезни, кровотечения из вен пищевода, кишечные кровотечения.

ДРУГИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ

Этамзилат (дицинон) оказывает умеренное гемостатическое и ангиопротективное действие. Стимулирует образование тромбоцитов из мегакариоцитов и выход их из депо в кровь, способствует образованию тканевого тромбопластина. Ингибирует гиалуронидазу и препятствует расщеплению мукополисахаридов сосудистой стенки, в результате уменьшается проницаемость и хрупкость капилляров, повышается их резистентность. Ускоряет образование тромба в области повреждения сосуда. Весьма умеренно и кратковременно повышает время свертывания крови.

Показания к применению: паренхиматозные кровотечения, связанные с ангио- и капилляропатиями, тромбоцитопенией; профилактика и остановка послеоперационных кровотечений; носовые кровотечения, геморрагические диатезы.

Назначают внутривенно, внутримышечно и перорально. При внутривенном введении начинает действовать через 5—15 мин, эффект сохраняется до 4—6 ч. При приеме внутрь эффект развивается через 3 ч. Для профилактики послеоперационного кровотечения за сутки до операции вводят внутримышечно или внутривенно 500—1000 мг или дают внутрь 500—2000 мг. Для остановки кровотечения вводят парентерально, а затем внутрь по 250—500 мг 4 раза в сутки в течение 7—14 дней.

Серотонин (динатон) обладает гемостатическим и сосудосуживающим действием. Способствует агрегации тромбоцитов, потенцирует действие факторов

агрегации, ускоряет формирование тромбоцитарного тромба. Суживает мелкие сосуды, что также способствует остановке кровотечения. Применяется при геморрагических синдромах, возникающих на фоне различных патологических состояний: гипо- и апластической анемии, тромбастении, после лечения цитостатическими средствами, при онкологических заболеваниях и т. д. При выраженной кровоточивости вводят внутривенно капельно (1 мл 1 % раствора разводят в 150 мл физиологического раствора), затем переходят на внутримышечные инъекции, суточная доза составляет 15–20 мг. Лечение продолжают до 10 дней.

Лекарственные растения с кровоостанавливающим действием. Эмпирический опыт народной медицины свидетельствует о наличии кровоостанавливающего действия у многих растений: листьев крапивы, листьев и цветков лагохилуса опьяняющего, травы водяного перца, цветков арники, горцев перечного и почечуйного, софоры японской и ряда других растений. Механизмы коагуляционного эффекта плохо изучены. Это действие связывают с содержащимися в растениях определенными флавоноидами, витаминами К, С и Р, дубильными веществами. Препараты некоторых растений (экстракты, настойки) производятся фармпромышленностью, а простые формы (настои, отвары) готовятся самими больными. Сведения об этих растениях и способах их применения в тех или иных случаях можно найти в справочниках и руководствах по фитотерапии. При сколько-нибудь массивных кровотечениях эти растения неэффективны, но, безусловно, обладают полезным капилляроукрепляющим действием, могут суживать мелкие сосуды кровоточащей слизистой, а при маточных кровотечениях — повышать тонус матки, способствуя пережатию сосудов.

Применяют лекарственные растения при несильных желудочных и дуоденальных кровотечениях (язвенная болезнь), кишечных и геморроидальных кровотечениях (язвенные колиты и др.), маточных в менструальном и послеродовом периодах, капилляротоксикозах. Они не всегда достаточно эффективны, но всегда безопасны, в том числе у людей преклонного возраста. При генерализованном фибринолизе и гемофилии лекарственные растения неактивны.

Средства, влияющие на иммунные реакции

Роль иммунных нарушений в патогенезе многочисленных заболеваний стала очевидной сравнительно недавно. Эти нарушения могут проявляться в виде гипериммунных (аллергических) ответов, первичного или вторичного дефицита иммунитета либо в различных вариантах дисфункции системы. Природа, детали и даже характер многих из них остаются недостаточно изученными.

Из большой группы гипериммунных реакций или заболеваний наиболее обстоятельно изучен патогенез и определены подходы к лечению остро протекающих аллергий немедленного типа, связанных с гуморальным иммунитетом. При иммунных реакциях замедленного типа за симптомами гипериммунного ответа обычно скрываются нарушения внутрисистемной регуляции на уровне клеточного иммунитета и дефицит какого-либо из механизмов. Реакцию системы рассматривают как патологическую, если она ведет к различным острым и хроническим заболеваниям, аутоиммунной агрессии, отторжению трансплантата. С практической точки зрения целесообразно выделить три группы средств, применяемых для лечения иммунных заболеваний:

- 1) противоаллергические средства;
- 2) иммунодепрессанты (иммуносупрессоры);
- 3) иммуностимулирующие средства.

Последние две группы предназначены в основном для лечения реакций замедленного типа.

Противоаллергические средства

Конкурентные или функциональные антагонисты медиаторов аллергии, а также вещества, способные тормозить высвобождение медиаторов аллергии тучными клетками; имеют особое значение в терапии острых аллергических реакций немедленного типа.

Гипериммунные реакции немедленного (анафилактического) типа вызываются антигенами и представляют собой патологически измененную форму гуморального иммунного ответа. В качестве антигена могут выступать многие вещества. В результате контакта антигена с сенсибилизированными лимфоцитами и образования из В-лимфоцитов активных плазматических клеток в крови появляются антитела (иммуноглобулины), обезвреживающие антигены. В крови вполне здоровых людей обнаруживаются антитела ко многим антигенам, создающие потенциальную возможность возникновения аллергии немедленного типа при встрече с этими или химически близкими антигенами. Причины превращения защитной реакции в патологическую неизвестны; определенное значение имеют наследственные факторы. При аллергических состояниях происходит сдвиг спектра антител в пользу преимущественного образования иммуноглобулинов класса Е, которые обладают особым сродством к тучным клеткам и фиксируются на их мембранах.

Взаимодействие фиксированных на тучных клетках антител с циркулирующими антигенами включает механизм «взрывного» освобождения медиаторов аллергии (рис. 26). Процесс начинается с активации фосфолипазы A_2 и поступления в клетку ионов кальция. Увеличение концентрации кальция в тучных клетках приводит к следующим результатам:

- активному выбросу из гранул (дегрануляции) депонированного в них гистамина, серотонина, гепарина и других медиаторов аллергии;
- отщеплению от фосфолипидов мембран вторичных медиаторов — медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А), простагландинов, фактора активации тромбоцитов и др.;
- активации кининовой системы и образованию брадикинина.

В наибольшем количестве тучные клетки (они называются так из-за большого количества гранул) обнаруживаются в окружающей вены соединительной ткани легких, кожи, миндалин, в слизистой носоглотки, кишечника. Именно эти органы обычно являются «воротами» для экзогенных антигенов, и в них чаще всего возникают проявления аллергии немедленного типа: бронхоспазм и бронхиальная астма, ринит, конъюнктивит, дерматит, крапивница и различные сыпи, отек Квинке, понос, энтерит, колит, спазм желудка и кишечника и др. Наиболее опасное для жизни и стремительно нарастающее проявление аллергии — анафилактический шок, сопровождающийся падением АД, ослаблением сердечной деятельности, затруднением дыхания из-за бронхоспазма. Все эти патологические

состояния обусловлены либо прямым действием медиаторов аллергии на гладкомышечные клетки органов, сосудистую стенку, либо индукцией ими аллергического воспаления.

Лекарственные средства, предназначенные для лечения и профилактики аллергий немедленного типа, могут оказывать действие несколькими путями:

— вступать в конкуренцию с основными медиаторами аллергии — гистамином и лейкотриенами — за их рецепторы на клеточных мембранах (антигистаминные и антилейкотриеновые средства); антагонисты к другим медиаторам аллергии (брадикинину и др.) находятся в стадии разработки;

— тормозить высвобождение из тучных клеток медиаторов аллергии (стабилизаторы мембран тучных клеток);

— активировать физиологические реакции организма, противоположные тем, которые вызываются медиаторами аллергии (функциональные антагонисты медиаторов аллергии).



Рис. 26. Схема патогенеза аллергической реакции немедленного типа

ГИСТАМИН. АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Гистамин относится к числу наиболее активных биологических веществ, и его участие в аллергических реакциях немедленного типа довольно универсально. По этой причине, а также потому, что на пути создания его антагонистов был достигнут наибольший успех, антигистаминные средства нашли широкое применение в практике.

В 1907 г. гистамин был синтезирован, а затем обнаружен в растениях (волоски крапивы, других жгучих растений), тканях животных и человека, в слюне насекомых (комары, клопы). Биосинтез гистамина в тканях идет непрерывно, а избыток инактивируется.

В связанном виде гистамин находится во внутриклеточных депо и не проявляет физиологической активности. Депонируется гистамин в виде:

- лабильно связанной формы во многих тканях, включая ЦНС; именно эта форма гистамина обеспечивает его участие в физиологических реакциях (секреция желудочных желез, синтез белков в регенерирующей и растущей ткани, регуляция капиллярного кровотока, передача нервных импульсов в ЦНС, активация рецепторов боли и зуда и пр.);

- относительно прочно связанной формы с гепарин-белковым комплексом в тучных клетках Эрлиха и базофилах; по-видимому, этот гистамин не принимает участия в физиологических реакциях и освобождается лишь при аллергии.

Гистамин участвует в развитии воспалительного процесса любой (не только аллергической) природы, вызывая гиперемия тканей, повышение сосудистой проницаемости для воды, белков и нейтрофилов, образование воспалительного отека. Наряду с другими биологически активными веществами (брадикинин, серотонин, простагландины и пр.) гистамин в избыточных количествах вызывает расширение мелких артериол, паралич прекапиллярных сфинктеров, раскрытие капилляров с «кровопотерей в собственные сосуды», что сопровождается острым падением АД, выходом жидкости из сосудистого русла в ткани и развитием гиповолемии. Такая картина наблюдается при массивном размножении тканей, ожогах.

Как медиатор нервной передачи в ЦНС гистамин принимает участие в осуществлении вестибулярных рефлексов, в работе триггер-зоны рвотного центра, в мобилизации симпатoadреналовой и гипофиз-адреналовой систем при стрессе. Значение гистамина как медиатора мозга сейчас усиленно изучается. Исключительно важное значение имеет гистаминовое звено в регуляции секреторной деятельности и трофики слизистой желудка.

Клеточные рецепторы для гистамина неоднородны. Различают H_1 - и H_2 -гистаминовые рецепторы, которые контролируют различные функции организма (табл. 88). Соответственно выделяют H_1 - и H_2 -антигистаминные средства, способные блокировать тот или иной тип рецепторов и выключать соответствующие реакции. Избирательность действия препаратов на гистаминовые рецепторы того или иного типа довольно велика.

Сам гистамин почти не используется в медицинской практике; его применяют только в диагностических целях при исследовании секреторной функции желудка. Напротив, антагонисты гистамина, блокирующие как H_1 -, так и H_2 -рецепторы, применяются очень широко (H_2 -антигистаминные средства — *ранитидин*, *фамотидин* — см. «Средства, действующие на функции органов пищеварения»).

Таблица 88

Функциональная роль гистаминовых рецепторов

Вид рецепторов	Функции рецепторов
H ₁ -рецепторы	Повышение тонуса бронхов. Сокращение кишечника, матки. Расширение сосудов, кроме коронарных. Повышение проницаемости сосудов, отек ткани. Участие в рецепции боли и зуда. Передача импульсов в вестибулярных ядрах, неспецифическая активация коры мозга и др.
H ₂ -рецепторы	Секреция желудочных желез. Расширение сосудов, в том числе коронарных. Тахикардия. Торможение высвобождения гистамина из тучных клеток и функций Т-лимфоцитов и др.

H₁-антигистаминные средства. Многочисленные препараты этой группы различаются по силе и продолжительности противогистаминного действия, способности проникать в ЦНС и оказывать седативный эффект, наличию сопутствующей М-холиноблокирующей активности. По этим свойствам они разделяются на препараты I и II поколения. Новые препараты II поколения отличаются от препаратов I поколения большей активностью, более избирательным действием на H₁-гистаминовые рецепторы, отсутствием влияния на ЦНС, более длительным действием. Основные представители группы и их сравнительная характеристика представлены в табл. 89.

Таблица 89

Сравнительная характеристика H₁-антигистаминных препаратов

Препарат	Антигистаминная активность		Седативный эффект	М-холинобло- кирующая активность
	Сила действия	Длительность действия, ч		
Препараты I поколения				
Дифенгидрамин (димедрол)	++	4—6	++	++
Прометазин (пипольфен)	+++	6—8	+++	+++
Хлоропирамин (супрастин)	+++	6—8	+	+
Клемастин (тавегил)	+++	8—12	+	+
Мебгидролин (диазолин)	+	12—24	—	—
Хифенадин (фенкарол)	++	4—6	— +	—
Препараты II поколения				
Цетиризин (зиртек)	+++	12	— +	—
Левосетиризин (ксизал)	+++	12	— +	—
Лоратадин (кларитин)	+++	24	— +	—
Дезлоратадин (эриус)	+++	24	+	—
Фексофенадин (телфаст)	+++	12	+	—

Обозначения: «+» — выраженность действия; «–» — отсутствие эффекта; «– +» — эффект слабо выражен.

Фармакологические эффекты H_1 -антигистаминных средств многогранны и определяются ролью гистамина в патогенезе расстройств.

1. H_1 -антигистаминные препараты обладают частичным антагонизмом по отношению к сосудорасширяющему действию гистамина — полный антагонизм наблюдается лишь при комбинировании H_1 - и H_2 -антигистаминных средств. Антагонизм проявляется в большей мере к местным сосудистым реакциям на гистамин при аллергии, воспалении, чем к системным (например, к острому снижению АД при анафилактическом шоке, которое не поддается достаточно быстрой и надежной коррекции антигистаминными препаратами, так как в развитии гипотонии участвуют и другие сосудорасширяющие факторы аллергии).

2. Препараты стабилизируют проницаемость сосудистой стенки, в частности капиллярной, уменьшают выход жидкой части крови в ткани. Это их свойство более выражено при местном применении (например, в каплях) и при повышенной проницаемости аллергической или воспалительной (меньше) природы.

3. Препараты этой группы предупреждают и снимают бронхоспазм, индуцированный гистамином. Вместе с тем они не проявляют заметного лечебного действия при бронхоспазме аллергической природы, так как в его происхождении ведущая роль принадлежит другим медиаторам аллергии (особенно лейкотриенам).

4. Многим препаратам группы присуща дополнительно местноанестезирующая и М-холиноблокирующая активность. Последняя может стать причиной тахикардии, сухости во рту, задержки отделения мокроты, затруднения мочеотделения у больных с гипертрофией простаты, повышения внутриглазного давления. Способность антигистаминов снимать зуд и боль при укусах кровососущих насекомых отмечается как при местном нанесении препаратов в виде мази, так и при пероральном приеме. Противозудное действие препаратов обусловлено не местноанестезирующим эффектом, а антигистаминными свойствами.

5. Центральное действие противогистаминных средств носит (в терапевтических дозах) угнетающий характер. Оно проявляется особенно сильно у препаратов I поколения (*прометазин, дифенгидрамин, хлоропирамин* и др.) в виде умеренного седативного и снотворного эффектов, что может иметь самостоятельное терапевтическое значение. Хлоропирамин, прометазин и дифенгидрамин назначают в качестве «легких» снотворных средств, используют в успокаивающих микстурах, в составе премедикации перед наркозом. Однако при амбулаторном назначении большинства антигистаминов с целью лечения аллергических заболеваний нужно учитывать возможность замедления психомоторных реакций, ухудшения пространственной координации движений, появления сонливости. Поэтому людям, профессия которых требует непрерывного внимания и быстрой реакции (водители, операторы, рабочие высотных профессий), амбулаторное лечение такими противогистаминными препаратами противопоказано. С осторожностью можно назначать лишь *мебгидролин, хифенадин* и препараты II поколения — *лоратадин* и др.

Показания к применению H_1 -антигистаминных препаратов:

1) аллергические реакции немедленного типа, в патогенезе которых гистамину принадлежит важная роль, — крапивница, аллергические риниты, ангионевротический отек (совместно с альфа-адреномиметиками), кожный зуд, аллергические сыпи, нейродермит. Применять можно любой препарат с учетом противопоказаний, связанных с седативным и М-холиноблокирующим действием;

2) затруднение засыпания, беспокойство; прометазин, дифенгидрамин можно назначать либо каждый отдельно, либо в комбинации со снотворными (в сниженной дозе), с растительными седативными средствами в микстурах;

3) как составной элемент премедикации перед наркозом и операцией — *дифенгидрамин*, *хлоропирамин*, *прометазин*;

4) для профилактики кинетозов — *дифенгидрамин*, реже (из-за более выраженного седативного эффекта) — *прометазин*;

5) как элемент комплексного лечения бронхиальной астмы, анафилактического шока, острого отека легких;

6) для предупреждения нежелательных эффектов гистамина, освобождающегося при использовании лекарственных веществ — его либераторов («высвободителей») — морфина и др., особенно у больных с имеющейся сенсibilизацией к каким-либо средствам; лечение лекарственных аллергий;

7) для предупреждения и устранения нежелательных гистаминовых эффектов при обширных травмах кожи и мягких тканей — ожогах, размозжениях и т. п.;

8) для потенцирования действия неопиоидных анальгетиков (метамизола натрия и др.) при болевом синдроме в послеоперационном периоде — применяют димедрол или другие препараты.

Побочные эффекты антигистаминных препаратов связаны с их М-холиноблокирующими свойствами (сухость во рту, запоры, тахикардия, нарушение зрения и др.) или седативным действием (сонливость, ухудшение внимания и работоспособности). Дифенгидрамин проявляет несильное ганглиоблокирующее действие, которое при парентеральном введении у людей с дефицитом ОЦК ведет к снижению АД или усиливает имеющуюся гипотонию. Прометазин (производное фенотиазина) также понижает АД, но за счет дополнительного альфа₁-адреноблокирующего действия. Многие препараты (особенно мебгидролин, прометазин) при приеме внутрь раздражают желудок и вызывают диспептические явления (тошноту, рвоту). У детей при передозировке антигистаминных препаратов I поколения (дифенгидрамин) могут возникать возбуждение и судороги. Дифенгидрамин повышает судорожную готовность мозга, вследствие чего может провоцировать судорожный припадок у пациентов, страдающих эпилепсией, энцефалопатией, и поэтому противопоказан таким больным. Иногда наблюдается аллергия к антигистаминным препаратам (особенно при их местном применении).

Препараты II поколения (цетиризин, лоратадин) в терапевтических дозах практически не обладают седативным и М-холиноблокирующим действием, их можно назначать в тех случаях, когда угнетающее действие на ЦНС не является желательным (небольшое снижение внимания и слабый седативный эффект наблюдаются у 5–7 % пациентов). Лоратадин и дезлоратадин являются высокоэффективными и продолжительно действующими препаратами, применяются 1 раз в день, хорошо переносятся больными.

АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ СРЕДСТВА

К конкурентным антагонистам других важных медиаторов аллергии — лейкотриенов — относятся *зафирлукаст* (*аколат*) и *монтелукаст* (*сингуляр*). Они блокируют лейкотриеновые рецепторы, активаторами которых являются цистеинил-лейкотриены (C₄, D₄, E₄) — эти вещества раньше называли медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (МРС-А). С ними связаны такие опасные проявления аллергических реакций, как спазм бронхов, усиление секреции слизи, повышение проницаемости сосудов. По сравнению с гистамином бронхоспазмическое действие лейкотриенов во много раз сильнее. Зафирлукаст и монтелукаст предупреждают и ослабляют бронхоспазм, секрецию бронхиальных желез, отек слизистой оболочки бронхов.

Показания к применению препаратов: лечение бронхиальной астмы средней степени тяжести (профилактика приступов бронхоспазма), аллергический ринит. Применяются внутрь в таблетках.

Побочные эффекты: головная боль, нарушение сна, утомляемость, гриппоподобные симптомы, сухость во рту, тошнота, желтуха, гепатит.

СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

К современным средствам систематической терапии ряда аллергических реакций немедленного типа относятся средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток и тормозящие высвобождение из них медиаторов аллергии (гистамина, лейкотриенов, простагландинов и др.), участвующих в развитии аллергических явлений и воспаления. Таким свойством обладают *кромоглициевая кислота (интал)*, *недокромил (тайлед)* и *кетотифен (задитен)*. Действие препаратов основано на предупреждении входа кальция в тучную клетку, в результате чего тормозится дегрануляция и выброс медиаторов аллергии. Эффект препаратов исключительно профилактический.

Кромоглициевая кислота (интал) плохо всасывается (не более 10 %) из ЖКТ, ее применяют для лечения бронхиальной астмы (но не купирования приступа) ингаляционным способом с помощью особого ингалятора (спинхалера). Ингалятор заряжается специальной капсулой, содержащей 20 мг тонкодисперсного порошка (на 1 ингаляцию). Выпускается также в виде дозированного аэрозоля. Лечебный эффект развивается постепенно — через 2 нед. и более при четырехкратной ингаляции в сутки. Препарат предупреждает 90 % приступов в течение 2 ч после каждой ингаляции и порядка 50 % через 5 ч. При тяжелом течении астмы делают 6–8 ингаляций в сутки. Достоинством препарата является хорошая переносимость, хотя сама процедура ингаляции неприятна для многих больных (нередко возникает кашель и кратковременный бронхоспазм).

Кромоглициевая кислота применяется также для лечения аллергических ринитов (назальный спрей), конъюнктивитов (глазные капли), энтеритов и других кишечных проявлений аллергии.

Недокромил (тайлед) по своим свойствам близок к кромоглициевой кислоте. Применяется для профилактики приступов бронхоспазма у больных бронхиальной астмой ингаляционно в виде аэрозоля. В начале лечения назначают 4 ингаляции в сутки, при достижении терапевтического эффекта переходят на поддерживающую дозу — 2 ингаляции в сутки. Переносится лучше, чем кромоглициевая кислота.

Кетотифен (задитен), кроме торможения выброса из тучных клеток медиаторов аллергии, обладает умеренным прямым H_1 -антигистаминным действием и подавляет реакцию на уже высвободившийся гистамин. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ и проникает во все ткани; назначается чаще внутрь в виде капсул или таблеток. Применяется не только при бронхиальной астме (для предупреждения приступов), но и при аллергических ринитах, конъюнктивитах, дерматитах, пищевой аллергии и т. п. Стойкий терапевтический эффект наступает только через 10–12 нед. ежедневного приема (по 1 мг 2 раза в день). Переносится хорошо, иногда наблюдается сонливость, повышение аппетита.

Тормозящее влияние на высвобождение медиаторов аллергии (помимо других фармакологических свойств) оказывают также *теофиллин* и его пролонгированные препараты (*теопэк* и др.), ингаляционные *глюкокортикоиды* (*будесонид*, *беклометазон*, *флутиказон*), бета₂-адреномиметики (*сальбутамол*). Их назначение

для систематического лечения бронхиальной астмы позволяет защитить бронхи от спазмогенного действия медиаторов аллергии.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АНТАГОНИСТЫ МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИИ

Множественность химических посредников аллергии, неясность удельной роли каждого из них в конкретном патологическом процессе у больных и отсутствие ко многим из медиаторов (брадикинин, простагландины и др.) надежных быстродействующих прямых антагонистов заставляют при лечении реакций анафилактического типа широко прибегать к назначению симптоматических антагонистов функционального характера. Последние имеют иные точки приложения, но направленность их действия противоположна таковой медиаторов аллергии. Показания к выбору того или иного средства определяются характером аллергической реакции. Лечение обычно осуществляется совместным назначением функциональных антагонистов медиаторов аллергии, антигистаминных средств и, при необходимости систематической терапии, стабилизаторов мембран тучных клеток, тормозящих высвобождение медиаторов аллергии.

Так, **при спастических реакциях желудочно-кишечного тракта** (аллергические энтериты, колиты и др.) препаратами выбора являются М-холиноблокаторы (*атропин* и др.) и спазмолитики миотропного действия (*дроватерин* и др.), при диарее — *лоперамид* (*имодиум*); вместе с ними назначаются антигистаминные препараты (*хлоропирамин*, *хифенадин* и др.).

Для лечения столь распространенного аллергического заболевания, каким является **бронхиальная астма**, используются функциональные антагонисты лейкотриеновых рецепторов, бронходилататоры — бета₂-адреномиметики (*сальбутамол* и др.), ингаляционные М-холиноблокаторы (*ипратропия бромид*), *аминофиллин* (*эуфиллин*), а также препараты, задерживающие освобождение медиаторов аллергии, — *кромоглициевая кислота* (*интал*), *теофиллин-ретард*, *глюкокортикоиды* и др. (см. «Средства, действующие на функции органов дыхания»).

При кожных проявлениях аллергии препаратами выбора для резорбтивной терапии являются антигистаминные средства и лишь при тяжелых генерализованных процессах — глюкокортикоиды. Кроме того, в качестве средств местной терапии, особенно при мокнущих процессах, применяют вяжущие и противовоспалительные препараты, а при присоединении бактериальной или грибковой инфекции — соответствующие химиотерапевтические средства.

При аллергическом рините местно в виде капель, мазей применяют альфа-адреномиметики (*нафазолин*, *ксилометазолин* и др.), *антигистаминные средства* (*дифенгидрамин* и др.); хороший профилактический эффект дают *кетотифен*, *кромоглициевая кислота*.

Следует подчеркнуть, что перечисленные средства оказывают лишь временный симптоматический эффект — аллергическая реакция рецидивирует и поддерживается, пока не устранен контакт с антигеном.

Минимальный срок для сенсибилизации организма (включения всей цепи реакций, ведущих к образованию антител и накоплению последних) при аллергиях немедленного типа оценивают в 9–10 дней, а начало проявления аллергии при повторном контакте с антигеном может быть внезапным (15–30 с), и процесс сразу приобретает угрожающий характер. Среди всех реакций немедленного типа наиболее грозной и трудной для терапии является **анафилактический шок**.

Основные детали патогенеза этого состояния остаются неясными, а лечение симптоматическим. По-видимому, большинство случаев шока, наблюдаемых вра-

чами, обусловлено лекарствами. Чаще это является результатом повторного применения препаратов, но иногда шок может возникать и после однократной инъекции (скрытая или перекрестная сенсibilизация). С анафилактическим шоком может встретиться любой врач, фельдшер, медсестра, причем время, отпущенное до начала терапии, исчисляется минутами. Из лекарственных веществ причинами шока могут быть:

— часто — вакцины*, сыворотки*, гидролизаты белков*, органопрепараты*, бензилпенициллины*, прокаин*, тиамин*, йодиды*, апротинин (контрикал)*, протаминсульфат;

— значительно реже — реополиглюкин и полиглюкин*, ацетилсалициловая кислота*, ванкомицин, тетрациклины, омнопон, тримеперидин, ПАСК, стрептомицин, сульфаниламиды, гепарин и др.

Принципиально анафилактический шок может развиваться при любом способе применения препарата, но чаще возникает после парентерального (особенно внутривенного) введения антигена, доза которого может быть небольшой (например, 5—10 мл полиглюкина в вену). Предвестники этого осложнения лекарственной терапии: усиливающееся беспокойство, чувство жара и прилива крови к лицу, спутанность сознания, сдавление в груди с нарастающим затруднением дыхания и падением АД. Расстройства функций прогрессируют стремительно и при неэффективной или несвоевременной терапии быстро приводят к смерти.

Симптоматическая терапия анафилактического шока направлена на срочную ликвидацию сердечно-сосудистого коллапса, расстройств дыхания, внутреннего дефицита ОЦК, судорог. Средством экстренной помощи считается *эпинефрин (адреналин)* по 0,3—0,5 мл 0,1 % раствора под кожу (или в мышцу) с интервалами в 5—15 мин, под контролем АД (суммарная доза — до 2 мл). Эпинефрин является функциональным антагонистом многих химических посредников анафилаксии, действующих на гладкомышечные клетки; другие антагонисты не успевают подействовать. Немедленно налаживают систему для внутривенных вливаний и начинают инфузию 5 % раствора декстрозы или солевого раствора с допамином или норэпинефрином. Через систему вводят хлористый кальций, один из антигистаминных препаратов и глюкокортикоид в большой дозе (до 100 мг преднизолона, или 1000 мг гидрокортизона, или 10—20 мг дексаметазона). При наличии показаний — диазепам (седуксен), строфантин, кислородотерапия. Тщательный контроль проводится за диурезом; при необходимости вводят фуросемид или маннитол.

Смертность при анафилактическом шоке в зависимости от его тяжести колеблется от 10 до 40—60 %. У 12—15 % больных шок рецидивирует вследствие сохранения в организме антигена, поэтому необходимы тщательное наблюдение за больным в течение нескольких суток и готовность к проведению интенсивной терапии.

Иммунодепрессанты

Препараты, угнетающие вызванные антигеном кооперативные реакции иммунных клеток, пролиферацию лимфоцитов, синтез антител; применяются для легения тяжелых аутоиммунных заболеваний и подавления реакции отторжения трансплантата.

Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) применяются в качестве средств патогенетической терапии тяжелых проявлений гипериммунных реакций, связанных с клеточным иммунитетом. Основная область их использова-

* Вещества, после применения которых зафиксированы случаи смерти.

ви или тканевых) с иммуноглобулинами часто приводит к повреждению тканей разного характера (от обратимых функциональных изменений до хронического воспалительного процесса, лизиса и некроза) и возникновению аутоиммунных заболеваний.

Действие иммунодепрессивных препаратов направлено на ключевые этапы клеточного иммунного ответа замедленного типа, поэтому они дают ощутимый терапевтический эффект.

Умеренное иммунодепрессивное действие оказывают следующие препараты («малые иммунодепрессанты»):

1) *хлорохин (хингамин)* и *гидроксихлорохин (плаквенил)*;

2) *пеницилламин (купренил)*. Применявшиеся ранее в качестве иммунодепрессантов препараты золота в настоящее время не используются.

Более сильным иммунодепрессивным эффектом («большие иммунодепрессанты») обладают:

1) цитостатики — *азатиоприн (имуран)*, *метотрексат*, *циклофосфамид*;

2) *циклоспорин (сандиммун)*;

3) глюкокортикоиды (*преднизолон* и др.);

4) моноклональные антитела — *базиликсимаб*, *инфликсимаб* и др.

Иммунодепрессанты весьма токсичны и используются лишь при гипериммунных реакциях (различных аутоиммунных заболеваниях и др.) с тяжелым и средней тяжести течением, когда возможности иной терапии исчерпаны, а риск прогрессирования болезни превосходит риск иммуносупрессии. Назначение иммунодепрессантов производится только специалистом в соответствующей области медицины.

«Малые иммунодепрессанты» — *хлорохин* и *гидроксихлорохин* (описаны как противомаларийные средства в соответствующем разделе) — препараты успешно применяются для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других коллагенозов. Высокая эффективность препаратов при вялотекущих хронических воспалительных заболеваниях соединительной ткани аутоиммунной природы (коллагенозах) определяется их способностью подавлять клеточный и гуморальный иммунный ответ на разных этапах, а также воспалительный процесс преимущественно в фазе пролиферации.

Хлорохин и *гидроксихлорохин* стабилизируют лизосомальные и клеточные мембраны, подавляют фагоцитарную функцию макрофагов, уменьшают секрецию ИЛ-1 макрофагами и ИЛ-2 Т-лимфоцитами-помощниками, угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов, а также клеток соединительной ткани в ревматических очагах, нарушают образование коллагена.

Пеницилламин способен прямо взаимодействовать с ревматоидным фактором и разрушать его; кроме того, он нарушает созревание коллагена, замедляет пролиферацию Т-лимфоцитов, образует комплексы с двухвалентными металлами (медь, железо, цинк, марганец и др.). Комплекс с медью нейтрализует активные радикалы кислорода, поддерживающие аутоиммунные процессы и воспаление. Много в механизме иммунодепрессивного и противовоспалительного действия препаратов остается неясным.

При ревматоидном артрите *хлорохин* и *гидроксихлорохин* несколько уступают по эффективности пеницилламину, но они менее токсичны и применяются при широком спектре ревматических заболеваний. Назначают их внутрь в таблетках. Терапевтический эффект развивается через 10–12 нед. ежедневного приема; лечение должно быть длительным (не менее 6 мес., обычно 1–2 года).

Пеницилламин — одно из наиболее активных базисных средств терапии ревматоидного артрита. Наилучшие результаты отмечены у больных с высокой скоростью синтеза коллагена и повышенным уровнем специфических антител в плазме. Назначается внутрь в капсулах по индивидуальным схемам; эффект достигает терапевтического пика спустя 9—15 мес. Пеницилламин относится к токсичным препаратам — может вызывать нарушение вкуса, тошноту, рвоту, понос, зуд, покраснение кожи, повышение температуры, нарушение функции почек.

«**Большие иммунодепрессанты**» применяются для лечения тяжелых, не поддающихся лечению другими препаратами форм ревматоидного артрита, системной красной волчанки, других коллагенозов и аутоиммунных заболеваний; некоторые препараты используются для предупреждения реакции отторжения трансплантата после пересадки органов.

Препараты из группы **цитостатиков** (*азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид*) блокируют клеточное деление, в том числе Т- и В-лимфоцитов, тормозят синтез белков, включая антитела. Эти эффекты достигаются:

- в результате конкуренции с естественными пуриновыми основаниями ДНК и РНК (азатиоприн) и вытеснением их из биосинтеза;
- в результате антагонизма по отношению к фолиевой кислоте (метотрексат), принимающей участие в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов;
- «сшивками» спиралей ДНК в клетках (циклофосфамид) с нарушением процесса редупликации ДНК и клеточного деления.

Влияние препаратов этого ряда на разные этапы клеточного и гуморального иммунных ответов несколько различается. Лечебный эффект при лечении ревматических и других аутоиммунных заболеваний развивается довольно медленно и достигает пика спустя $1/2$ —2 года от начала терапии.

Принципиальными *недостатками этих иммунодепрессантов* являются:

1) общий цитотоксический эффект в отношении тканей с высоким темпом физиологической регенерации — они подавляют кроветворение и вызывают лейкопению, тромбоцитопению, анемию; нарушают регенерацию слизистой ЖКТ (изъязвление ЖКТ);

2) выраженное подавление иммунитета — противовирусного, противогрибкового, антибактериального и др. Довольно высока токсичность этих препаратов в отношении печени и почек.

Циклофосфамид, кроме того, чаще других препаратов вызывает бесплодие, обратимое выпадение волос, тошноту и рвоту.

Целесообразно сочетание таких иммунодепрессантов (со снижением дозировок) с НПВС (диклофенаком и др.), глюкокортикоидами, хлорохином. При этом удается добиться лучшей переносимости препаратов. Одновременно отмечается более сильное подавление местных иммуновоспалительных процессов в суставах, коже, почках.

Азатиоприн — наиболее эффективный и менее токсичный иммунодепрессант, в большей степени подавляет Т-лимфоциты, чем В-лимфоциты, иногда применяется для подавления реакции отторжения трансплантата (тканевой несовместимости) при пересадке органов.

К *метотрексату* более чувствительны В-лимфоциты, он сильнее нарушает образование антител, в малых дозах проявляет в большей степени противовоспалительный эффект, чем иммунодепрессивный. Метотрексат и циклофосфамид являются также активными противоопухолевыми средствами.

Циклоспорин (сандиммун) считается иммунодепрессантом нового поколения, представляет собой антибиотик — циклический полипептид, состоящий из 11 ами-

ноокислот. Особенностью препарата является обратимое и избирательное угнетение клеточного иммунного ответа на ранних этапах. Он подавляет способность Т-лимфоцитов-помощников продуцировать ИЛ-2. В результате этого Т-клетки остаются в состоянии покоя, не образуются активные клоны Т-лимфоцитов, в первую очередь цитотоксических Т-киллеров, убивающих чужеродные в иммунном отношении клетки пересаженных тканей. В отличие от цитостатиков, циклоспорин не подавляет кроветворение, пролиферацию клеток слизистой ЖКТ и других тканей. Применяется в основном для профилактики отторжения трансплантата после пересадки костного мозга, почки, печени, сердца и других органов; возможно использование и при аутоиммунных заболеваниях.

Препарат начинают вводить внутривенно капельно за 4–12 ч до операции трансплантации (при пересадке костного мозга исходную дозу вводят накануне операции). Продолжают внутривенные инъекции в течение 2 нед. Затем переходят на пероральную поддерживающую терапию. Дозировки устанавливают индивидуально. Иногда комбинируют с глюкокортикоидами или другими иммунодепрессантами. Циклоспорин обладает довольно высокой нефротоксичностью, может нарушать функцию печени.

Глюкокортикоиды. Гормоны надпочечников и их синтетические аналоги (*преднизолон, дексаметазон* и др.) обладают выраженным и многосторонним иммунодепрессивным действием, которое может быть целью применения препарата или крайне нежелательной и опасной побочной реакцией.

Глюкокортикоиды подавляют функцию макрофагов, пролиферацию Т- (в большей степени) и В-лимфоцитов, тормозят их миграцию из мест формирования (тимус, костный мозг) в кровь. Слабее других иммунодепрессантов угнетают кооперативный иммунный ответ и продукцию ИЛ-2. Снижают цитотоксичность Т-киллеров. В больших дозах подавляют синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками. Глюкокортикоиды обладают мощным и быстро развивающимся противовоспалительным действием, которое вносит существенный вклад в лечебный эффект при аутоиммунных процессах.

Применяют глюкокортикоиды в качестве иммунодепрессантов при ревматоидных и других аутоиммунных заболеваниях, при пересадке органов и тканей для предупреждения отторжения трансплантата.

В качестве средства, блокирующего реакцию отторжения при пересадке почки, разработан и используется в трансплантологии препарат *базиликсимаб*, представляющий собой моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с рецепторами ИЛ-2 на Т-лимфоцитах человека и инактивируют их, вследствие этого тормозятся пролиферация Т-лимфоцитов, образование и активация Т-киллеров. Применяется базиликсимаб для предупреждения отторжения трансплантата. Получение подобных препаратов достаточно сложно, и они слишком дороги для того, чтобы рассматривать их как средства широкого применения.

Иммуностимулирующие средства

Препараты, модулирующие клеточный и (или) гуморальный иммунитет и применяемые для лечения заболеваний, обусловленных недостаточностью иммунной системы или ее дисфункцией.

Варианты дефицита и дисфункции иммунной системы многочисленны, и выявление природы и характера этих нарушений составляет одну из главных задач клинической иммунологии. Различные нарушения иммунитета являются показанием для лечения иммуностимулирующими средствами.

В качестве иммуностимуляторов применяют:

1) препараты гормонов тимуса (вилочковой железы) — *тимуса экстракт (тималин, тактивин)*, *альфа-глутамил-триптофан (timoген)*;

2) синтетические препараты — *левамизол (декарис)*, *бендазол (дибазол)*, *изопринозин*, *анаферон*, *глутоксим* и др.;

3) препараты бактериального происхождения — *лизатов бактерий смесь (рибомунил, бронхо-мунал, имудон)*, *ликопид*;

4) интерлейкины, интерфероны и индукторы синтеза интерферонов — *гамма-интерферон*, *интерлейкин-1 (беталейкин)*, *интерлейкин-2 (пролейкин, алдеслейкин, ронколейкин)*.

Препараты гормонов тимуса. Являясь центральным органом иммунной системы, тимус вырабатывает несколько пептидных гормонов (порядка 8–10), которые обеспечивают созревание лимфоцитов и регуляцию разных стадий иммунного ответа. Из тимуса получен ряд экстрактивных препаратов (*тималин, тактивин* и др.), содержащих комплексы тимических гормонов. Сейчас начато применение препаратов чистых гормонов тимуса — *альфа-глутамил-триптофан (timoген)*. При угнетении или дисфункции иммунной системы препараты тимуса восстанавливают нарушенную деятельность подобно стимулирующим гормонам тимуса. Активируются клеточный и Т-зависимый гуморальный иммунитет, фагоцитоз, процессы регенерации тканей и кроветворения.

Тималин и *тактивин* назначают при состояниях и заболеваниях, обусловленных первичным или вторичным дефицитом иммунитета, в том числе при лечении остеомиелитов, хронического сепсиса, ожоговой болезни, трофических язв, пролежней, лучевых поражений (некрозов) тканей, хронических вялотекущих вирусных, грибковых, микробных инфекций и т. п. Показаны они и для профилактики инфекционных осложнений в посттравматическом и послеоперационном периодах, в процессе проведения лучевой терапии и химиотерапии опухолей.

Тималин вводят внутримышечно по 10–30 мг, курс лечения 5–20 дней.

Тактивин более активный препарат, его вводят подкожно по 0,1–0,2 мг/сут или через день.

Препараты тимуса не обладают антигенными свойствами, но у некоторых людей могут давать аллергические реакции.

Синтетические препараты свой иммуностимулирующий эффект реализуют, по-видимому, через мембранные рецепторы лимфоцитов, которые воспринимают различные влияния нейрогуморальной регуляции, в том числе гормоны тимуса.

Левамизол (декарис) рассмотрен ранее как средство лечения аскаридоза (см. «Противоглистные средства»), однако основное значение для медицины имеет его иммуностимулирующее действие. Левамизол повышает чувствительность иммунных клеток к гормонам тимуса, стимулирует систему клеточного и Т-зависимого гуморального иммунитета. Практически не влияет на нормальный иммунный ответ, но восстанавливает последний при его дефиците. Повышает фагоцитарную активность макрофагов, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку интерлейкинов и интерферонов. Назначается внутрь по 150 мг на прием (взрослым) после еды 1–2 раза в неделю; курс лечения от 2–3 нед. до 1 года. Препарат довольно токсичен, может вызывать желудочно-кишечные расстройства, гриппоподобный синдром, бессонницу. Наиболее опасным осложнением является агранулоцитоз.

Бендазол (дибазол) широко применялся в прошлом в качестве спазмолитического и антигипертензивного средства. Способность препарата стимулировать

иммунные реакции была впервые показана Н. В. Лазаревым. Дибазол активирует неспецифическую резистентность организма, повышая фагоцитарную активность макрофагов, увеличивая синтез антител, интерферонов. Действие препарата развивается медленно, поэтому его используют для профилактики, а не для лечения инфекционных заболеваний (гриппа и других ОРВИ в период эпидемий).

Подобными свойствами обладает *метапрот* (см. «Психостимулирующие средства»). Его нормализующее влияние на иммунную систему обусловлено способностью активировать синтез белков и энергопродукцию в тканях, в том числе в клетках иммунной системы. Метапрот усиливает образование антител, Т-зависимые иммунные ответы, систему неспецифической иммунорезистентности, особенно функцию макрофагов. В качестве иммуностимулятора используется при лечении вирусных гепатитов, назначается пациентам, часто болеющим ОРВИ, рецидивирующей розей и пиодермиями.

Препараты бактериального происхождения относятся к числу неспецифических иммуностимуляторов. *Лизатов бактерий смесь (рибомунил, имудон)* стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет, усиливают синтез интерферонов, повышают неспецифическую резистентность организма. Увеличивают эффективность противомикробной терапии, в связи с чем используются при лечении инфекций у больных со сниженным иммунитетом (пневмонии, бронхиты, риниты, синуситы, остеомиелит, гнойно-некротические процессы и т. п.). Рибомунил назначают внутрь по 3 таблетки или в виде гранул, предварительно растворенных в воде (1 пакетик), 1 раз утром натощак курсом по схеме.

Интерфероны (альфа-, бета-, гамма-) были рассмотрены как противовирусные средства. Из них *интерферон гамма* отличается меньшим влиянием на течение вирусной инфекции и значительной ролью в тонкой регуляции иммунных ответов. Он вырабатывается Т-лимфоцитами, стимулированными специфическими антигенами. Гамма-интерферон оказывает многогранное модулирующее влияние на клетки иммунной системы: повышает фагоцитарную активность макрофагов, усиливает действие Т-киллеров на инфицированные, поврежденные и опухолевые клетки; модулирует антителообразование; стимулирует выработку ряда белков, обеспечивающих противовирусное состояние клеток, останавливающих синтез ДНК и пролиферацию опухолевых и других клеток и т. д. Механизм действия интерферонов продолжает изучаться.

Применяется интерферон гамма (*ингарон*) для лечения различных онкологических заболеваний, ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других коллагенозов; при хронических вирусных (в том числе при гепатите В, С и D), грибковых и других инфекциях.

Побогными эффектами являются кратковременное повышение температуры тела через 1–2 ч после внутривенного введения, кожные сыпи.

В качестве иммуностимуляторов иногда используются индукторы интерферонов (*неовир, циклоферон, тилорон* и др. — см. «Противовирусные средства»), усиливающие выработку эндогенных интерферонов (в основном альфа- и бета-типов) клетками организма.

В стадии клинического изучения при врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях, а также при лечении злокачественных опухолей находятся рекомбинантные интерлейкин-1 (*беталейкин*), интерлейкин-2 (*алдеслейкин, пролейкин*) и ряд других медиаторов иммунной системы. Беталейкин уже сейчас с успехом применяется для поддержания механизмов иммунной защиты организма в хирургической практике, при химио- и радиотерапии опухолей.

Показания к применению иммуностимулирующих средств:

1) хронические вялотекущие и рецидивирующие вирусные, грибковые и бактериальные инфекции (тималин, левамизол, метапрот, интерфероны). Терапия направлена на усиление Т-зависимого гуморального иммунитета при его дефиците;

2) злокачественные опухоли и опухолеподобные заболевания крови (тималин, левамизол, гамма- и иногда альфа-интерферон). Цель применения препаратов — восстановить Т-киллерную систему иммунного «надзора». Разумеется, эти препараты не подменяют хирургических и иных методов лечения и предназначены для борьбы с метастазированием и профилактики рецидивов заболевания;

3) ревматоидный артрит и другие коллагенозы (левамизол, тималин, гамма-интерферон).

Применение иммуностимуляторов представляет собой новый подход к лечению этих заболеваний и является альтернативой назначения иммунодепрессантов (иногда их используют в чередующемся режиме).

Иммуностимулирующим действием обладают некоторые препараты растительного происхождения: из эхинаеи пурпурной (настойка эхинаеи, имунал), из корня солодки (сироп), из микроводоросли спируллины, а также растительные адаптогены — препараты женьшеня, элеутерококка, золотого корня. Они активируют преимущественно клеточный иммунитет, стимулируют фагоцитарную функцию макрофагов, способствуют высвобождению интерферонов, повышают неспецифическую резистентность организма. Применяются для профилактики и лечения (в составе комбинированной терапии) простудных заболеваний, гриппа, инфекционно-воспалительных процессов в носоглотке и ротовой полости и т. п.

Разработка иммуностимуляторов различного типа с прицельным действием на разные этапы физиологического иммунного ответа и неспецифическую резистентность организма — одно из важнейших и наиболее прогрессивных направлений фармакологии. Пока же набор средств, регулирующих иммунитет, и опыт их клинического применения ограничены и тактика применения препаратов продолжает уточняться.

Плазмозаменители, растворы для поддержания водно-солевого баланса и кислотно-щелочного равновесия, средства парентерального питания

Лекарственные средства перечисленных групп применяются в основном в порядке оказания неотложной помощи пострадавшим с ожогами, открытыми травмами, при значительной кровопотере и в состоянии шока, в ближайшем послеоперационном периоде. Реже они используются в других ситуациях, например при лечении кардиогенного шока и ишемического инсульта, для парентерального питания тяжелых больных. Применение их нередко оказывается спасительным и производится даже в процессе эвакуации пострадавших в оборудованных для этого машинах скорой помощи.

Плазмозаменители и растворы солей электролитов (кристаллоидов)

Плазмозаменители используются для выполнения лишь одной функции плазмы — создания необходимого ОЦК; выполнить другие функции они не могут (это нереально в принципе). Растворы кристаллоидов вводят для устранения дегидратации, нарушений баланса электролитов.

Плазмозаменители должны иметь следующие свойства: размеры молекул не должны позволять им преодолевать гистогематический барьер и выходить из сосудистого русла в ткани; обладать стабильным и достаточным осмотическим давлением раствора; отсутствием антигенных свойств и пирогенности; медленной биотрансформацией с образованием либо нейтральных конечных продуктов, либо вступающих в нормальный обмен, либо хорошо фильтрующихся с мочой; стойкостью при хранении и дешевизной. Далеко не все потенциальные плазмозаменители удовлетворяют этим требованиям.

Плазма донорской крови (нативная, замороженная, сухая) является естественным плазмозаменителем. Она содержит все составляющие жидкой части крови здорового человека: белки, липиды, гормоны, факторы свертывания и их антагонисты, электролиты и т. п. Замороженная плазма может храниться в морозильнике до 6 мес., сухая — несколько лет. Однако препараты плазмы дороги, не могут обеспечить в нужном объеме потребности травматологии, требуют особых способов хранения и могут быть небезразличными в антигенном отношении. Поэтому создание искусственных плазмозаменителей исключительно актуально, хотя они не воспроизводят все свойства нативной плазмы. Тем не менее различные плазмозаменители выполняют главную функцию: возмещают дефицит ОЦК при массивной кровопотере, плазмопотере, дегидратации. Кроме того, они обычно улучшают текучесть крови (реологические свойства) при ее сгущении и уменьшают опасность тромбообразования.

Декстраны. К ним относят растворы полисахаридов (на изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы), получаемые из культур определенных бактерий и лишенные антигенных свойств (у некоторых больных аллергические реакции все же возникают). Фармацевтически готовые к применению препараты декстранов представляют собой смеси полисахаридов с разной молекулярной массой: *полиглюкин* (молекулярная масса 40 000—100 000 Да, средняя 60 000 Да) и *реополиглюкин* (молекулярная масса 10 000 Да и более, средняя 35 000 Да). Благодаря меньшей молекулярной массе реополиглюкин («низкомолекулярный полиглюкин») благоприятно сказывается на реологических свойствах крови, существенно снижает агрегацию тромбоцитов, риск возникновения или прогрессирования тромбозов. Поэтому вливания ограниченных объемов реополиглюкина (порядка 400 мл) производят при ишемическом инсульте, инфаркте миокарда (кардиогенный шок), а также в послеоперационном периоде, когда ожидаются тромбозы (пластические и реконструктивные операции, значительная кровопотеря в ходе вмешательства, перитонит и пр.). В последних случаях вливание декстранов (предпочтительнее реополиглюкина) производят по ходу операции, затем в том же объеме на 1—2—4—7—10-е сутки послеоперационного периода, что позволяет предупредить гиперкоагуляцию и уменьшить вероятность тромботического процесса и эмболий. В зависимости от показаний общее количество введенного раствора декстрана может составлять до 2,5 л/сут (массивная кровопотеря, травматический и ожоговый шок и т. п.), чаще же вводят по 400—1200 мл/сут. В начале вливания обязательно проводят пробу на переносимость (аллергию). Декстраны подвергаются частичному гидролизу в организме, но в основном выводятся почками (за сутки до 70 % реополиглюкина), в связи с чем почечная недостаточность является *относительным противопоказанием* к их применению: можно вводить лишь в ограниченных объемах по жизненным показаниям и на протяжении одних суток. Применение декстранов *противопоказано* при черепно-мозговых травмах с повышением внутричерепного давления, при кровоизлияниях в мозг (геморрагический инсульт).

Поливидон (гемодез) представляет собой раствор синтетического низкомолекулярного поливинилпирролидона с набором фракций разного молекулярного веса (молекулярная масса 12 000–27 000 Да, в среднем порядка 15 000 Да). Растворителем является сбалансированный полиэлектролитный раствор, содержащий катионы натрия, кальция, магния, калия, анионы хлора и бикарбоната. Препарат уменьшает дефицит ОЦК, улучшает реологические свойства крови, отчасти мобилизует в сосудистое русло интерстициальную жидкость, увеличивает диурез. Предполагается, что гемодез способен сорбировать различные токсины, циркулирующие в крови, и стимулировать их выведение почками. В этой связи его рассматривают скорее как средство детоксикации, нежели как плазмозаменитель.

Основными показаниями к применению являются: интоксикация при ожоговой болезни, тяжелых дизентерийных, амебных и других энтероколитах, сепсисе, перитоните; посттравматические и послеоперационные интоксикации, тяжелая диспепсия у детей и т. п. Поскольку низкомолекулярный поливинилпирролидон быстро покидает организм (до 80 % введенной дозы экскретируется почками в течение 4 ч), он увлекает и сорбированные токсины, оказывает дегидратирующее действие при черепно-мозговых травмах с симптомами отека мозга.

Побочные эффекты. Гемодез обычно хорошо переносится, но иногда отмечают снижение АД (необходим контроль), тахикардию, затруднение дыхания, что требует коррекции.

Противопоказан при бронхиальной астме, остром нефрите, кровоизлиянии в мозг.

Растворы солей электролитов (кристаллоидов). Несколько вариантов таких растворов стандартного состава предназначены для внутривенного вливания с целью устранения явлений дегидратации. Интенсивная потеря жидкости имеет место при многих патологических состояниях; особенно легко она возникает у детей, а также у пожилых людей с возрастным уменьшением общего объема жидкости в организме. Дегидратация может быть следствием упорной диареи (холера, дизентерия, пищевые токсикоинфекции), неукротимой рвоты (чаще у детей), усиленного испарения с легких при длительных операциях, в послеоперационном периоде, с обожженной поверхности, результатом массивной кровопотери и т. п. Для предупреждения опасных для жизни последствий дегидратации и кровопотери необходима срочная и адекватная (без перегрузки жидкостью) их компенсация, в том числе растворами кристаллоидов. Переливание крови и плазмозаменителей отнюдь не исключает необходимости последующего вливания таких растворов с целью восполнения потери жидкости и улучшения реологии крови. Если же ни крови, ни плазмозаменителей нет, то своевременное вливание растворов кристаллоидов (даже простейшего из них — раствора натрия хлорида) может спасти жизнь. В тех же случаях, когда кровопотери нет, а налицо «чистая» дегидратация, применение растворов кристаллоидов является необходимым и достаточным.

Фармпромышленность выпускает готовые к применению растворы кристаллоидов разной сложности, а некоторые соли в таблетках и стерильных порошках (во флаконах или специальных упаковках) для приготовления стерильных растворов во внутрибольничных аптеках. Некоторые из растворов имеют и более узкое назначение (коррекция ацидоза или определенного электролитного дисбаланса и др.). Перечень основных растворов кристаллоидов приведен в табл. 90. В тех случаях, когда условий для внутривенных вливаний на месте происшествия и при эвакуации нет, при отсутствии противопоказаний (проникающие ранения живота,

перфорация или разрывы кишечника, желудка, бессознательное состояние, рвота) показано пероральное введение через катетер или питье (не форсировать, чтобы не вызвать рвоту) солевого раствора с достаточным объемом жидкости (1–1,5 л). Для этого выпускается в пакетиках *оральная регидратационная соль* (натрия хлорид и гидрокарбонат, калия хлорид, глюкоза); содержимое пакетика перед приемом растворяют в 1 л воды; по возможности в раствор для улучшения вкуса и профилактики рвоты можно перед приемом добавить 0,3–0,5 г лимонной кислоты.

Для вливаний растворов, не содержащих калия, *противопоказаниями* являются гипернатриемия, гипокалиемия, а для растворов, обогащенных ионами калия, — гиперкалиемия, недостаточность почек.

Напротив, гипокалиемия и признаки передозировки сердечных гликозидов являются показаниями для применения таких растворов. Наличие в растворах натрия бикарбоната и натрия лактата (лактосол) позволяет уменьшить явления метаболического ацидоза, обычно сопровождающего тяжелые повреждения и интоксикации, но не купирует выраженные нарушения кислотно-основного состояния (КОС).

Общими противопоказаниями являются: недостаточность сердца, угроза возникновения или признаки отека легких и мозга, кровоизлияние в мозг, острые заболевания почек.

Специально для коррекции дефицита ионов калия в сердце, стенке кишечника применяют реполяризующий раствор и ампулированные растворы калия и магния аспарагинат (*аспаркам, панангин*). Последний используется очень широко внутривенно капельно в острых случаях (ампульный раствор разводят в 3 раза 5 % декстрозой или изотоническим раствором натрия хлорида); в менее неотложных ситуациях — внутрь в драже.

Показаниями являются: нарушения сердечного ритма, в том числе при инфаркте миокарда, передозировке сердечных гликозидов, их профилактика, послеоперационный парез кишечника, паралитическая непроходимость. При этой патологии имеет место обеднение мышечных волокон ионами калия и магния. *Аспаркам* представляет собой комбинацию аспарагинатов этих катионов. Последние трудно проникают внутрь мышечных волокон (цель терапии), но в форме соли с аминокислотой аспарагином их входжение существенно улучшается. В реполяризующем растворе той же цели служат декстроза (глюкоза) с инсулином.

Противопоказанием к применению служит острая недостаточность почек. Применение раствора калия хлорида для купирования явлений острой гипокалиемии требует большой осторожности и высокой профессиональной квалификации (возможна остановка сердца!).

Важной задачей реаниматологии и интенсивной терапии является **коррекция нарушений КОС** — в основном метаболического ацидоза при тяжелых травмах, интоксикациях, в послеоперационном и постреанимационном периодах.

Нормальное течение биохимических реакций и функций органов требует поддержания КОС и pH крови в весьма узких границах — 7,34–7,40. Снижение pH уже до 7,3–7,25 ведет к расстройствам обмена и функций органов: множественному микротромбозу в мелких сосудах, усугубляющему гипоксию и провоцирующему дальнейший сдвиг реакции в кислую сторону, повышению проницаемости сосудистой стенки, потере клетками ионов калия и магния, железа, нарушению энергопродукции, прогрессирующим расстройствам функции ЦНС, сердца, печени, почек, легких. Совместимые с жизнью патологические отклонения pH также невелики: 6,8–7,8.

Для компенсации ацидоза используются растворы буферных веществ, которые либо связывают ионы водорода и затем выводятся почками (*трисамин, трометамол*), либо образуют с ними слабо диссоциирующие кислоты (*натрия гидрокарбонат, натрия лактат*). Вводят их внутривенно капельно (табл. 90).

Таблица 90

Солевые (кристаллоидные) растворы для устранения дегидратации, кратковременной ликвидации острого дефицита ОЦК, для коррекции электролитного и кислотно-щелочного дисбаланса

Препарат	Солевой состав, г в 1 л	Средний объем в/в вливаний*
Р-р натрия хлорида изотонический (физиологический)	NaCl 9,0	Капельно 1—2 л/сут (до 3 л/сут); начало вливания по показаниям может быть струйным (0,4—0,6 л)
Р-р Рингера—Локка	NaCl — 9,0; NaHCO ₃ , KCl, CaCl ₂ — по 0,2. Готовят <i>ex tempore</i> в больничных аптеках	То же
Р-р «Ацесоль»	NaCl — 5,0; KCl — 1,0, Na ацетат — 2,0	Капельно 400—800 мл/сут; для коррекции гипокалиемии
Р-р «Дисоль»	NaCl — 6,0; Na ацетат — 2,0	Для коррекции гиперкалиемии в индивидуальных дозах
Р-р «Трисоль»	NaCl — 5,0; KCl — 1,0; NaHCO ₃ — 4,0	Для коррекции ацидоза; при дегидратации до 1—2 л/сут
Р-р «Хлосоль»	NaCl — 4,75; KCl — 1,5; Na ацетат — 3,6	Для коррекции гипокалиемии и ацидоза в индивидуальных дозах
Р-р «Лактосол»	NaCl — 6,2; KCl — 0,3; CaCl ₂ — 0,16; MgCl ₂ — 0,1; Na лактат — 3,6; NaHCO ₃ — до pH 7,0—8,2	Для коррекции ацидоза и дегидратации, струйно, капельно от 1 до 3 л/сут
«Реполяризирующий раствор»	Глюкоза — 20,0; KCl — 3,0; инсулин — 40 ЕД. Готовят в больничной аптеке; инсулин добавляют непосредственно перед вливанием	Для коррекции гипокалиемии и дефицита К в клетках по 200—500 мл капельно за 40—90 мин под контролем ЭКГ
Трометамол-композитум	Трометамол — 36,6; сорбит — 50,0; KCl — 0,37; NaCl — 1,75; уксусная кислота — 6,2	Только для коррекции ацидоза в индивидуальных дозах под контролем КОС, до 300 мл/ч капельно

* Перед вливанием (и во время него) растворы следует подогреть до температуры 37—38 °С.

Значительно реже в неотложной практике приходится сталкиваться с метаболическим алкалозом. Он значительно труднее поддается лечению и оказывает более разрушительное влияние на функции органов и обмен веществ. Алкалоз вызывает гипокалиемию с нарушениями ритма и сокращений сердца, повышением токсичности сердечных гликозидов, нарушения нервно-мышечной передачи вплоть до развития судорог, и ряд других расстройств. Для коррекции алкалоза

используют раствор *аммония хлорида*, ингибитор карбоангидразы *ацетазоламид (диакарб)*; при высоком алкалозе прибегают к осторожному вливанию раствора HCl на 5 % растворе декстрозы под контролем pH крови. Все мероприятия по устранению нарушений электролитного баланса и КОС проводятся в больничных условиях под строгим лабораторным контролем.

Средства парентерального питания

Растворы сахаров, липидов и аминокислот, предназначенные для удовлетворения текущих энергозатрат организма, восстановительных процессов в клетках (синтезы белков, липопротеинов и пр.), когда питание естественным путем по тем или иным причинам невозможно.

Причин для осуществления парентерального питания в практике интенсивной терапии достаточно много: бессознательное состояние, нарушение акта глотания, перенесенные операции на пищеводе, желудке, ближайший период после других больших и травматических вмешательств, постреанимационный период, тяжелые инфекции и интоксикации, ожоговая болезнь и т. п. Во всех случаях парентеральное питание — вынужденная и временная мера.

С учетом возросших энергозатрат организма на борьбу с недугом необходимо снабдить его легкоусвояемыми источниками энергии, дающими как минимум 1800—2100 ккал/сут (взрослому). Традиционный выход видят во внутривенных вливаниях *растворов декстрозы (глюкозы)*. Это целесообразно и необходимо в наиболее остром периоде, но не решает проблемы, так как энергетическая эффективность глюкозы и углеводов вообще низкая (как и аминокислот). Покрыть энергопотребность только за счет вливания (капельно в вену, под кожу, в клизму) изотонического 5 % раствора декстрозы невозможно из-за перегрузки жидкостью, нарушений электролитного баланса, а повторные вливания концентрированных (25—40 %) растворов чреваты раздражением вен, флебитами и другими осложнениями. Выход из положения был найден путем создания для внутривенного введения ультраэмульсий наиболее энергоемких источников — жиров.

Фармацевтические фирмы выпускают несколько препаратов жировых эмульсий: *липофундин (интралипид)* и др. Они представляют собой 10 и 20 % ультраэмульсии очищенного соевого или хлопкового масла, в качестве эмульгаторов используют фосфолипиды сои, яичного желтка. Энергетическая ценность одного литра 20 % липофундина составляет 2000 ккал, т. е. полностью покрывает суточную потребность взрослого человека. Обычно капельно за 5—7 ч вводят в сутки не более 500 мл (максимальная доза взрослым 3 г/кг/сут).

Возможными *побочными реакциями* являются повышение температуры, озноб, тошнота.

Повторные вливания ультраэмульсий производятся лишь после того, как «просветлеет» плазма больного, т. е. очистится от введенного масла.

Применение жировых эмульсий в сочетании с растворами декстрозы позволяет в значительной мере покрыть потребности организма в калориях. Тем самым предупреждается распад белков организма и вовлечение аминокислот в энергетический обмен с образованием избытка азотистых шлаков. К тому же жировые эмульсии обеспечивают потребность в незаменимых (эссенциальных) полиненасыщенных жирных кислотах, необходимых для формирования клеточных мембран и процессов репарации.

Препараты аминокислот. Полное или дополнительное снабжение организма не только незаменимыми (не синтезирующимися в организме), но и заменимыми аминокислотами производят при подготовке к операциям и в послеоперационном периоде, после вмешательств на органах ЖКТ, при гипотрофии, ожоговой болезни, после травм и для обеспечения репаративных процессов при невозможности энтерального питания. Парентеральный путь используется вынужденно и временно и при первой возможности должен быть заменен на естественный, даже если для этого приходится прибегать к кормлению больного через катетер.

С целью восполнения дефицита белка (аминокислот) российскими и зарубежными фирмами выпускается множество препаратов разной степени готовности к включению в обмен и разной стоимости. К ним можно отнести:

1) растворы нативных белков донорской крови (*альбумин человеческий*), который используется и как средство белкового питания, и как плазмозаменитель (ограниченные объемы), и как средство детоксикации (сорбция альбуминами чужеродных веществ);

2) растворы гидролизатов (продуктов деградации) белков донорской крови, плацентарной крови, крови убойного скота, белков молока (*гидролизин, гидролизат казеина, аминокровин, фибриносол* и др.). Они не содержат цельных белков и лишены антигенных свойств, но гидролиз их неполный, поэтому в состав препаратов входят как заменимые и незаменимые аминокислоты в нестандартизованных соотношениях, так и низкомолекулярные пептиды;

3) стандартизованные препараты аминокислот точного состава (до 12—20 аминокислот) в оптимальных для протеинсинтезов отношениях (*инфузамин, полиамин, валин, аминокрозол, аминокронол детский* и др.). Оптимальное соотношение аминокислот имеет большое значение, так как при относительном дефиците любой из незаменимых аминокислот страдают многие протеинсинтезы.

Внутривенные вливания препаратов производят капельно в начале инфузии с малой скоростью (порядка 20 кап./мин), затем ее увеличивают до 60 кап./мин. Суточные дозы растворов зависят от конкретного показания и характера препарата (от 1 до 2 л) для взрослых.

Побочные эффекты и осложнения: чаще отмечают тромбофлебиты в месте введения, тошноту, озноб, чувство жара, покраснение кожи.

Противопоказаниями являются: острые расстройства гемодинамики, шок разного генеза, острая и подострая недостаточность функций печени и почек, уремия, ацидоз, гипокалиемия.

Для биосинтезов совершенно необходимо достаточное обеспечение оптимальным набором витаминов и микроэлементов. Для этого предназначен ряд поливитаминных комплексов с набором важнейших микроэлементов, в том числе для парентерального применения.

Общие мероприятия первой помощи при отравлениях

Число ядовитых веществ, вызывающих отравления, чрезвычайно велико. Изложить клинику отравлений и оказание помощи при всех возможных случаях является делом весьма сложным, поэтому необходимо выделить общие мероприятия первой помощи, выполнение которых будет полезным во всех случаях отравления.

Оказание первой помощи при острых отравлениях должно преследовать следующие цели:

1. Удалить яд с места его попадания в организм (обработать кожу и слизистые оболочки, промыть рот, нос, глаза, желудок, вызвать рвоту, дать слабительные средства).

2. Помешать яду всосаться и тем самым предупредить токсическое действие на жизненно важные функции организма (введение адсорбирующих, вяжущих, обволакивающих, слабительных средств).

3. Уменьшить концентрацию всосавшегося яда в крови и органах (усиленное питье, введение изотонического раствора кристаллоидов и глюкозы, мочегонные средства и др.).

4. Обезвредить яд путем применения специальных антидотов.

5. Устранить возникшие нарушения жизненно важных функций (стимуляция дыхания, сердечной деятельности и пр.).

Промывание желудка проводится во всех случаях поступления яда через рот. Чем раньше начато промывание, тем оно эффективнее. Обычно промывание производят теплой водой через резиновый зонд, введенный в желудок. На промывание расходуется 5–10 л воды. Для связывания яда целесообразно к воде добавить активированный уголь или до 0,5 % танина.

Вызывание рвоты. Рвота вызывается как с помощью рвотных средств (в настоящее время не применяются), так и раздражением слизистой оболочки зева каким-либо предметом. Лицам в бессознательном состоянии, если у них возникла рвота самопроизвольно, необходимо положить голову набок и опустить несколько вниз во избежание попадания рвотных масс в дыхательные пути.

Назначение адсорбирующих и обволакивающих средств

Из **адсорбирующих средств** наиболее эффективным является **активированный уголь**. Таблетки активированного угля (8–10 г) размельчаются, смешиваются с водой, и взвесь выпивается. Уголь хорошо адсорбирует различные алкалоиды, гликозиды, микробные токсины и др. После введения активированного угля необходимо назначить слабительные средства, чтобы удалить связанный яд из организма, так как адсорбция яда активированным углем временная.

Обволакивающие вещества (кисель, молоко, яичный белок и др.) защищают слизистую желудка от раздражающих и прижигающих веществ (кислоты, щелочи). Обволакивающие вещества, содержащие жиры (молоко, масло), противопоказаны при отравлении веществами, хорошо растворяющимися в них (фосфор и др.), так как в этом случае усиливается всасывание яда. Кроме того, при отравлении алкалоидами и солями тяжелых металлов следует использовать принцип несовместимости лекарственных веществ, т. е. назначать такие средства (молоко, яичный белок), которые образуют с ядом нерастворимые соединения; тем самым замедляется всасывание яда.

Опорожнение кишечника наиболее быстро достигается приемом растворов солевых слабительных (**магния сульфат** или **натрия сульфат** — 30,0 порошка на 2–3 стакана воды).

Увеличение диуреза достигается путем обильного питья минеральных щелочных вод, парентерального введения больших количеств жидкостей, назначения мочегонных средств (**маннитол**, **фуросемид**). Увеличение мочеотделения способствует удалению яда из организма.

Мероприятия по устранению нарушений дыхания, сердечной деятельности и других расстройств. При резком угнетении дыхания решающее значение имеет немедленное использование аппарата для искусственного дыхания. Выгодно сделать интубацию трахеи. При отсутствии аппарата искусственного дыхания (место происшествия, период транспортировки) применяют ручное искусственное дыхание. Для рефлекторной стимуляции дыхательного центра также назначают вдыхание нашатырного спирта. При выраженной сердечной слабости прибегают к капельному вливанию *раствора допамина*. Для поднятия уровня АД при падении сосудистого тонуса проводят капельное вливание *раствора норэпинефрина* (1 мл 0,1 % раствора на 200 мл раствора декстрозы или физиологического раствора) или других сосудосуживающих средств: *фенилэфрина* (1–2 мл 1 % раствора на 250 мл физиологического раствора) или *эфедрина* (5 % 1–2 мл на 250 мл декстрозы). При отсутствии условий для капельного внутривенного вливания растворов эфедрин или фенилэфрин вводят внутримышечно по 1 мл ампульного раствора.

Мероприятия при судорогах. Некоторые яды вызывают судороги различной силы и продолжительности. Наиболее эффективным средством в этом случае является *диазепам* (см. «Противосудорожные средства»).

В случаях аллергических реакций, вызванных лекарственными веществами, пищевыми продуктами или ядами, назначаются противогистаминные препараты (*дифенгидрамин, прометазин*). Хороший десенсибилизирующий эффект оказывает *преднизолон*.

При анафилактическом шоке лечение начинают с введения сосудосуживающих средств (*адреналин*) (см. «Противоаллергические средства»).

Если отравление сопровождается сильным болевым синдромом (отравление кислотами, щелочами и др.), назначают анальгетики (*морфин, тримеперидин*).

Во всех случаях тяжелых отравлений, наряду с указанными мероприятиями, проводится общеукрепляющая терапия: введение декстрозы, витаминов, полноценное питание, покой. Для профилактики пневмоний назначают антибиотики.

Антидотная терапия. Несмотря на высокую эффективность общих мероприятий при отравлениях, наибольшую ценность они приобретают, если проводятся наряду с применением противоядий, обезвреживающих именно тот яд, который вызвал отравление, а также специфических антагонистов (например, *атропин* при отравлениях ингибиторами холинэстеразы, холиномиметиками и т. п.).

В любом медицинском пункте, в приемных отделениях больниц, в аптеках имеются утвержденные стандартные таблицы оказания неотложной помощи, которыми следует пользоваться при необходимости; нередко они включены и в рецептурные справочники.

Вопросы и тестовые задания для самоконтроля

Гормональные средства

1. К гормональным препаратам передней доли гипофиза относятся:

Варианты ответов:

- а) тетракозактид;
- б) окситоцин;
- в) соматропин;
- г) октреотид;
- д) фоллитропин-альфа.

2. При гипертиреозе применяют:

Варианты ответов:

- а) левотироксин натрия;
- б) пропилтиоурацил;
- в) кальцитонин;
- г) тиамазол;
- д) терипаратид.

3. Какие препараты инсулина обладают коротким и ультракоротким действием:

Варианты ответов:

- а) инсулин-изофан;
- б) инсулин аспарт;
- в) инсулин гларгин;
- г) инсулин глулизин;
- д) инсулин растворимый?

4. Для лечения сахарного диабета типа II применяются:

Варианты ответов:

- а) глибенкламид;
- б) пропилтиоурацил;
- в) метформин;
- г) вилдаглиптин;
- д) терипаратид;
- е) глюкагон;
- ж) акарбоза.

5. Какие фармакологические эффекты характерны для преднизолона:

Варианты ответов:

- а) иммунодепрессивный;
- б) противовоспалительный;
- в) репаративный;
- г) противошоковый;
- д) гипогликемический;
- е) противоаллергический;
- ж) иммуностимулирующий;
- з) антитоксический?

6. Какие глюкокортикоидные препараты применяются ингаляционно для лечения бронхиальной астмы:

Варианты ответов:

- а) будесонид;
- б) преднизолон;
- в) беклометазон;
- г) дексаметазон;
- д) флуоцинолона ацетонид;
- е) флутиказон?

7. Флудрокортизон:

Варианты ответов:

- а) глюкокортикоидный препарат;
- б) минералокортикоидный препарат;
- в) применяется при воспалительных заболеваниях кожи;
- г) применяется при бронхиальной астме;
- д) применяется при хронической недостаточности надпочечников.

8. Эстрадиол:

Варианты ответов:

- а) гестагенный препарат;
- б) эстрогенный препарат;
- в) применяется при недостаточной функции яичников;
- г) применяется при недостаточной функции желтого тела;
- д) применяется при климактерических расстройствах у женщин.

9. Для предупреждения беременности применяются:

Варианты ответов:

- а) ригевидон;
- б) кломифен;
- в) марвелон;
- г) триквилар;
- д) ципротерон;
- е) окситоцин;
- ж) жанин.

10. Установить групповую принадлежность:

- а) кломифена;
- б) ципротерона;
- в) мифепристона:

Варианты ответов:

- а) антиандрогенный препарат;
- б) антигестагенный препарат;
- в) антиэстрогенный препарат.

Гиполипидемические средства

1. Угнетают синтез холестерина в печени:

Варианты ответов:

- а) никотиновая кислота;
- б) фенофибрат;
- в) аторвастатин;
- г) эзетимиб;
- д) симвастатин.

2. Нарушает всасывание холестерина в кишечнике:

Варианты ответов:

- а) ловастатин;
- б) эзетимиб;
- в) ципрофибрат;
- г) никотиновая кислота.

3. Ускоряют катаболизм ТГ в ЛПОНП и снижают содержание преимущественно ТГ в крови:

Варианты ответов:

- а) фенофибрат;
- б) правастатин;
- в) никотиновая кислота;
- г) ципрофибрат;
- д) эзетимиб.

4. Снижает содержание в плазме ЛПОНП, в меньшей степени ЛПНП и повышает содержание ЛПВП:

Варианты ответов:

- а) эзетимиб;
- б) розувастатин;
- в) никотиновая кислота;
- г) фенофибрат;
- д) омега-3-триглицериды.

Витаминные препараты.

Стимуляторы процессов регенерации и кроветворения

1. К препаратам водорастворимых витаминов относятся:

Варианты ответов:

- а) пиридоксин;
- б) ретинол;
- в) эргокальциферол;
- г) рибофлавин;
- д) никотиновая кислота;
- е) токоферол;
- ж) тиамин.

2. К препаратам жирорастворимых витаминов относятся:

Варианты ответов:

- а) биотин;
- б) токоферол;
- в) альфакальцидол;
- г) кокарбоксилаза;
- д) цианокобаламин;
- е) бетакаротен;
- ж) аскорбиновая кислота.

3. Какие витамины необходимы для улучшения сумеречного зрения:

Варианты ответов:

- а) ретинол;
- б) тиамин;
- в) рибофлавин;
- г) пиридоксин;
- д) токоферол?

4. Какие витаминные препараты назначают при вялозаживающих ранах, ожогах:

Варианты ответов:

- а) тиамин;
- б) пиридоксин;
- в) ретинол;
- г) эргокальциферол;
- д) декспантенол?

5. Какие витамины обладают выраженной антиоксидантной активностью:

Варианты ответов:

- а) пиридоксин;
- б) токоферол;
- в) тиамин;
- г) аскорбиновая кислота;
- д) колекальциферол;
- е) ретинол?

6. Какой витаминный препарат влияет на обмен кальция и фосфора:

Варианты ответов:

- а) эргокальциферол;
- б) тиамин;
- в) пиридоксин;
- г) токоферол;
- д) никотиновая кислота?

7. К нестероидным анаболикам относятся:

Варианты ответов:

- а) нандролон;
- б) оротовая кислота;
- в) инозин;
- г) эпозетин альфа;
- д) метилурацил;
- е) цианокобаламин.

8. При гипохромной анемии применяются:

Варианты ответов:

- а) железа сульфат;
- б) цианокобаламин;
- в) фолиевая кислота;
- г) железа гидроксида полимальтозный комплекс;
- д) эпозетин альфа.

9. К средствам, стимулирующим лейкопоэз, относятся:

Варианты ответов:

- а) эпозетин альфа;
- б) филграстим;
- в) цианокобаламин;
- г) молграмостим;
- д) железа сульфат.

10. Способствуют восстановлению нервной ткани:

Варианты ответов:

- а) цианокобаламин;
- б) церебролизин;
- в) винпоцетин;
- г) филграстим;
- д) пирацетам;
- е) нандролон.

11. Улучшают структуру и минерализацию костной ткани:

Варианты ответов:

- а) эргокальциферол;
- б) цианокобаламин;
- в) алендроновая кислота;
- г) нандролон;
- д) фолиевая кислота;
- е) солкосерил.

12. Стимулируют восстановление хрящевой ткани:

Варианты ответов:

- а) золендроновая кислота;
- б) хондроитина сульфат;

- в) колекальциферол;
- г) цианокобаламин;
- д) глюкозамин.

Противоопухолевые (антибластомные) средства

1. К противоопухолевым средствам антиметаболитам относятся:

Варианты ответов:

- а) циклофосфамид;
- б) метотрексат;
- в) фторурацил;
- г) аспарагиназа;
- д) меркаптопурин;
- е) бусульфан.

2. Противоопухолевые антибиотики:

Варианты ответов:

- а) винбластин;
- б) митимицин;
- в) этопозид;
- г) дактиномицин;
- д) метотрексат.

3. Противоопухолевые алкилирующие средства:

Варианты ответов:

- а) хлорамбуцил;
- б) меркаптопурин;
- в) тамоксифен;
- г) циклофосфамид;
- д) цитарабин;
- е) цисплатин.

4. Противоопухолевые средства направленного действия:

Варианты ответов:

- а) винкристин;
- б) аспарагиназа;
- в) иматиниб;
- г) алдеслейкин;
- д) паклитаксел;
- е) ритуксимаб.

5. Побочные эффекты циклофосфамида:

Варианты ответов:

- а) тошнота и рвота;
- б) сердечные аритмии;
- в) выпадение волос;
- г) анемия, лейкопения;
- д) спазм бронхов.

6. Средства, усиливающие контроль иммунной системы над опухолевым ростом:

Варианты ответов:

- а) преднизолон;
- б) алдеслейкин;
- в) гефетиниб;
- г) интерферон-альфа-2b.

Средства, влияющие на систему свертывания крови**1. К средствам, снижающим агрегацию тромбоцитов, относятся:**

Варианты ответов:

- а) клопидогрел;
- б) варфарин;
- в) ацетилсалициловая кислота;
- г) аминакапроновая кислота;
- д) абциксимаб;
- е) менадиона натрия бисульфит.

2. Определите механизм антиагрегантного действия:

- а) тиклопидина;
- б) ацетилсалициловой кислоты;
- в) эптифибатид:

Варианты ответов:

- а) блокирует гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы Tц;
- б) угнетает синтез тромбоксана A₂;
- в) блокирует рецепторы АДФ.

3. К антикоагулянтам прямого действия относятся:

Варианты ответов:

- а) аценокумарол;
- б) гепарин натрия;
- в) ацетилсалициловая кислота;
- г) абциксимаб;
- д) эноксапарин натрия;
- е) бивалирудин.

4. Нарушают синтез факторов свертывания крови в печени:

Варианты ответов:

- а) варфарин;
- б) надропарин кальция;
- в) аценокумарол;
- г) клопидогрел;
- д) ривароксабан.

5. Фибринолитическим действием обладают:

Варианты ответов:

- а) аминокaproновая кислота;
- б) алтеплаза;
- в) абциксимаб;
- г) стрептокиназа;
- д) проурокиназа;
- е) транексамовая кислота.

6. Какой препарат применяется для остановки кровотечения, вызванного повышенным фибринолизом (после операции на легком):

Варианты ответов:

- а) алтеплаза;
- б) варфарин;
- в) аprotинин;
- г) тромбин;
- д) менадиона натрия бисульфит?

7. При капиллярном кровотечении местно применяется:

Варианты ответов:

- а) этамзилат;
- б) протамина сульфат;
- в) менадиона натрия бисульфит;
- г) тромбин;
- д) урокиназа.

8. Какой препарат стимулирует синтез факторов свертывания крови в печени:

Варианты ответов:

- а) протамина сульфат;
- б) менадиона натрия бисульфит;
- в) надропарин кальция;
- г) аминокaproновая кислота;
- д) этамзилат?

Средства, влияющие на иммунные реакции**1. Какие антигистаминные средства не оказывают выраженного седативного действия:**

Варианты ответов:

- а) прометазин;
- б) лоратадин;
- в) мебгидролин;
- г) хлоропирамин;
- д) цетиризин;
- е) дифенгидрамин?

2. Тормозят высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток:

Варианты ответов:

- а) кромоглициевая кислота;
- б) дезлоратадин;
- в) недокромил;
- г) кетотифен;
- д) зафирлукаст;
- е) фамотидин.

3. К конкурентным антагонистам медиаторов аллергии относятся:

Варианты ответов:

- а) хлоропирамин;
- б) фексофенадин;
- в) недокромил;
- г) зафирлукаст;
- д) теофиллин;
- е) кромоглициевая кислота.

4. Функциональными антагонистами медиаторов аллергии при аллергическом бронхоспазме являются:

Варианты ответов:

- а) кетотифен;
- б) сальбутамол;
- в) лоратадин;
- г) ипратропия бромид;
- д) аминофиллин;
- е) кромоглициевая кислота.

5. Препарат выбора для экстренной помощи при анафилактическом шоке:

Варианты ответов:

- а) дифенгидрамин;
- б) лоратадин;
- в) эпинефрин;
- г) аминофиллин.

6. При аллергическом рините в качестве функционального антагониста гистамина применяется:

Варианты ответов:

- а) кромоглициевая кислота;
- б) клемастин;
- в) ипратропия бромид;
- г) ксилометазолин;
- д) цетиризин.

7. Для предупреждения реакции отторжения трансплантата применяются:

Варианты ответов:

- а) циклоспорин;
- б) зафирлукаст;

- в) алдеслейкин;
- г) базиликсимаб;
- д) хлорохин;
- е) преднизолон.

8. Для лечения аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита и т. п.) применяются:

Варианты ответов:

- а) дифенгидрамин;
- б) азатиоприн;
- в) преднизолон;
- г) алдеслейкин;
- д) метотрексат;
- е) хлорохин;
- ж) хлоропирамин.

9. К стимуляторам иммунитета относятся:

Варианты ответов:

- а) левамизол;
- б) преднизолон;
- в) анаферон;
- г) тимуса экстракт;
- д) циклоспорин;
- е) азатиоприн.

10. Стимулируют выработку интерферонов в организме:

Варианты ответов:

- а) тилорон;
- б) циклоспорин;
- в) интерферон гамма;
- г) неовир;
- д) циклоферон;
- е) преднизолон.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ*

А

- Абактал 147, 148
Абомин 440
Агеста 478, 521
Адреналин 239, 240, 244, 247, 599, 614
Азаметония бромид 231, 235, 236, 385, 388, 407
Азатиоприн 601, 602
Азафен 335, 336
Азидотимидин 171, 175
Азилект 301
Азитромицин 113, 133, 134, 458
Азота закись 263, 265, 272, 292, 417
Азтреонам 113, 127, 128
Аира корневища 203, 204, 440, 446
Акарбоза 506, 509
Акинетон 301
Аккупро 386
Аколат 596
Актилизе 584
Актиферрин 553
Актовегин 567
Албендазол 186, 187, 188
Алгедрат 446, 447
Алдеслейкин 570
Алендроновая кислота 564
Алискирен 386, 397
Аллапинин 432, 434
Алмагель 205, 446, 447
Алмагель А 446
Алмагель Нео 446
Алоэ листья 474
Алтеплаза 584
Алтея корень 360, 361
Альбетор 252, 256, 386, 392, 407
Альбумин человека 612
Альтевир 172
Альфа-глутамил-триптофан 604
Альфакальцидол 535
Альфа нормикс 139
Альфюзозин 252, 254, 258
Алюминия фосфат 446, 447
Амантадин 301, 302
Амарил 506
Амбен 586
Амбробене 360
Амброксол 360, 363, 364, 368
Амикацин 113, 130, 131, 132, 156, 160
Амиксин 172
Аминазин 319, 320, 406
Аминокапроновая кислота 585, 588
Аминометилбензойная кислота 586, 588
Аминосалициловая кислота 143, 155, 156, 159, 160
Аминофиллин 97, 372, 373, 375, 376, 430, 598
Амиодарон 432, 435, 437
Амитриптилин 335–338
Амлодипин 386, 398–400, 409, 413, 415
Аммония хлорид 81, 151, 360, 366, 611
Амоксиклав 112, 124, 161
Амоксициллин 112, 123, 124, 161, 453, 458
Аморолфин 164, 169, 170
Ампиокс 112, 124
Ампициллин 112, 120, 123–126, 128, 131, 147
Амфетамин 95, 339–341
Амфотерицин В 113, 114, 130, 164, 166–168, 170, 185
Анальгин 314, 417
Анаприлин 252, 385, 409, 414, 432
Анастрозол 570
Анаферон 604
Ангиокс 580
Анданте 282, 284
Андрогель 524
Анестезин 197
Анестезол 202
Антралив 465
Апидра 502
Апизартрон 208
Апоморфин 323, 466
Аралии корень 347
Апротекс 586

* Источник названий препаратов: *Шашкова Г. В., Лепехин В. К., Бешлиева Е. Д.* Справочник синонимов лекарственных средств. — 16-е изд. — М.: Фармединфо, 2015.

Перерабатывается и переиздается ежегодно. В нем содержатся только зарегистрированные препараты с правильным написанием названий (МНН) и синонимов по официальным материалам МЗ РФ и ВОЗ.

Апротинин 443, 586, 588, 599
Апровель 386
Арбидол 172, 173, 177
Ардуан 231
Арифон 375, 386
Артезин 252, 385
Артикаин 197, 202
Артишока листьев экстракт 462
Аскорбиновая кислота 535, 540–542, 553
Аскорил 360, 361
Аскорутин 542
Аскофен-П 314, 318
Аспарагиназа 570
Аспаркам 428, 437, 609
Аспирин 314, 573
Атаракс 327, 332, 467, 468
Атенолол 252–258, 385, 390, 409, 413, 432, 435
Атеростат 527
Аторвастатин 527
Аторис 527
Атосибан 478, 480
Атракурия безилат 231
Атровент 230, 231, 371
Атропин 224–237, 269, 302, 318, 370, 428, 437, 454, 455, 461
Аугментин 124
Аурорикс 335
Аутоплекс 587
Афобазол 327, 332
Ацеокумарол 581
Ацесоль 610
Ацетазоламид 295, 374, 375, 378–380
Ацетилсалициловая кислота 314, 318, 319, 379, 418, 422, 545, 573, 574, 599
Ацетилцистеин 3, 360, 363, 364, 368
Ацидин-пепсин 441
Ацикловир 171–174
АЦЦ 3, 360, 363

Б

Баета 506, 509
Базиликсимаб 601, 603
Баклофен 299, 300
Бактисубтил 477
Бактрим 145
Бальзам Шостаковского 205
Батрафен 164, 169
Бевацизумаб 570

Беклометазон 373, 515
Беклоспир 372
Бендазол 401, 604
Бензалкония хлорид 104, 107
Бензатина бензилпенициллин 112, 122
Бензилбензоат 109
Бензилпенициллин 112, 120–123
Бензобарбитал 295–297
Бензокаин 197, 202, 205, 446, 469
Бензонал 295
Беротек 244, 370
Бесалол 105
Бессмертника цветки и плоды 462
Бетадин 104
Бетакард 385
Бетакаротен 535, 542
Бетаксолол 252, 256, 258, 385, 390, 409, 414
Беталок 17, 252, 385, 409, 432
Бетаметазон 514, 516
Бетаферон 172
Бивалирудин 580
Бикалутамид 524, 570
Бипериден 301, 302, 325
Бисакодил 475
Бисептол 145, 556
Биспролол 252, 258, 385, 386, 390, 409, 413, 414
Бифидобактерии бифидум 477
Бифидумбактерин 477
Бифоназол 164, 165, 169, 170
Бициллин-1 112, 121, 122
Бициллин-3 112, 121, 122
Бициллин-5 112, 121, 122
Блеомицин 569
Борная кислота 105, 108, 109
Бревиблок 252, 432
Брилинта 575
Бриллиантовый зеленый 105, 110
Бромгексин 360, 363, 364, 366, 368
Бромкриптин 301, 302, 326
Бронхолитин 251, 366, 367
Бронхо-мунал 604
Будесонид 251, 372, 515, 597,
Бупивакаин 197, 200–202
Бупренорфин 303–306, 308, 310, 311
Бусерелин 494, 570
Буспирон 327, 332
Бусульфан 568
Бутамират 309, 365–368
Буторфанол 304–308, 310–312

В

Вазелин 49, 51, 206
Вазелиновое масло 50, 472
Валацикловир 172–174
Валганцикловир 172, 174
Валерианы препараты 332
Валидол 208, 408, 416
Валокордин 333, 416
Валосердин 333
Валсартан 386, 397, 398
Вальпроевая кислота 295–299, 339
Ванкомицин 113, 114, 122, 128, 129, 135, 138, 140, 599
Варфарин 580, 581
Венорутон 535, 542
Венофер 553
Вентер 456
Верапамил 386, 391, 399–401, 409, 413, 415, 432, 436, 437
Вермокс 187
Верошпирон 375, 382, 386
Викаир 204, 244, 460
Викалин 204, 446, 455, 460
Викасол 535, 582, 585, 586
Виктоза 506, 509
Вилдаглиптин 506, 509
Винбластин 569
Винилин 205
Винкристин 569
Винпоцетин 420, 421, 561
Випросал В 208
Виразол 171, 176
Виролекс 173
Вискен 252, 385, 409
Висмута трикалия дицитрат 108, 203, 204, 455, 459, 460
Витамин А 439, 461, 465, 525–527, 530, 535, 542
Витамин В₁ 465, 535, 536, 550, 554
Витамин В₂ 465, 535, 537, 550
Витамин В₃ 535, 538
Витамин В₆ 158, 160, 465, 526, 530, 535, 537, 539, 550, 554, 561
Витамин В₇ 535, 540
Витамин В₉ (В₁₂) 535, 555, 556, 561
Витамин В₁₂ 273, 465, 535, 536, 550, 555, 557
Витамин С 465, 526, 530, 535, 540, 554, 561, 566, 590

Витамин D 439, 461, 499, 535, 550, 562–565
Витамин Е 464, 465, 525–527, 530, 535, 544, 550, 559, 566
Витамин К₁ 535, 581, 586
Витамин К₂ 535, 586
Витамин К₃ 535, 582, 586
Витамин Р 465, 535, 542, 590
Витамин РР 358, 465, 535, 538, 550
Водорода пероксид 104, 106
Вольтарен 314
Вориконазол 164, 165, 170

Г

Габапентин 295–297, 299
Галазолин 244, 245
Галантамин 223, 228, 229
Галвус 506, 509
Галоперидол 300, 320–326, 467
Галотан 264, 265, 269–272, 276, 278–280, 430
Ганцикловир 171, 172, 174
Гастрозол 452
Гастроцепин 231, 455
Гатифлоксацин 147, 149
Гвайфенезин 360, 361, 366, 367
Гевискон 446
Гексаметилентетрамин 105
Гексамидин 295
Гексопреналин 244, 247, 251, 478–480
Гексэстрол 520
Гелусил Лак 446
Гельминтокс 187
Гемифлоксацин 147, 149
Гемодез 608
Гемофер 553
Генотропин 495
Гентамицин 113, 125, 130, 131, 516, 566
Гепарин натрия 578, 579
Гидрокортизон 373, 510, 515–519
Гидроксипрогестерон 478, 480, 521
Гидроксизин 327, 332, 467, 468
Гидроксихлорохин 180, 181, 183, 601
Гидроталцит 446
Гидрохлоротиазид 374, 375, 380–383, 386, 398, 402
Гимекромон 462, 463
Гинепристон 521
Гинестрил 478

- Гинипрал 247, 478
Гиосцина бутилбромид 231, 234, 463, 469
Гипотиазид 375, 386, 402
Гирудин 576, 580
Глауцин 309, 365—367
Глибенкламид 506
Гликлазид 506
Глимепирид 506
Глицин 79, 345, 347, 422, 539, 557
Глутаминовая кислота 212, 274, 539, 557, 581
Глюкагон 493, 500, 503, 507, 509, 510
Глюкобай 506, 509, 510
Глюкоза 510, 511, 536, 541, 547, 560, 561, 607, 609—611, 613
Глюкозамин 565, 566
Глюкофаж 506, 508
Гозерелин 494, 495, 570
Гонадотропин хорионический 495
Гопантеповая кислота 345
Гордокс 443, 586, 588
Грамицидин С 113, 129, 130
Грандаксин 327
Гранисетрон 467, 468
Гризеофульвин 113, 115, 164, 168, 169, 170
Гуанфацин 244—246, 385, 387, 388, 404
Гутталакс 475
- Д**
Дабигатрана этексилат 580
Дактиномицин 569
Далтепарин натрия 578
Даназол 495
Дапсон 180
Даунорубицин 569
Деанола ацеглумат 345
Дезлоратадин 594, 596
Дезогестрел 521, 522
Декарис 188, 604
Дексаметазон 140, 373, 469, 514, 516, 517, 570, 599, 603
Декспантенол 535, 538
Декстран 32, 607
Декстрола 146, 249, 251, 417, 419, 428, 443, 599, 609, 61, 614
Декстрометорфан 366, 365
Делагил 181
Де-нол 108, 203, 204, 455, 459, 460
Дермовейт 516
Десмопрессин 496
Десфлуран 265, 271, 279, 280
Джозамицин 113, 133
Диазепам 201, 239, 276, 277, 282—284, 292, 299, 326—331, 469, 614
Диазолин 594
Диакарб 295, 375, 611
Дибазол 401, 604, 605
Дигоксин 419, 423, 425—428, 432, 436, 437
Диклофенак 314, 316—318, 379, 602
Дилатренд 252, 386, 392
Дилтиазем 386, 391, 399, 401, 409, 413, 415, 432, 436, 437
Димедрол 362, 417, 467, 468, 594, 596
Дименгидринат 467, 468
Динатон 589
Динитрогена оксид 265, 272, 273, 275, 279, 292, 417,
Диноппрост 478, 480, 481, 521
Диноппростон 478, 480, 481
Диован 386
Диосмектит 206, 477
Дипиридамол 575
Диротон 386
Дисоль 610
Дисульфирам 290, 291
Диувер 375, 386
Дифенгидрамин 277, 280, 317, 362, 417, 467, 468, 594—598, 614
Дифенин 294, 295
Дифлюкан 164
Дицинон 589
Добутамин 244, 246, 250, 251, 419, 427, 428, 429
Доксазозин 253, 254, 256, 258, 385, 389, 404, 405
Доксиламин 282, 285
Доксициклин 113, 132, 133, 180, 181, 183
Домперидон 467, 468, 470
Дона 565
Донормил 282, 285
Допамин 244, 247—251, 302, 419, 427, 429, 599, 614
Допегит 244, 246, 385, 388
Дормикум 282
Дорназа альфа 360, 364
Драмина 467
Дроперидол 276, 277, 310, 320—325, 406, 407, 417

Дротаверин 314, 318, 461, 463, 469, 480
Дуба кора 477
Дюфалак 473

Ж

Жанин 522
Железа гидроксида полимальтозат 553
Железа гидроксида сахарозный комплекс 553
Железа сульфат 553
Железа фумарат 553
Железа хлорид 553
Женьшень корень 347—349

З

Задитен 597
Залдиар 314
Залеплон 282—284, 286
Заманихи корень 347
Занамивир 171—173
Зафирлукаст 373, 596
Зивокс 155
Зидовудин 171, 172, 175, 558
Зинфор 127
Зовиракс 171, 173
Зокор 527
Золендроновая кислота 564
Золофт 335
Золпидем 282—284, 286
Зомета 564
Зопиклон 282—284
Зофран 467
Зуклопентиксол 320, 322

И

Ибуклин 314
Ибупрофен 17, 314, 316—319, 532
Ивабрадин 409, 415
Ивадал 282, 284
Изокет 411
Изоконазол 165
Изониазид 156, 157—159, 162, 539, 540, 557
Изоптин 386, 409, 432
Изосорбида динитрат 409, 411, 412, 415, 417
Изосорбида мононитрат 409, 411
Изофлуран 265, 271, 273, 280

Иматиниб 570
Имипенем 113, 128, 161
Имипенем + циластатин 113, 128, 161
Имипрамин 334—338
Иммунал 606
Имован 282, 284
Имодиум 309, 477, 598
Имудон 604, 605
Ингитрил 586
Индакатерол 370
Индапамид 374, 375, 381, 382, 386, 402
Индинавир 171, 172, 175
Индометацин 314, 319, 457
Инозин 536, 548, 549, 604
Инспра 375, 382
Инсулин аспарт 502
Инсулин гларгин 502
Инсулин глулизин 502
Инсулин двухфазный 502
Инсулин деглудек 502
Инсулин детемир 502
Инсулин-изофан 502
Инсулин лизпро 502
Инсулин растворимый 501, 502
Интал 371, 373, 597, 598
Интегрилин 576
Интерлейкин-1 600, 604, 605
Интерлейкин-2 570, 600, 604, 605
Интерферон альфа-2а 172, 176, 177, 570
Интерферон альфа-2b 172, 176, 177, 570
Интерферон гамма 605
Интерферон лейкоцитарный человеческий 171, 173, 176
Интралипид 611
Интрон А 172, 176, 177, 570
Инфликсимаб 601
Ипратропия бромид 230, 231, 234, 251, 371, 598
Ирбесартан 386, 397
Ирсар 386
Итопра 470
Итоприд 470
Итраконазол 164, 165, 169, 170
Ихтамол 105, 109
Ихтиол 105, 109

Й

Йод 14, 104, 106
Йодбаланс 497

Йодинок 104, 106

Йодовидон 104

Йодокомб 497

Йодомарин 497

Йодтирокс 497

Йохимбин 252, 254

К

Кавинтон 420, 421, 561

Кагоцел 172, 177

Календулы цветки 105, 110

Калия и магния аспарагинат 428, 432,
437, 609

Калия бромид 333

Калия йодид 106, 497, 498

Калия перманганат 104, 107

Калия хлорид 428, 432, 437, 609

Кальцекс 109

Кальцитонин 493, 496, 498, 499, 562, 563,
565

Кальцитриол 499, 535, 564

Кальция карбонат 446, 447, 449

Калия оротат 548

Кальция хлорид 30, 109, 255, 498, 581

Камфора 357

Канамицин 113, 130, 131, 156, 157, 159, 160

Кандесар 386, 397

Кандесартан 386, 397

Капекватабин 569

Капотен 386

Капреомицин 113, 156, 157, 159, 160, 162

Капсаицин 207, 208

Каптоприл 386, 395, 396, 407, 427

Карбамазепин 91, 295, 297–299, 339

Карбахол 223, 225

Карбоксим 230

Карболовая кислота 105, 109

Карбоцистеин 360, 363

Карведилол 252, 256, 258, 386, 392

Кардикет 409

Кадил 386, 409

Кардура 252

Карловарская соль искусственная 473

Карсил 464

Каспофунгин 164, 168, 170

Квадроприл 386

Квамател 453

Кветиапин 320

Кетамин 265, 274, 275, 276, 278, 279

Кетанов 314

Кетоконазол 164, 165, 169, 170

Кеторолак 314, 316, 318, 319

Кетотифен 373, 597

Кислота аллендроновая 564

Кислота аскорбиновая 535, 540, 541, 542,
553,

Кислота бензойная 105

Кислота борная 105, 109

Кислота галлодубильная 203

Кислота золендроновая 564

Кислота клавулановая 112, 124, 125, 161

Кислота налидиксовая 92, 147, 148

Кислота никотиновая 531–533, 535, 538

Кислота оксолиниевая 147

Кислота памидроновая 564

Кислота пантотеновая 535, 538, 539

Кислота парааминосалициловая 155, 156,
160, 557, 558, 599

Кислота пипемидовая 147, 148

Кислота салициловая 105, 109

Кислота соляная 553

Кислота транексамовая 585

Кислота фолиевая 535, 555–557

Кларитин 594

Кларитромицин 113, 133, 134, 161, 453,
458, 459

Клексан 578

Клемастин 594

Клиндамицин 113, 133, 135, 150, 180, 183,
184

Клион 152

Клозапин 320–322, 324–326

Кломипрамин 335–338

Кломифен 521

Клоназепам 295–297, 299, 327

Клонидин 244–246, 251, 307, 385, 387,
388, 407

Клопидогрел 422, 574, 575

Клостилбегит 521

Клотримазол 164, 165, 169, 170, 516

Клофелин 244, 245, 385, 387

Клофибрат 531

Кодеин 303, 304, 306, 309, 314, 365–367

Коделак 360, 365, 366, 368

Козаар 386

Кокаин 197, 200, 201

Кокарбоксилаза 536–537

Колекальциферол 535, 562

Колларгол 104, 108, 203
Компливит 545
Контрикал 443, 586, 588, 599
Контролок 452
Кораксан 409, 415
Корвалол 208, 285, 286, 333, 408, 416
Корватон 409, 412
Коргликон 423
Кордарон 432, 435
Кордафен 386, 409
Кордиамин 358
Кордипин 386, 400, 409
Коринфар 409
Корнам 252, 385
Кортизон 514, 515
Кортикотропин 494
КосмоФер 553
Ко-тримоксазол 140, 145—147, 180, 182, 184
Кофеин 291, 314, 339—343, 356, 358, 359, 430
Крапивы листья 590
Креон 442
Кромоглициевая кислота 74, 373, 597, 598
Крушины кора 446, 474
Ксантинола никотинат 421
Ксарелто 580
Ксенон 265, 273, 278
Ксероформ 104, 108, 109
Ксизал 594
Ксилометазолин 244, 251, 598
Кукурузные рыльца 462
Купренил 601

Л

Лавомакс 172
Лагохилуса опьяняющего листья и цвет-
ки 590
Лазикс 375, 386
Лазолван 360, 363
Лактитол 473, 474
Лактулоза 473, 474
Ламивудин 171, 172, 175, 176
Ламизил 164, 166
Ламиктал 295
Ламотриджин 295—299, 339
Ланатозид Ц 423, 425, 426
Ланзап 452
Лансопразол 452

Лантус 502
Лаппаконитина гидробромид 432, 434, 437
Лапчатки корневища 203
Левамизол 184, 186, 188, 604, 606
Левзеи корень 347
Левовинизоль 136
Леводопа 301, 302
Левомеколь 136, 567
Левомепромазин 320, 322, 324—326
Левомецетин 113, 135, 140
Левоноргестрел 521—523
Левосимендан 427, 429
Левотироксин натрия 497
Легалон 464
Ленограстим 560
Лепонекс 320
Либексин 366, 367
Лидокаин 73, 197, 200—203, 367, 417, 428, 432—434, 437
Лизатов бактерий смесь 604, 605
Лизиноприл 386, 395
Ликопид 604
Лимонника китайского плоды 347
Линезолид 155, 161
Линимент бальзамический по А. В. Виш-
невскому 105
Линкомицин 113, 133, 135
Липоевая кислота 536
Липримар 527
Лираглутид 506, 509
Лирика 295
Листенон 231
Лития карбонат 338
Ловастатин 527, 529
Лозап 386
Лозартан 79, 386, 397
Локрен 252, 385, 409
Ломекомб 163
Ломефлоксацин 147—150, 156, 161, 162
Лоперамид 309, 477, 598
Лоратадин 594—596
Лорноксикам 314, 316, 318
Лосек 452
Лутропин альфа 495
Люголя раствор 104, 106, 498

М

Маалокс 446
Магния карбонат 446

- Магния окись 107
Магния сульфат 292, 402, 432, 437, 463, 473, 480, 613
Мадопар 301
Макмирор 151
Макрогол 473
Мальтофер 553
Манинил 506
Маннит 374–378, 469, 599, 613
Маннитол 374–378, 469, 599, 613
Марвелон 522
Маркаин 197
Масло вазелиновое 49, 50, 472
Масло зверобойное 567
Масло касторовое 475
Масло кукурузное 472, 544
Масло миндальное 472
Масло облепиховое 46, 205, 463, 567
Масло оливковое 206, 463, 472, 544, 567
Масло подсолнечное 206, 544, 567
Масло терпентинное очищенное 207
Мебгидролин 89, 594–596
Мебендазол 186–188
Мебикар 327, 332
Мегестрол 570
Меглюмина антимолиат 185
Медазепам 185
Меди сульфат 104, 203, 204
Медроксипрогестерон 522, 570
Мезапам 327
Мезатон 244, 245
Мезим форте 442
Мезокарб 240, 317, 340–343
Мелаксен 282, 285, 286
Мелатонин 282, 285, 286
Мелоксикам 314, 315, 318
Ментол 207, 208, 416
Мерказолил 497
Меркаптопурин 569
Меропенем 113, 128, 161
Мерсилон 522
Метализе 584
Метамизол натрия 314, 316–319, 557, 559
Метапрот 340, 343–345, 348, 468, 561, 605, 606
Метацин 230, 231, 455
Метенамин 105, 108, 109
Метилдопа 92, 244, 246, 300, 385, 387, 388
Метиленовый синий 105, 110
Метилпреднизолон 469, 514, 570
Метилурацил 205, 548, 549, 550, 560, 567
Метилэргометрин 478, 482
Метогекситал 277, 278
Метоклопрамид 279, 325, 468–470
Метопролол 252–258, 385, 390, 391, 409, 413–415, 418, 432–437
Метотрексат 569, 601, 602
Метоциния йодид 230, 231, 233, 234, 463
Метронидазол 150, 152–154, 184, 185, 453, 455, 459, 460
Метформин 506, 508, 509
Мефлохин 180, 181, 183
Миакальчик 499, 563
МИГ 400 314
Мидазолам 277, 282, 283, 286, 327, 331
Мидантан 301, 302
Мидекамицин 113, 133
Мидокалм 299
Мидриацил 231
Мизопростол 457, 521
Микамин 164, 168
Микафунгин 164, 168, 169
Миконазол 164, 165, 169, 170
Микосептин 164, 169
Микоспор 164
Микройодид 497
Микстура Кватера 333
Мимпара 499
Мирамистин 104, 107
Мирапекс 301
Мирена 521–523
Митомицин 569
Мифепристон 478, 481, 521
Мовалис 314
Модитен депо 320
Моклобемид 335–338
Моксифлоксацин 147, 149, 156, 161, 460
Моксонидин 385, 387, 388, 405
Молграмостим 560
Молсидомин 409, 411, 412, 415
Мометазон 516
Моночинкве 409
Монтелукаст 596
Монурал 113
Морская капуста 472
Морфин 201, 204, 227, 272, 303–313, 323, 366, 368, 417, 596, 614
Мотилиум 467, 470

Мукалтин 360, 361
Мукофальк 473
Мумие 567
Мыло зеленое 104, 107

Н

Надропарин кальция 578, 579
Найз 314, 318
Наком 301
Налбуфин 304–308, 310
Налидиксовая кислота 92, 147, 148
Налоксон 97, 305, 306, 312
Налтрексон 306, 312
Нандролон 546, 558, 564
Нанипрус 386, 401
Напроксен 314
Настойка аралии 347, 349
Настойка женьшеня 347–349, 468, 606
Настойка заманихи 347, 349
Настойка календулы 105, 110
Настойка лимонника китайского 347, 349
Настойка родиолы 347, 348
Настойка софоры японской 590
Натамицин 113, 164, 167, 170
Натеглинид 506, 507
Натрия бензоат 360, 361
Натрия бромид 30, 333
Натрия гидрокарбонат 105, 109, 110, 287, 360, 361, 366, 446, 448, 504
Натрия гипохлорит 104, 105
Натрия йодид 360, 497
Натрия оксибутират 265, 274, 276, 279
Натрия пикосульфат 475
Натрия сульфат 613
Натрия хлорид 249, 251, 479, 607–610
Натрия цитрат 576, 581
Нафазолин 244, 245, 251, 598
Нафтизин 244, 245
Нафтифин 164, 166, 169, 170
Небиволол 252, 258, 385, 390, 391, 409, 414
Небидо 524
Небилет 252, 385, 409
Невиграмон 147, 148
Невирапин 171, 172
Недокромил 373, 597
Нексиум 452
Некст 314
Нелфинавир 175
Немозол 187
Неовир 172, 177, 605
Неомицин 113, 131, 516, 566
Неостигмина метилсульфат 223
Нетилмицин 113, 131
Неулептил 320, 324
Ниацин 532, 535
Низорал 164
Никетамид 356–359
Никорандил 409, 415
Никоретте 223, 227
Никотин 222, 223, 226, 227
Никотинамид 415, 535, 538
Никотиновая кислота 531–533, 535, 538
Нимесулид 314, 315, 318
Нимодипин 295, 420–422, 561
Нимотоп 420, 421
Нистатин 113–115, 130, 164, 167, 170
Нитразепам 282, 283, 331
Нитроглицерин 407, 409–412, 415–419, 549
Нитроксилин 154
Нитролонг 409, 411
Нитропруссид натрия 386, 401, 407, 427
Нитросорбид 409
Нитрофунгин 164, 169
Нитрофурал 104, 150, 151, 152, 205
Нитрофурантоин 151
Нифедипин 386, 399–401, 405, 407, 409, 413, 415, 417, 480
Нифурател 151, 184
Нифуроксазид 151, 152
Ницерголин 421, 422
Новинет 522
Новокаин 197
Новокаионамид 432
Новонорм 506
Ново-пассит 286, 332, 333
Нозепам 282, 327, 330
Нолицин 147
Нольпаза 452
Ноотропил 345, 347
Норадреналин 244, 247
Норваск 386
Норфлоксацин 147, 148
Норэпинефрин 235, 244, 247–251, 257, 270, 271, 343
Норэтистерон 521
Но-шпа 421, 463
Нурофен 314

О

Обзидан 252
Овестин 520
Одестон 462, 463
Оксазепам 282, 283, 327, 330
Оксациллин 112, 120, 123
Оксибупрокаин 198, 200
Оксирутины 535
Окситоцин 478, 480, 496
Оксодолин 375, 386
Оксолин 171–178
Октреотид 494
Олазол 136, 205
Оланзапин 320–325
Олеандомицин 113, 133
Омакор 528, 533
Омега-3-триглицериды 528
Омез 452
Омепразол 452, 453, 459
Омнопон 304, 310, 599
Онглиза 509
Ондансетрон 279, 467
Орнидазол 153, 154, 184
Оротовая кислота 549
Ортофен 314
Орунгал 164
Осельтамивир 171–173
Отофа 139
Офлоксацин 147, 150, 156, 161

П

Паклитаксел 569
Панадол 9, 314
Панангин 428, 432, 437, 563, 609
Панкреатин 442
Пантогам 345, 347
Пантопразол 452
Папаверин 303, 310, 461, 463
Паратиреоидин 499, 562
Парацетамол 9, 90, 245, 314, 318
Парипет 452
Парлодел 301
Пароксетин 335, 338
ПАСК 155, 557, 599
Пассифлоры препараты 332
Пеницилламин 601, 602
Пенталгин 314, 318
Пентамин 231, 385
Пентоксифиллин 420, 561, 575

Пенцикловир 171–173
Перекись водорода 104
Периндоприл 386, 395
Перинева 386
Перициазин 320, 322–325
Перфеназин 320, 322–325, 468
Персен 332
Пефлоксацин 147, 148
Пикамилон 345, 347
Пилокарпин 223, 225, 232, 251
Пимафуцин 164, 167
Пиндолол 252, 256, 258, 385, 390, 409, 414
Пиоглитазон 506, 508
Пипекурония бромид 231
Пиона препараты 332
Пиперазин 186–188
Пиперациллин 113, 120, 125, 128
Пипольфен 467, 594
Пиразидол 335
Пиразинамид 156, 159, 162
Пирантел 186–188
Пирацетам 345–347, 422, 561
Пирензепин 230–234, 455
Пирибедил 301
Пиридоксин 535, 539
Пиридостигмина бромид 223
Пириметамин 144, 180, 182, 184
Пиритинол 345–347
Пирлиндол 335, 338
Пироксикам 314
Плавикс 574
Плаквенил 181, 601
Платифиллин 231, 234, 461, 469
Повидон-йод 104, 106
Подорожника овального семян оболочка 473
Поливинокс 205
Полиглюкин 576, 599, 607
Полимиксин В 113, 129
Полифепан 206, 477
Полудан 172, 178
Постинор 521–523
Правастатин 527, 529
Прадакса 580
Празиквантел 189, 190
Прамипексол 301, 302
Прасугрел 575
Прегабалин 295, 297
Преднизолон 373, 469, 514, 559, 570, 599, 601, 603, 614

Предуктал МВ 416
Преноксдiazин 366, 368
Престариум 386
Примахин 180–184
Примидон 295–299, 557
Провера 521–523
Прогестерон 478, 480, 493, 519–522, 570
Прогуанил 180–283
Прозак 335
Прозерин 223
Прокаин 197–203, 291, 599
Прокаинамид 432–437
Проксодолол 253, 256, 258
Пролейкин 571, 604, 606
Промедол 304, 306, 310
Проноран 301
Пропафенон 432–434, 437
Пропилтиоурацил 497, 498
Пропицил 497
Прополис 567
Пропофол 265, 274, 276, 279
Пропранолол 385, 390, 409, 414, 432, 435, 437, 481
Просидол 304, 306, 310
Простагландин F_{2a} 480, 481
Простагландин E₂ 480, 481
Протамина сульфат 580
Протаргол 104, 108
Протионамид 156, 159–163
Протуб-2 162
Протубутин 162
Проурокиназа 584, 585
Пульмикорт 372
Пуrolаза 584
Пустырника препараты 332

Р

Рабепразол 452
Разагилин 301, 302
Рамиприл 386, 395
Ранитидин 454, 593
Раствор аммиака 110
Раствор йода спиртовой 104, 498
Раствор Люголя 104, 498
Раствор реполяризующий 610
Раствор Рингера – Локка 610
Расторопши пятнистой плодов экстракт 464
Раувольфии алкалоиды 386
Раунатин 257, 393

Реальдирон 172
Реаферон ЕС 172
Ребиф 172
Ревеня корень 474
Резерпин 257, 386, 393
Реладорм 282
Реланиум 292
Ремантадин 171, 172
Ренитек 386
Ренни 446
РеоПро 576
Реополиглукин 576, 599, 607
Реваглинид 506
Ретаболил 546
Ретинол 527, 535, 542–544
Рибавирин 172, 176
Рибоксин 548
Рибонуклеаза 567
Рибофлавин 535, 537
Ривароксабан 580
Ригевидон 522
Рилменидил 387, 388
Римантадин 171–173
Рисперидон 320, 325
Рисполепт 320
Ритуксимаб 570
Рифабутин 113, 138
Рифаксимин 113, 137, 139
Рифамицин 113, 137, 139
Рифампицин 113, 115, 137–139, 155–162
Рифапентин 113, 138, 158, 159
Родиолы розовой корень 347–349
Розувастатин 529
Рокситромицин 113, 133, 134, 458
Рокурония бромид 231
Ронколейкин 570, 604
Ропивакаин 198, 200, 202
Росиглитазон 508
Ромашки цветки 105, 110, 332
Роферон А 172
Рутацид 446
Рутин 535, 542
Рутозид 535, 542
Рыбий жир 543, 563
Рябины плоды 462

С

Саквинавир 171, 175
Саксаглиптин 506, 509

Салициловая кислота 105, 109
Сальбутамол 244, 246, 251, 370, 478
Салметерол 244, 247, 370
Сандиммун 601, 603
Сандостатин 494
Санорин 244, 245
Севофлуран 265, 271, 278
Седадьгин-Нео 314
Седуксен 327, 599
Селегилин 301, 302
Сенаде 474
Сенадексин 474
Сеннозиды 474
Сенны листья 474
Сердолект 320
Серебра нитрат 104, 108
Сермион 421
Серотонин 586, 589
Сертиндол 320
Сертралин 335, 337, 338
Сибазон 277, 292, 327
Сиднокарб 340
Сиднофарм 409, 412
Силибинин 464
Симвастатин 527, 529
Симетикон 446
Синаflan 516
Сингуляр 596
Синекод 365
Синкумар 581
Синтомицин 113
Синэстрол 520
Сирдалуд 299
Ситаглиптин 506, 509
Слабилен 475
Слизь из семян льна 205
Слизь крахмальная 205
Смекта 206
Солкосерил 561, 567
Солпадеин 314
Соматропин 495
Соталол 252, 258, 432, 436, 437
Спазмалгон 314, 317, 318
Спарфлоксацин 147, 149
Спарфло 147, 149
Спирамицин 113, 133, 134, 148, 184
Спиринолактон 374—376, 382, 386
Спирт камфорный 207
Спирт муравьиный 208

Спирт нашатырный 208
Спирт этиловый 105, 108, 287—291
Спируллины препараты 606
Ставудин 171, 175
Старликс 506
Стрептокиназа 583, 584
Стрептомицин 113, 130, 131, 155—160
Стрептоцид 140, 143
Строфантин 419, 423—426, 599
Структум 566
Сукральфат 456, 457
Суксаметония хлорид 231
Суксилеп 295
Сульбактам 113, 124—126
Сульгин 143, 144, 476
Сульперазон 113, 126
Сульпирид 320—325, 467
Сульфатуанидин 143, 144
Сульфадиазин серебра 143
Сульфадимедин 142
Сульфадимезин 142
Сульфадиметоксин 144, 145
Сульфадоксин 180—183
Сульфален 142, 144, 180
Сульфаметоксазол 142, 145, 146
Сульфасалазин 143
Сульфацил натрия 143
Сульфоксамфокаин 356—359
Супрастин 594, 596

Т

Табекс 223, 227
Тавегил 594
Тазоцин 113, 125
Тайлед 373, 597
Тактивин 604
Тальцид 446
Тамоксифен 521, 570
Тамсулозин 252, 254, 258
Танин 203, 204, 613
Тардиферон 553
Таривид 147, 148
Тенектеплаза 584,
Теопэк 372, 597
Теотард 372
Теофиллин 339, 342, 372, 375, 376, 597, 598
Теразозин 252, 258, 385, 389
Терафлекс 566,

- Тербинафин 164, 166, 169, 170
Теризидон 156, 159, 160
Терипаратид 499, 563
Термопсиса трава 360, 362, 366
Терпингидрат 360, 361, 366
Тестостерон 495, 524, 546
Тетракозактид 495
Тетрациклин 113, 132, 133, 180, 184, 185, 459
Тетурам 290
Тиамазол 497, 498
Тиамин 535—538, 545, 599
Тиоприд 320, 322, 324, 325
Тиопридал 320
Тиберал 152
Тиенам 113, 128, 161
Тизанидин 299, 300
Тизерцин 320
Тикагрелор 575
Тикарциллин 112, 125
Тиклид 574
Тиклопидин 574, 575
Тилорон 172, 177, 605
Тималин 604, 606
Тиментин 112, 125
Тимоген 604
Тимолол 252, 258
Тимуса экстракт 604
Тинидазол 152, 153, 184, 185, 458, 460
Тиоктовая кислота 465, 536
Тиопентал натрия 201, 265, 274—278, 280, 292
Тиоридазин 320, 322, 324, 325
Тиотропия бромид 231, 371
Тизтилперазин 467, 468
Тобрамицин 113, 131
Токоферол 295, 464, 465, 525—530, 535, 544, 559, 566
Толперизон 299, 300
Топирамат 295, 296, 297
Торасемид 374, 375, 379, 380, 386, 402
Торекан 467
Тофизопам 327—329, 331
Тракриум 231
Трамадол 304, 306—308, 310, 314
Трамал 304
Транексамовая кислота 585, 588
Трасилол 586, 588
Трентал 420, 561, 575
Триампур композитум 375, 383, 386, 402, 403
Триамтерен 374—376, 382, 383, 386, 402
Триамцинолон 514, 516
Тригексифенидил 301, 302, 325
Триквилар 522
Тримекаин 197, 200—203
Тримеперидин 304, 306, 308, 310, 331, 599, 614
Три-Мерси 522
Триметазидин 415, 416, 422
Триметоприм 140, 142, 145, 146, 556
Тринитролонг 409
Три-регол 522
Трифамокс 124
Трифлуоперазин 320, 322, 324, 325, 467
Трифтазин 320
Трихопол 152, 185
Троксевазин 535, 542
Троксерутин 535, 542
Тромбин 575, 576, 578, 580, 585, 586
Тропикамид 231, 233, 234
Трописетрон 468
Туссин 360, 361, 366—368
Тыквеол 462
- У**
- Убаин 423, 426
Уголь активированный 206, 462, 613
Ультракаин 197, 202
Ундециленовая кислота 164, 169
Унитиол 428
Урапидил 252, 253, 385, 389, 390
Урегит 375
Урокиназа 583—585
Урофоллитропин 495
Урсодезоксихолевая кислота 462, 465
Урсодез 462
Урсолив 462
- Ф**
- Фазижин 152
Фамотидин 453, 454, 460
Фансидар 180, 183, 184
Фастум 314, 318
Феварин 335
Фейба 587
Фексофенадин 595
Фелодипин 386, 399, 413

- Феназепам 282, 283, 299, 327, 329–331, 469
Фенамин 339–341
Фенибут 327, 332, 345
Фенилбутазон 97
Фенилин 581
Фенилэфрин 200, 235, 236, 244, 245, 251, 257, 270, 343, 614
Фениндион 581
Фенитоин 294–299, 557
Фенкарол 594
Фенобарбитал 282, 284, 285, 287, 294–299, 314, 333, 557
Феноксиметилпенициллин 112, 120, 123
Фенол 105, 109, 205, 226, 276
Фенотерол 244, 246, 247, 251, 370, 371
Фенотропил 346
Фенофибрат 531
Фентанил 277, 304, 306, 308, 310, 325, 331
Ферроплекс 553
Феррум Лек 553, 554
Фестал 442
Фибриноген 574–576, 578, 580, 582, 585–588
Фибринолизин 583, 584
Физостигмин 229
Филграстим 560
Финалгон 208
Финастерид 524
Финлепсин 295
Флагил 152
Флувастатин 527, 529
Флувоксамин 335, 337
Флудрокортизон 515, 519
Флуимуцил 360, 363
Флуконазол 164, 165, 169, 170
Флуоксетин 335, 337, 338
Флуоцинолона ацетонид 516
Флупентиксол 320, 322
Флутамид 524, 570
Флутиказон 372, 373, 515, 597
Фозинап 386
Фозиноприл 386, 395
Фолиевая кислота 535, 537, 553, 555–558, 569
Форадил 244, 370
Форан 265
Форлак 473
Формалин 105, 108
Формальдегид 105, 108, 109
Формотерол 244, 247, 251, 370, 373
Форсодол 314
Форстео 499
Фортранс 473
Фосамакс 564
Фосфазид 171, 172, 175
Фосфалюгель 205, 446, 447
Фосфоглив 465
Фосфокреатин 422
Фосфолипиды 465, 550
Фосфомицин 113
Фосфонциал 465
Фрагмин 578
Фраксипарин 579, 580
Фталазол 143, 144, 476
Фталилсульфатиазол 143, 144
Фтивазид 156, 157
Фтизопирам 162
Фторокорт 516
Фторотан 264, 265, 270
Фторурацил 569
Фузеон 171, 172, 175
Фузидовая кислота 113, 137
Фурагин 151
Фурадонин 151
Фуразидин 151
Фуразолидон 151, 184, 185, 476
Фурацилин 150–152
Фуросемид 374–376, 378–380, 386, 402, 427, 469, 599
- Х**
Химотрипсин 364, 566, 583
Хинаприл 386
Хинидин 432, 433
Хинин 180, 181, 183
Хифенадин 594, 595, 598
Хлорамбуцил 568
Хлорамин 104, 105
Хлорамфеникол 113–118, 124, 135–137, 557, 566
Хлоргексидин 104, 107
Хлордиазепоксид 282, 327–331
Хлоридин 180, 182
Хлорная известь 104, 105
Хлорнитрофенол 164, 169
Хлоропирамин 277, 453, 503, 594, 595, 598
Хлорохин 557, 601, 602

Хлорпромазин 291, 300, 320—326, 406
Хлорпротиксен 320, 322—326
Хлорталидон 375, 380—382, 386, 402
Хлосоль 610
Холензим 462
Холосас 462
Хондроитина сульфат 565, 566
Хофитол 462

Ц

Целанид 423
Целебрекс 314
Целекоксиб 314, 315
Цераксон 345
Церебролизат 560
Церебролизин 560
Церукал 467
Цетиризин 594, 596
Цефазолин 113, 125, 126, 128
Цефаклор 113, 126, 127
Цефалексин 113, 125-127
Цефепим 113, 127, 128
Цефиксим 113, 126, 127
Цефоперазон 113, 126, 127
Цефотаксим 113, 126, 127
Цефпиром 113, 127
Цефтазидим 113, 126, 127
Цефтаролин фосамил 113, 127
Цефтриаксон 113, 126—128
Цефуроским 113, 126, 128
Цианокобаламин 535, 553, 555, 556
Циклобарбитал 282, 284—286
Циклодол 301
Циклопирокс 164, 169, 170
Циклосерин 113, 156, 157, 159, 160
Циклоспорин 601, 602, 603
Циклоферон 172, 177, 605
Циклофосфамид 568, 601, 602
Цимевен 171, 174
Цинакальцет 499
Цинка оксид 206
Цинка сульфат 104, 108, 203
Циннаризин 422
Ципробай 147, 148
Ципротерон 524
Ципрофибрат 527
Ципрофлоксацин 147—149
Цисплатин 568
Цитарабин 569
Цитизин 223, 227, 357

Цитиколин 346, 347
Цитрамон П 313, 314, 318

Ч

Чазоретта 522
Черемухи плоды 477
Черники плоды 477

Ш

Шалфея листья 105, 110, 362,
Шиповника плодов экстракт 462

Э

Эвкалипта листья 105, 110, 207,
Эгилок 385, 409, 432
Эглониал 320
Эзомепразол 452
Экзодерил 164
Экофурил 151
Эксенатид 509
Элениум 327
Элеутерококка экстракт 347—349
Эналаприл 386, 395
Энап 386
Эндурацин 528, 531, 532
Энзапрост-Ф 478
Энзистал 442
Эноксапарин натрия 578
Энтекавир 171
Энтерол 477
Энтеросгель 477
Энфувиртид 171, 172, 175
Энцефабол 345
Эпикур 452
Эпинефрин 200, 244, 247—251, 369, 503,
516, 599
Эплеренон 374
Эпоэтин-альфа 552
Эпрекс 558
Эпросартан 386, 397
Эптифибатид 576
Эргокальциферол 535
Эритромицин 113, 133, 134
Эритропоэтин 537, 557, 558
Эртапенем 113, 128
Эсмолол 252, 258, 432, 435
Эспераль 290
Эссенциале 465, 550
Эстрадиол 520, 521, 570
Эстриол 520

Эстровагин 520
Этакриновая кислота 374, 375, 379, 380
Этамбутол 156, 159–162
Этамзилат 586, 589
Этанол 105, 108, 287–291
Этаперазин 320
Этацизин 432–434, 437
Этиловый спирт см. Этанол
Этинилэстрадиол 520, 521, 522
Этионамид 156, 159, 160
Этопозид 569
Этосуксимид 295–298
Эуфиллин 372, 375, 376, 598
Эфавиренз 171, 175
Эфедрин 235, 240, 244, 247, 249, 251, 257, 361

Эфир для наркоза 265, 266
Эфир этиловый 265, 266
Эффиент 575
Эхинацеи пурпурной препараты 606

Ю

Юмекс 301

Я

Янувия 506, 509

5-НОК 154

L-дофа 301

L-Тироксин 497

Ответы на вопросы и тестовые задания

Часть I. Рецепттура

1. а — 3; б — 2; в — 1. 2. а — 0,002; б — 0,02; в — 0,2; г — 2,0.
3. а — 300 мг; б — 1 мг. 4. а — 5 ; б — 3 %.

Часть II. Общая фармакология

1. а — б, д, е, з; б — а, в, г, ж. 2. а, г, д, е.
3. а — а; б — в. 4. б.
5. б, в, г. 6. а, в.
7. а, г, д. 8. а.
9. а, б, г, е. 10. б, г, д.

Часть III. Частная фармакология

Раздел 1. Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства

Антисептические и дезинфицирующие средства

1. б, г, д. 2. б. 3. в. 4. в, д.
5. б, в, е, з. 6. а, в, д.

Химиотерапевтические средства

1. а, в, д. 2. б, в, г, з. 3. а, г, д. 4. б, г, д.
5. б, в, д. 6. а, г, е. 7. б, д. 8. а, г, ж.
9. а, в, е. 10. б, г, е. 11. б, в, ж, з. 12. а, в, д, е.

Противогрибковые, противовирусные, противопаразитарные средства

1. а, г, д, е. 2. б, г, д. 3. б, г, е, ж. 4. а, б, д.
5. б, в, д. 6. б, г, е, ж. 7. а, в, д, е. 8. а, в, д.
9. б, в, г. 10. а — б, в, д, е; б — а.

Раздел 2. Лекарственные средства с преимущественным действием на периферическую нервную систему

Средства, действующие на афферентную нервную систему

1. б, г, д. 2. в. 3. а, в, е. 4. б, г, е.
5. а — б; б — а; в — в. 6. а, г, е.

Средства, действующие на эфферентную нервную систему

Средства, действующие на передачу импульсов в холинергических синапсах

1. б, в, д, ж. 2. б, г. 3. в. 4. а, г.
5. б, в, д, е. 6. а, г, д. 7. б. 8. в.

Средства, действующие на передачу импульсов в адренергических синапсах

1. а, г, д.	2. а.	3. б.	4. а, г.
5. в.	6. а — б; б — а; в — в.	7. б, д, е.	8. а, б, г.
9. а — г; б — а; в — б; г — в.			

Раздел 3. Лекарственные средства с преимущественным действием на центральную нервную систему**Общие анестетики. Снотворные средства.****Противосудорожные средства**

1. а, в, г.	2. б, в, е.	3. г.	4. б.
5. а, г, е, ж.	6. а, в.	7. б, г.	8. а, б, д.
9. б, г, д.	10. а, б, г.	11. а — б; б — в; в — а.	

Анальгетики

1. а, в, г.	2. в.	3. б.	4. д.
5. г.	6. б.	7. а, б.	8. а — б; б — в; в — а.

Психотропные средства

1. в, д, е.	2. а, в, д.	3. а, г.	4. а, в, г, д.
5. б, г, е.	6. а, б, е.	7. а — в; б — г; в — а.	
8. б.	9. а, г, д.	10. б, г, д, ж.	

Раздел 4. Средства, действующие на функции исполнительных органов**Средства, влияющие на функции органов дыхания**

1. б, г, д.	2. а, д.	3. в, г, д.	4. б, г.
5. а — в; б — а; в — б. 6. а, в, г.			

Мочегонные средства (диуретики)

1. а, в, д.	2. а — б; б — а; в — г; г — в.	3. г.
4. в, д, е.	5. б, г, е.	6. а, г, д.

Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему.**Антигипертензивные средства**

1. а, б, д.	2. а — б; б — г; в — а; г — в.	3. д.
4. б, в, д.	5. а, в, г, е.	6. б, г, д.

Антиангинальные средства (средства лечения ишемической болезни сердца).**Средства коррекции нарушений мозгового кровообращения (цереброваскулярные средства)**

1. б, в, д.	2. г.	3. б.	4. а.
5. б, в, е.	6. б, в, е, ж.		

Кардиотонические средства.

Противоаритмические средства

1. б, г.	2. а, в, г.	3. б, г, д.	4. а — б; б — а; в — в.
5. б, в, г.	6. б, д, ж.	7. г.	8. а, в, г, д.
9. в.	10. а, в, е.		

Средства, влияющие на систему пищеварения

1. б, г, е.	2. а, в, г.	3. а — б; б — а; в — в.	4. а — в; б — а; в — б.
5. а, г.	6. а, в, г, е.	7. а — б; б — в; в — а.	8. в, г, е.
9. а, в, д.	10. в, е.		

Средства, влияющие на мускулатуру матки (маточные средства)

1. б, г.	2. в, д.	3. а.

Раздел 5. Средства, действующие на обменные и типовые патологические процессы

Гормональные средства

1. а, в, д;	2. б, г;	3. б, г, д;	4. а, в, г, ж.
5. а, б, г, е, з;	6. а, в, е;	7. б, д;	8. б, в, д;
9. а, в, г, ж;	10. а — в; б — а, в — б.		

Гиполипидемические средства

1. в, д.	2. б.	3. а, г.	4. в.

Витаминные препараты.

Стимуляторы процессов регенерации и кроветворения

1. а, г, д, ж.	2. б, в, е.	3. а, в.	4. в, д.
5. б, г, е.	6. а.	7. б, в, д.	8. а, г.
9. б, г.	10. б, в, д.	11. а, в, г.	12. б, д.

Противоопухолевые (антибластомные) средства

1. б, в, д.	2. б, г.	3. а, г, е.	4. б, в, е.
5. а, в, г.	6. б, г.		

Средства, влияющие на свертываемость крови.

Средства, повышающие (восстанавливающие) свертываемость крови

1. а, в, д.	2. а — в; б — б, в — а;	3. б, д, е.	4. а, в.
5. б, г, д.	6. в.	7. г.	8. б.

Средства, влияющие на иммунные реакции

1. б, в, д.	2. а, в, г.	3. а, б, г.	4. б, г, д.
5. в.	6. г.	7. а, г, е.	8. б, в, д, е.
9. а, в, г.	10. а, г, д.		

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	3
Предисловие	6
Введение. Предмет и задачи фармакологии	8

Часть I. РЕЦЕПТУРА

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	13
Понятие о лекарствах	13
Официальные регламентирующие издания и основная справочная литература	15
Правила хранения лекарственных средств.....	18
РЕЦЕПТ	19
Общие правила выписывания рецептов	19
Рецептурные сокращения	21
Формы рецептурных бланков и особенности их использования.....	24
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.....	29
Твердые лекарственные формы.....	29
Жидкие лекарственные формы	36
Мягкие лекарственные формы	49
АПТЕКА	56
Вопросы и тестовые задания для самоконтроля	59

Часть II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ФАРМАКОКИНЕТИКА	63
Проникновение лекарственных веществ через биологические барьеры	63
Пути введения лекарственных средств	68
Энтеральные пути.....	68
Парентеральные пути	70
Распределение лекарственных веществ в организме	76
Преобразования лекарственных веществ в организме (биотрансформация лекарств).....	78
Пути и механизмы выведения (экскреции) лекарственных веществ	80
ФАРМАКОДИНАМИКА.....	83
Общие представления	83
Принципы дозирования лекарств. Условия, влияющие на действие лекарственных средств	86
Реакции, обусловленные длительным приемом и отменой лекарственных средств.....	92
Проблемы комбинированного применения лекарственных средств	96
Виды лекарственной терапии	98
Вопросы и тестовые задания для самоконтроля	99

Часть III. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Раздел 1. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА	103
Антисептические и дезинфицирующие средства	103
Химиотерапевтические средства (общее представление)	110
Антибактериальные средства	112
Антибиотики	112
Синтетические антибактериальные средства	140
Противотуберкулезные средства	155
Противогрибковые средства	163
Противовирусные средства	170
Противопаразитарные средства	178
Противоглистные средства	186
Вопросы и тестовые задания для самоконтроля	191
Раздел 2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	197
Средства, действующие на афферентную нервную систему	197
Местноанестезирующие средства	197
Вяжущие, обволакивающие, пленкообразующие и адсорбирующие средства	203
Раздражающие средства	206
Средства, действующие на эфферентную нервную систему	208
Общее представление о синаптической передаче нервного импульса	210
Средства, действующие на передачу импульсов в холинергических синапсах	213
Средства, действующие на передачу импульсов в адренергических синапсах	239
Вопросы и тестовые задания для самоконтроля	259
Раздел 3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	263
Общие анестетики (средства для наркоза)	263
Ингаляционные общие анестетики	265
Неингаляционные общие анестетики	273
Выбор и тактика применения общих анестетиков	277
Основные осложнения при наркозе	279
Снотворные средства	280
Этанол	287
Противосудорожные средства	291
Средства симптоматической терапии судорог	291
Противоэпилептические средства	292
Средства легения спастичности	299
Противопаркинсонические средства	300
Анальгетики (болеутоляющие средства)	303
Опиоидные (наркотические) анальгетики	303
Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики	313
Психотропные средства	319

<i>Антипсихотические средства (нейролептики)</i>	320
<i>Анксиолитические средства (транквилизаторы)</i>	326
<i>Седативные средства</i>	332
<i>Антидепрессанты</i>	334
<i>Нормотимические средства</i>	338
<i>Психостимуляторы</i>	339
<i>Ноотропные средства</i>	345
<i>Общетонизирующие средства и адаптогены</i>	347
Вопросы и тестовые задания для самоконтроля	350
 Раздел 4. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬ- НЫХ ОРГАНОВ	356
<i>Средства, влияющие на функции органов дыхания</i>	356
<i>Стимуляторы дыхания (дыхательные analeптики)</i>	356
<i>Отхаркивающие и муколитические средства</i>	359
<i>Противокашлевые средства</i>	364
<i>Бронхолитические средства</i>	368
<i>Мочегонные средства (диуретики)</i>	374
<i>Диуретики с преимущественным действием на клубочки</i>	376
<i>Диуретики с преимущественным действием на проксимальные канальцы</i> ..	377
<i>Диуретики с преимущественным действием в восходящей части петли</i> <i>Генле (петлевые диуретики)</i>	379
<i>Диуретики, действующие на начальную часть дистального канальца</i>	380
<i>Диуретики с преимущественным действием в области конечной части</i> <i>дистальных канальцев и собирательных трубочек</i>	382
<i>Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему</i>	383
<i>Антигипертензивные средства</i>	384
<i>Антиангинальные средства (средства легения ишемической болезни сердца)</i> ...	408
<i>Средства коррекции нарушений мозгового кровообращения</i> <i>(цереброваскулярные средства)</i>	419
<i>Кардиотонические средства</i>	422
<i>Противоаритмические средства</i>	429
<i>Средства, влияющие на систему пищеварения</i>	438
<i>Средства заместительной терапии при гипосекреции пищеварительных</i> <i>желез, стимуляторы аппетита</i>	439
<i>Ингибиторы протеолитических ферментов</i>	443
<i>Средства, тормозящие секрецию желудочных желез и переваривающую</i> <i>способность сока</i>	443
<i>Гастропротективные средства (гастропротекторы)</i>	455
<i>Средства химиотерапии язвенной болезни. Принципы комплексного легения</i> ...	458
<i>Средства, улугшающие функции печени (гепатотропные препараты)</i>	460
<i>Средства, регулирующие моторику желудочно-кишечного тракта</i>	465
<i>Средства, влияющие на мускулатуру матки (маточные средства)</i>	478
Вопросы и тестовые задания для самоконтроля	483

Раздел 5. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ОБМЕННЫЕ И ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ.	492
Гормональные средства	492
Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза	494
Препараты гормонов щитовидной железы. Антитиреоидные средства	496
Препараты гормонов, регулирующих обмен кальция	498
Препараты гормонов поджелудочной железы. Противодиабетические средства	499
Препараты гормонов коры надпочечников	510
Препараты половых гормонов	519
Гиполипидемические средства	524
Витаминные препараты	534
Водорастворимые витамины	536
Жирорастворимые витамины	542
Стимуляторы процессов регенерации и кроветворения	545
Общеклеточные (универсальные) стимуляторы регенерации	546
Стимуляторы кроветворения	551
Стимуляторы эритропоэза (противоанемические средства)	551
Стимуляторы лейкопоэза	559
Средства, способствующие восстановлению нервной ткани	560
Стимуляторы роста и регенерации костной, хрящевой ткани и кожных покровов	561
Противоопухолевые (антибластомные) средства	567
Средства, влияющие на систему свертывания крови	571
Средства, понижающие свертываемость крови	572
Средства, повышающие (восстанавливающие) свертываемость крови	585
Средства, влияющие на иммунные реакции	590
Противоаллергические средства	591
Иммунодепрессанты	599
Иммуностимулирующие средства	603
Плазмозаменители, растворы для поддержания водно-солевого баланса и кислотно-щелочного равновесия, средства парентерального питания	606
Плазмозаменители и растворы солей электролитов (кристаллоидов)	606
Средства парентерального питания	611
Общие мероприятия первой помощи при отравлениях	612
Вопросы и тестовые задания для самоконтроля	615
Предметный указатель	625
Ответы на вопросы и тестовые задания	641

Учебное издание

Виноградов Василий Михайлович,
Каткова Елена Борисовна

ФАРМАКОЛОГИЯ С РЕЦЕПТУРОЙ

Учебник для медицинских и фармацевтических учреждений
среднего профессионального образования

Под редакцией В. М. Виноградова

6-е издание, исправленное и дополненное

Редактор *Атаманенко Н. Н.*
Корректоры: *Терентьева А. Н., Полушкина В. В.*
Компьютерная верстка и дизайн *Габерган Е. С.*

Подписано в печать 07.12.2015.
Формат 70 × 100 ¹/₁₆. Печ. л. 40,5
Тираж 3000 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул, д. 15,
тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12, <http://www.speclit.spb.ru>.

Первая Академическая типография «Наука»,
199034, Санкт-Петербург, 9-я линия, 12

ISBN 978-5-299-00613-1



9 785299 006131