ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Под редакцией Ю.Б. Белоусова

Медицинское информационное агентство
Москва
2016

УДК 615.03
ББК 52.81
И32

Коллектив авторов:
сотрудники кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России профессора *М.В. Леонова, С.К. Зырянов, С.С. Постников, А.А. Упницкий, И.С. Явелов*, доценты *И.Л. Асецкая, Е.О. Борисова, Ж.А. Галеева, Н.А. Егорова, А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева,*
ассистенты *Е.П. Смирнова, С.М. Шатунов.*

И32 **Избранные лекции по клинической фармакологии** / Под ред. Ю.Б. Белоусова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 584 с.: ил.

ISBN 978-5-9986-0270-2

В книге представлены лекции по общим и частным вопросам клинической фармакологии лекарственных средств. В раздел, посвященный общим вопросам клинической фармакологии, включены лекции по фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств, особенностям их использования в детском возрасте и при беременности, лекарственным взаимодействиям и побочному действию, а также принципам выбора лекарственных средств, основам системы фармаконадзора и фармакоэкономики. В темы, освещающие частные вопросы клинической фармакологии, вошли лекции по основным классам сердечно-сосудистых препаратов, противомикробным, противовоспалительного действия и гормональным препаратам, биоаналогам. В лекциях представлены современные научные данные по клинической эффективности и безопасности средств, современные взгляды на клиническое применение препаратов на основе принципов доказательной медицины.

Для последипломной подготовки по специальностям «терапия», «педиатрия», «клиническая фармакология», практикующих врачей, фармацевтов, преподавателей и студентов медицинских вузов и медицинских факультетов университетов.

УДК 615.03
ББК 52.81

ISBN 978-5-9986-0270-2

© Белоусов Ю.Б. и др., 2016
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 8

Тема 1. **Основные понятия клинической фармакологии**..... 11

Лекция 1. Основы фармакодинамики лекарственных средств (*Леонова М.В.*) 12

Лекция 2. Основы фармакокинетики лекарственных средств (*Борисова Е.О.*) 22

Лекция 3. Фармакокинетика лекарственных средств у детей разных возрастных групп (*Зырянов С.К.*)..... 36

Лекция 4. Взаимодействие лекарственных препаратов (*Асецкая И.Л.*)..... 46

4.1. Актуальность проблемы. Классификации лекарственного взаимодействия 46

4.2. Фармацевтическое взаимодействие 48

4.3. Фармакодинамическое взаимодействие..... 49

4.4. Фармакокинетическое взаимодействие..... 53

Лекция 5. Нежелательные лекарственные реакции (*Асецкая И.Л.*)..... 60

5.1. Современная оценка соотношения польза–риск лекарственных средств 60

5.2. Основные термины и понятия. Классификация нежелательных реакций..... 61

5.3. Характеристика групп нежелательных реакций и меры по их предупреждению..... 64

Лекция 6. Безопасность применения лекарственных средств при беременности и лактации (*Грацианская А.Н.*) 75

Лекция 7. Лекарственная болезнь (*Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н.*)..... 83

7.1. Лекарственная болезнь почек (нефротоксичность)..... 83

7.2. Лекарственная болезнь печени (гепатотоксичность) 91

7.3. Лекарственные поражения сердца и сосудов (кардиотоксичность) 98

7.4. Лекарственные поражения легких (пневмотоксичность) 104

Лекция 8. Фармаконадзор в России (*Асецкая И.Л.*)....110
8.1. Определение. Краткая история развития фармаконадзора....110
8.2. Современная нормативная правовая база, регламентирующая функционирование системы фармаконадзора в Российской Федерации....112
8.3. Организация системы фармаконадзора в России....115
8.4. Методы выявления нежелательных реакций на ЛС, используемые в фармаконадзоре....116
8.5. Организация системы фармаконадзора в медицинских организациях и перспективы ее развития....121
Лекция 9. Алгоритм выбора лекарственной терапии. Общие принципы (*Борисова Е.О.*)....130
Лекция 10. Фармакоэкономика (*Зырянов С.К.*)....137
10.1. История развития клинико-экономического анализа....137
10.2. Экономическая оценка альтернативных путей лечения....140
10.3. Методы фармакоэкономического анализа....145
10.3.1. Основные (стандартизированные) методы....146
10.3.2. Дополнительные методы клинико-экономического анализа....153
***Тема 2.* Воздействие лекарственных средств при сердечно-сосудистых заболеваниях**....165
Лекция 11. β-адреноблокаторы (*Егорова Н.А.*)....166
Лекция 12. Антагонисты кальция (*Леонова М.В.*)....181
Лекция 13. Нитровазодилататоры (*Егорова Н.А.*)....192
Лекция 14. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (*Леонова М.В.*)....208
Лекция 15. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (*Леонова М.В.*)....228
Лекция 16. Диуретические средства (*Борисова Е.О.*)....244
16.1. Общее понятие о диуретиках. Физиологические механизмы диуреза....244
16.2. Классификация диуретиков....245
16.2.1. Петлевые (мощные) диуретики....246
16.2.2. Тиазидные и им подобные диуретики....249
16.2.3. Ингибиторы карбоангидразы....251
16.2.4. Калийсберегающие диуретики....253
Лекция 17. Фибринолитики (*Явелов И.С.*)....258
Лекция 18. Антикоагулянты (*Явелов И.С.*)....261
18.1. Общее понятие о коагулянтах....261
18.2. Антикоагулянты для парентерального введения....262
18.2.1. Нефракционированный гепарин....262
18.2.2. Низкомолекулярные гепарины....267
18.2.3. Фондапаринукс натрия....270
18.2.4. Бивалирудин....271

18.3. Антикоагулянты для приема внутрь 272
18.3.1. Антагонисты витамина К 272
18.3.2. Новые пероральные антикоагулянты 275
Лекция 19. Антиагреганты (*Явелов И.С.*) 279
Лекция 20. Антиаритмические средства (*Борисова Е.О.*) 288
20.1. Классификация антиаритмических средств 288
20.1.1. Блокаторы быстрых натриевых каналов — препараты I класса 289
20.1.2. Блокаторы β-адренорецепторов — препараты II класса 295
20.1.3. Блокаторы калиевых каналов — препараты III класса 297
20.1.4. Антагонисты кальция — антиаритмические препараты IV класса 301
20.1.5. Антиаритмические препараты, не вошедшие в классификацию Вогана Вильямса 301
Лекция 21. АТФ-зависимые открыватели калиевых каналов (*Егорова Н.А.*) 305
Лекция 22. Принципы лечения стенокардии (*Егорова Н.А.*) 308
22.1. Стенокардия: механизм ИБС, патофизиология, классификация 308
22.2. Фармакотерапия пациентов со стабильной ИБС 309
22.2.1. Облегчение симптомов стенокардии/ишемии 310
22.2.2. Предупреждение сердечно-сосудистых событий 311
Тема 3. **Воздействие лекарственных средств при инфекционных и паразитарных заболеваниях** 321
Лекция 23. Антибиотики и антибактериальные средства 322
23.1. Общие вопросы клинической фармакологии антибиотиков (*Леонова М.В.*) 322
23.2. Антибактериальная терапия: логика назначения (*Упницкий А.А.*) 331
23.2.1. Принципы выбора антибиотика 331
23.2.2. Оценка эффективности антибактериальной терапии 334
23.3. Пенициллины (*Шатунов С.М.*) 338
23.3.1. Пенициллины: общие понятие и свойства, классификация, механизм действия 338
23.3.2. Механизмы приобретенной устойчивости (резистентности) к пенициллинам 343
23.3.3. Ингибиторы β-лактамаз 344
23.3.4. Фармакокинетика пенициллинов 347
23.3.5. Общие нежелательные побочные реакции пенициллинов 352

23.4. Цефалоспорины (*Шатунов С.М.*) 359
23.4.1. Цефалоспорины: общие понятие и свойства, классификация 359
23.4.2. Механизм действия и резистентность цефалоспоринов 362
23.4.3. Особенности фармакодинамики цефалоспоринов. Фармакокинетика 368
23.4.4. Нежелательные побочные реакции цефалоспоринов 373
23.5. Фторхинолоны и макролиды (*Галеева Ж.А., Зырянов С.К.*) 383
Лекция 24. Противогрибковые препараты (*Зырянов С.К.*) 398
Лекция 25. Противовирусные химиопрепараты (*Леонова М.В.*) 410
25.1. Противовирусные химиопрепараты: характеристика, механизмы действия 410
25.2. Клиническая фармакология противовирусных химиопрепаратов 413
25.2.1. Противогерпетические препараты 413
25.2.2. Препараты для лечения ЦМВ-инфекции 416
25.2.3. Антиретровирусные химиопрепараты 422
25.2.4. Противогриппозные химиопрепараты 429
25.2.5. Химиопрепараты для лечения вирусных гепатитов 432
Лекция 26. Безопасность применения антимикробных средств (*Зырянов С.К.*) 436
26.1. Эффективное и безопасное использование антибиотиков как общемедицинская проблема 436
26.2. Неблагоприятные побочные реакции 438
26.2.1. НПР, связанные с фармакологической активностью и токсическими проявлениями лекарственного препарата 438
26.2.2. Лекарственная аллергия 444
26.2.3. Лекарственные нарушения иммунобиологических свойств организма. Необычные реакции 449
26.2.4. Лекарственный тератогенез и онкогенез 450
Тема 4. **Воздействие лекарственных средств при бронхообструктивных и других заболеваниях легких** 457
Лекция 27. Клиническая фармакология антигистаминных препаратов (*Смирнова Е.П.*) 458
Лекция 28. Мукоактивная терапия (*Зырянов С.К.*) 471
Тема 5. **Воздействие лекарственных средств при заболеваниях системы пищеварения** 479
Лекция 29. Принципы лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (*Грацианская А.Н.*) 480
Лекция 30. Принципы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (*Грацианская А.Н.*) 490

Тема 6. **Воздействие лекарственных средств при ревматических и аутоиммунных заболеваниях**.....497
Лекция 31. Нестероидные противовоспалительные средства (*Зырянов С.К., Борисова Е.О.*).....498
Лекция 32. Системные глюкокортикостероидные препараты (*Борисова Е.О.*).....517
Тема 7. **Другие лекарственные средства**.....539
Лекция 33. Клиническая фармакология гормональных контрацептивов (*Асецкая И.Л.*).....540
33.1. Гормональная контрацепция: актуальность проблемы, история развития.....540
33.2. Общая характеристика нормального менструального цикла и женских половых гормонов.....541
33.3. Фармакодинамика гормональных контрацептивов.....544
33.4. Фармакокинетика. Лекарственные взаимодействия гормональных контрацептивов.....557
33.5. Классификация гормональных контрацептивов. Плановая и экстренная контрацепции.....559
Лекция 34. Биологические лекарственные препараты и их аналоги в современной медицине (*Зырянов С.К.*).....566
Список фармакологических терминов и понятий.....572
Рекомендуемая литература.....581

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

↓	—	угнетение
↑	—	увеличение
↔	—	нет влияния
АГ	—	артериальная гипертония
АГП	—	антигистаминный препарат
АД	—	артериальное давление
АДФ	—	аденозиндифосфат
АИС	—	автоматизированные информационные системы
АК	—	антагонисты кальция
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АлТ	—	аланинаминотрансфераза 1
анти-Ха	—	активность против фактора свертывания крови Ха
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
АРА	—	антагонисты рецепторов к ангиотензину
АРА II	—	антагонисты AT_1-рецепторов
АсАТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТ I	—	ангиотензин I
АТ II	—	ангиотензин II
АТФ	—	аденозинтрифосфат
АЦЦ	—	ацетилцистеин 1
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время
БЛРС	—	бета-лактамазы расширенного спектра
ВЗВ	—	вирус Варицелла—Зостер/Varicella—Zoster virus
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека

ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПГ-1, -2 — вирус простого герпеса тип 1, 2
ВСА — внутренняя симпатомиметическая активность
Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГГН — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (система)
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
ГРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИПП — ингибиторы протонной помпы
КИ — клиническое исследование
КПК — комбинированные пероральные контрацептивы
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинезирующий гормон
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛПП — лекарственное поражение печени
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
ЛС — лекарственное средство
МАО — моноаминоксидаза
мНК — рибонуклеиновая кислота
МНО — международное нормализованное отношение
МПК (*син. МИК*) — минимальная подавляющая (ингибирующая) концентрация
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НМГ — низкомолекулярный гепарин
ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПВП/НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты/средства
НПР — неблагоприятные побочные реакции
НФГ — нефракционированный гепарин
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОР — относительный риск
ПСБ — пенициллинсвязывающие белки
ПСВ — пиковая скорость выдоха
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
РККИ — рандомизированное контролируемое клиническое исследование
РНК — рибонуклеиновая кислота
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

ТТС — трансдермальные терапевтические системы
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧСС — частота сердечный сокращений
ЭК — экстренная контрацепция
ЭКГ — электрокардиограмма

ABC — Activity Based Costing/метод функционального учета затрат
A-V — атриовентрикулярная
EMA — The European Medicines Agency/Европейское агенство по лекарственным средствам
FDA — Food and Drug Administration/Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США)
GITS — gastrointestinal therapeutic system/гастроинтестинальная терапевтическая система
H. pylori — *Helicobacter pylori*
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С
MRSA — methicillin-resistant Staphylococcus aureus/метициллин-резистентный золотистый стафилококк
NO — оксид азота (монооксид азота, окись азота, нитрозил-радикал)
QALYs — *quality adjusted life years*/сохраненные годы качественной жизни
QoL — *quality of life*/качество жизни
SH — сульфгидрильный
WPW-синдром — синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

Тема 1

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Лекция 1

ОСНОВЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(*М.В. Леонова*)

Фармакодинамика — раздел клинической фармакологии, изучающий совокупность фармакологических и клинических эффектов лекарственных средств (ЛС), (включая желательные и побочные) и молекулярно-клеточные механизмы их развития.

«Мишени» действия ЛС. Клиническая эффективность ЛС достигается благодаря действию на патологические механизмы развития заболевания через так называемую «мишень». Понятие «мишени» действия ЛС может иметь два значения: узкое и широкое. В узком смысле «мишенью» действия ЛС считаются молекулярно-клеточные субстраты, через которые ЛС влияют на функции клеток (фармакологическая мишень). В широком смысле «мишень» действия ЛС — конкретный орган или система, в которых под действием ЛС происходят функциональные и структурные изменения, проявляющиеся в конечном фармакодинамическом эффекте (фармакодинамическая мишень). Фармакодинамической мишенью могут быть ткань, орган или система, вовлеченные в патологический процесс развития или прогрессирования заболевания. Также фармакодинамической мишенью могут стать органы (системы), невольно вовлеченные в развитие нежелательных побочных реакций (вторичные фармакодинамические побочные реакции).

Для достижения избирательного «мишень»-специфического действия ЛС используют различные подходы: повышение селективности действия ЛС на разные молекулярно-клеточные субстраты (разные подтипы клеточных рецепторов, разные фракции внутриклеточных ферментов и др.); увеличение тканевой специфичности (органоспецифичности) действия ЛС, в т.ч. с помощью специальных систем доставки ЛС с целенаправленным («мишень»-специфическим) действием.

Механизмы действия ЛС. Подавляющее большинство ЛС оказывает лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток, которые

вырабатывались у организма в процессе эволюции. Под влиянием ЛС в организме, как правило, не возникает новый тип деятельности клеток, лишь изменяется скорость протекания различных естественных процессов. Торможение или возбуждение физиологических процессов приводит к снижению или усилению соответствующих функций клеток и тканей организма. В результате изменяется течение патологических процессов в организме, явившихся причиной заболевания, нормализуются нарушенные функции органов и систем, происходит регресс болезненных симптомов заболевания.

Лекарственные средства могут действовать на различные молекулярно-клеточные субстраты: специфические рецепторы клеток, изменять трансмембранный ионный транспорт, активность ферментов клеток или оказывать цитотоксическое воздействие.

Действие на рецепторы клеток. Рецепторы — это макромолекулярные структуры клеточных мембран, избирательно чувствительные к определенным эндогенным химическим соединениям (медиаторам). Взаимодействие медиаторов с рецептором приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в клетках, которые выражаются в том или ином фармакодинамическом эффекте.

Лекарственные средства могут взаимодействовать с рецепторами клеток, подобно медиаторам. ЛС, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют **агонистами**, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов или блокирующие рецепторы, — **антагонистами**. Антагонизм к рецепторам может быть конкурентным и неконкурентным по отношению к эндогенным медиаторам. В первом случае ЛС конкурирует с естественным медиатором за места связывания в специфических рецепторах; при этом блокада рецептора, вызванная ЛС конкурентно взаимодействующим с рецептором, может быть устранена высокими дозами эндогенного медиатора-агониста. При неконкурентном антагонизме ЛС блокирует активность рецептора вне связи с концентрацией естественного агониста.

Имеются ЛС, объединяющие в себе одновременно свойства агониста и антагониста специфического рецептора. Результирующий эффект будет зависеть, во-первых, от исходной функциональной активности рецептора, во-вторых, от соотношения свойств лекарственного препарата. Такие препараты оказывают модулирующее действие на активность рецепторов. Кроме того, ЛС могут выполнять роль обратного агониста рецептора — актировать неактивное состояние рецептора, препятствуя его активации при воздействии любого агониста. Примером такого взаимодействия с рецептором могут быть антигистаминные препараты.

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам агонистам и антагонистам. Например, чувствительные к ацетилхолину рецепторы называют **холинергическими,** чувствительные к адреналину — **адренергическими.** По чувствительности к мускарину и никотину холинергические рецепторы подразделяются на мускариночувствительные (М-холинорецепторы) и никотиночувствительные (N-холинорецепторы). М-холинорецепторы неоднородны, выделяют разные подтипы — M_1, M_2 и M_3, их отличие заключается в чувствительности к различным антагонистам. Известны два типа адренергических рецепторов — α и β, а среди них разные подтипы — α_1 и α_2, β_1 и β_2, избирательно локализованные в тканях и органах и выполняющие разные функции. Выделяют также H_1- и H_2-гистаминовые, допаминовые (D_1 и D_2), серотониновые ($5HT_1$, $5HT_2$, $5HT_3$,

$5HT_4$ и др.), опиатные (μ, δ, κ), пуриновые (A_1 и A_2), глюкокортикоидные рецепторы, лейкотриеновые (LTA4), а в последние годы описаны рецепторы к ангиотензину II (AT_1, AT_2 и др.), имидазолиновые рецепторы (I_1, I_2) (*табл. 1.1*).

Таблица 1.1

Характеристика рецепторов клеток и ЛС

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	ЛС
α_1-адрено-рецепторы	Регуляция тонуса сосудов, участие в патогенезе АГ	α_1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин)
	Регуляция тонуса мочевыводящих путей, нарушение мочетока при доброкачественной гиперплазии предстательной железы	α_1-адреноблокаторы (доксазозин, альфузозин, тамсулозин)
β_1-адрено-рецепторы	Регуляция функций миокарда, участие в патогенезе АГ, стенокардии, ХСН	β_1-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, бетаксолол, бисопролол и др.)
β_2-адрено-рецепторы	Регуляция тонуса бронхов, участие в патогенезе бронхиальной астмы	β_2-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол, формотерол и др.)
$M_{1,2,3}$-холино-рецепторы	Регуляция синтеза соляной кислоты, участие в патогенезе язвенной болезни	Неселективные M_1, M_2-холиноблокаторы (атропин и др.) Селективный M_3-холиноблокатор (перинзепин)
H_1-гистаминовые рецепторы	Участие в патогенезе аллергии	H_1-блокаторы (кларитидин, лоратидин и др.)
H_2-гистаминовые рецепторы	Регуляция синтеза соляной кислоты, участие в патогенезе язвенной болезни	H_2-блокаторы (ранитидин, фамотидин и др.)
I_1-имидазолиновые рецепторы	Регуляция вазомоторного центра, участие в патогенезе АГ	Агонисты I_1-рецепторов (моксонидин, рилменидин)
AT_1-рецепторы к ангиотензину II	Участие в патогенезе АГ, ангиогенезе	Блокаторы AT_1-рецепторов (лозартан, телмисартан, эпросартан и др.)
IIb/IIIa-рецепторы тромбоцитов	Участие в тромбообразовании	Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов (абсихимаб, тирофибан и др.)
A_1-, A_2-аденозиновые рецепторы	В тромбоцитах, участие в агрегации	Стимулятор A_2-рецепторов тиклопидин
D_2-дофаминовые рецепторы	Участие в регуляции моторики ЖКТ	Блокаторы дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон)
	Участие в ЦНС (развитие психозов)	Блокаторы D_2-рецепторов (нейролептики)
	Участие в ЦНС (развитие болезни Паркинсона)	Стимуляторы D_2-рецепторов (бромокриптин и др.)

Характеристика рецепторов	Клиническое значение	ЛС
$5HT_2$-серотониновые рецепторы	Регуляция серотонина в ЦНС, агрегация тромбоцитов	Антагонист $5HT_2$-рецепторов (кетансерин)
$5HT_3$-серотониновые рецепторы	Участие в патогенезе тошноты и рвоты	Антагонисты $5HT_3$-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон)
$5HT_4$-серотониновые рецепторы	Регуляция секреции и моторики ЖКТ	Агонисты $5HT_4$-рецепторов (цизаприд) Антагонисты $5HT_4$-рецепторов (алосетрон)
LT-рецепторы	Участие в патогенезе бронхиальной астмы	LT1-блокаторы (зафирлукаст, монтелукаст)
μ-опиатные рецепторы	Регуляция дыхания, болевой чувствительности, моторики ЖКТ	Агонисты (морфин, фентанил, бупренорфин, трамадол) Антагонисты (налоксон)
ГАМК-А-бензодиазепиновые рецепторы	Участие в патогенезе тревожных состояний, судорожного синдрома	Агонисты (бензодиазепины)

Различия между типами и подтипами рецептором учитываются для создания высокоизбирательных ЛС.

Важно знать характер взаимодействия ЛС с рецептором (агонизм или антагонизм) и силу связывания (аффинность) с рецептором (слабая или сильная), которая определяет продолжительность и обратимость фармакологического эффекта. Сильная связь ЛС с рецептором характеризуется высокой прочностью, медленной скоростью диссоциации из связи, т.е. длительным или необратимым взаимодействием.

Следует также учитывать, что чувствительность и количество рецепторов на поверхности клеток непостоянны и неодинаковы и зависят от многих факторов (возраст, патологический процесс, повреждение тканей и др.), а также от влияния самих ЛС. Так, количество рецепторов и их функциональная активность уменьшаются при длительном использовании препаратов-агонистов, что сопровождается ослаблением фармакодинамического эффекта со временем (развитие толерантности — тахифилаксии). Количество рецепторов увеличивается под воздействием препарата-антагониста, что клинически проявляется развитием синдрома отмены после резкого прекращения введения препарата.

Действие на трансмембранный ионный транспорт. Данное действие заключается в изменении функционирования специфических ионных каналов клеточных мембран, что сопровождается изменением трансмембранного электрического потенциала и функции клетки. Это имеет значение для деятельности мышечных клеток (кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры сосудов, кишечной стенки и др.) и нервных клеток, при этом нарушается проведение нервных импульсов, подавляется электрическая активность. Выделяют быстрые натриевые каналы, калиевые каналы, медленные кальциевые каналы со специфическими местами связывания для разных групп препаратов. Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза и местные анестетики.

Действие на активность ферментов. ЛС могут изменять активность специфических ферментов — мембранных или внутриклеточных. Существует большое многообразие АТФаз — специфических мембранных ферментов, выполняющих функции насосов для транспорта ионов (Na^+-K^+-АТФаза, K^+-H^+-АТФаза и др.), которые являются мишенью действия ЛС. К избирательным и обратимым ингибиторам Na^+-K^+-АТФазы относятся сердечные гликозиды, диуретики, а к высокоизбирательным и необратимым ингибиторам K^+-H^+-АТФазы — антисекреторные препараты группы блокаторов протонной помпы (например, омепразол).

Наибольшее значение в обеспечении функций клеток выполняет универсальная внутриклеточная аденилатциклазная система. Многие ЛС оказывают свое действие через активность ферментов аденилатциклазы или фосфодиэстеразы, регулирующих уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). К ингибиторам фосфодиэстеразы относятся дипиридамол, метилксантины, группа препаратов с положительным инотропным действием на сердце (амринон, милринон), спазмолитики (но-шпа).

Мишенью для действия служит внутриклеточный фермент циклооксигеназа (ЦОГ), ответственная за синтез важных биологически активных веществ — простагландинов. Универсальные ингибиторы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) представлены большой группой нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). С целью повышения селективности действия созданы препараты, ингибирующие только фракцию ЦОГ-2 (целекоксиб, нимесулид и др.); ацетилсалициловая кислота отличается необратимым характером ингибирования ЦОГ в тромбоцитах.

Лекарственные средства могут стимулировать или ингибировать активность ферментов, взаимодействовать с ферментами с разной силой, обратимо (конкурентно или неконкурентно) или необратимо, что характеризует выраженность и продолжительность фармакодинамического эффекта.

Прямое цитотоксическое действие. ЛС могут непосредственно взаимодействовать с внутриклеточными структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток. Таким действием обладают некоторые антибактериальные и противовирусные химиопрепараты, цитостатики.

Внеклеточные механизмы. Действие ЛС может быть не связано с изменением функций клеток. Примером могут служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами или действие масляных слабительных, пищеварительных ферментов.

Избирательность действия ЛС. Обычно ЛС предназначено для лечения одного или очень ограниченного числа заболеваний или симптомов. Однако следует помнить, что практически нет ЛС, оказывающих абсолютно избирательное действие на тот или иной орган, систему или патологический процесс. Каждый препарат имеет более или менее широкий спектр действия на разные органы и может вызвать ряд желательных или нежелательных реакций. Например, морфин обладает выраженной анальгетической активностью и относится к группе наркотических анальгетиков. Несмотря на то что морфин является агонистом μ-опиатных рецепторов, чем обеспечивается мощный анальгетический эффект, он угнетает дыхание, подавляет кашлевой рефлекс, оказывает седативное действие, вызывает рвоту, запоры, бронхоспазм, высвобождение гистамина, оказывает антидиуретическое действие и т.д.

Очевидно, чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше переносится и имеет меньшее число нежелательных реакций.

Лекарственные средства с низкой избирательностью действия оказывают влияние на многие ткани, органы и системы, вызывая большое число побочных реакций. Так, противоопухолевые препараты, действуя на быстро делящиеся клетки, повреждают не только ткань опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника, вызывая тяжелые цитотоксические реакции.

Имеются препараты с высокой избирательностью действия. Например, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов III поколения (фамотидин), блокаторы K^+-H^+-АТФазы (омепразол и др.), противогерпетический химиопрепарат ацикловир (высокоизбирательно подавляет вирусную ДНК-полимеразу).

Избирательность действия ЛС зависит и от применяемой дозы: чем выше доза препарата, тем менее избирательным он становится. Так, селективные β_1-адреноблокаторы оказывают преимущественное влияние на миокард, но при увеличении доз они воздействуют и на β_2-адренорецепторы, локализованные в бронхах, сосудах, поджелудочной железе и других органах, приводя к развитию нежелательных фармакодинамических эффектов (бронхоспазма, вазоконстрикции и др.).

Опасность передозировки ЛС зависит от терапевтического индекса или диапазона терапевтической концентрации, которые определяют в экспериментах на животных. Этот показатель представляет собой отношение средней токсической дозы к средней эффективной дозе или средней летальной дозы к средней эффективной дозе. Для препаратов, имеющих несколько показаний к применению, определяют не один терапевтический индекс. Например, терапевтический индекс ацетилсалициловой кислоты для достижения анальгетического эффекта (например, при головной боли) значительно больше такового при применении препарата в ревматологии для достижения противовоспалительного эффекта. Широта терапевтического действия характеризует безопасность применения ЛС у большинства больных, но этот показатель непригоден для больных с повышенной чувствительностью к препарату. Для предупреждения токсического действия ЛС необходимо учитывать особенности организма больного, назначать препараты в возможно низких, но достаточных для получения терапевтического эффекта дозах, внимательно наблюдать за действием препарата и его переносимостью.

Изменение выраженности эффекта ЛС. Индивидуальная чувствительность к ЛС зависит от различных факторов, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственного препарата: возраста, пола, массы тела, состояния ЖКТ, кровообращения, функций печени и почек, лекарственной формы, пути введения, состава и количества пищи, скорости метаболизма, одновременного применения других препаратов, а также генетических факторов. Для некоторых больных средние терапевтические дозы недостаточны и увеличение дозы сопровождается появлением желаемого действия без побочных реакций.

При повторном применении ЛС действие их может увеличиваться или уменьшаться. Увеличение эффекта препарата, как правило, связано с его кумуляцией (накоплением) в организме. Кумуляция характерна для длительно действующих препаратов, которые медленно выводятся из организма, например сердечных гликозидов, амиодарона. Усиление действия веществ, особенно белковой (антигенной) природы, при повторном применении может быть результатом повышения чувствительности к ним организма — сенсибилизации.

При применении некоторых препаратов (гипотензивные, анальгетики, слабительные средства и т.д.) их эффективность может снижаться — развивается толерантность (или привыкание). ***Толерантность*** к ***ЛС*** может быть относительной или абсолютной. *Относительная* толерантность обычно связана с изменениями в фармакокинетике ЛС (уменьшением всасывания, увеличением скорости биотрансформации и выведения и т.д.), вследствие чего уменьшается концентрация препарата в плазме крови. *Абсолютная* толерантность к ЛС не связана с изменениями концентрации, а является результатом изменения его действия на уровне клеточных механизмов, например в связи со снижением чувствительности рецепторов (десенситизация рецепторов) или другой фармакологической «мишени». Так, длительная терапия β_2-стимуляторами больных с бронхиальной астмой может сопровождаться снижением их бронходилатирующего эффекта вследствие уменьшения количества и чувствительности β_2-адренорецепторов бронхов (явление тахифилаксии). Длительная терапия нитратами в высоких дозах также приводит к ослаблению их антиангинальной эффективности в результате уменьшения количества тиоловых групп и активности циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. В случае применения антимикробных препаратов ослабление их действия развивается в результате развития устойчивости микроорганизмов.

Толерантность может быть перекрестной — между ЛС одного класса (например, к разным нитратам) или между ЛС разных классов (например, резистентность к разным группам антибиотиков).

При относительной толерантности дозу препарата необходимо увеличивать, при абсолютной толерантности увеличение дозы не приводит к усилению эффекта, требуется замена препарата другим с иным механизмом действия. В результате изменения активности рецепторов под влиянием ЛС может наблюдаться синдром отмены при резком прекращении приема препарата. Синдром отмены наблюдается при длительном применении ЛС рецепторного механизма действия, обратимо взаимодействующих с рецепторами (β-адреноблокаторы, H_2-блокаторы, клонидин и др.).

Фармакодинамика и клиническая эффективность. Фармакодинамика описывает непосредственные (прямые) эффекты ЛС в результате взаимодействия с фармакологической «мишенью». Клинические эффекты (клиническая эффективность) препарата являются результатом совокупности фармакодинамических и других, непрямых и плейотропных эффектов ЛС, не связанных с взаимодействием на уровне фармакологической «мишени». Например, фармакодинамические эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) проявляются вазодилатацией и снижением АД благодаря ингибированию АПФ и уменьшению образования ангиотензина II (АТ II). Среди клинических эффектов ингибиторов АПФ выделяют различные органопротективные эффекты — кардиопротективный, нефропротективный, вазопротективный и др. Плейотропный эффект ингибиторов АПФ проявляется в виде антиатерогенного действия.

Таким образом, клиническая эффективность представляет собой более емкое понятие об эффектах ЛС.

Оценка эффектов ЛС. Эффективность и переносимость ЛС, дозы препаратов, продолжительность лечения зависят от особенностей заболевания и его динамики, которые оценивают с помощью объективных критериев. Внедрение новых лабора-

торных, инструментальных и морфологических методов, а также использование программного обеспечения значительно расширяют возможности врача по количественной оценке действия ЛС. Назначая препарат, врач должен представлять себе, какое действие он оказывает при данном заболевании (этиотропное, патогенетическое, симптоматическое), динамику каких субъективных и объективных симптомов, лабораторных и инструментальных показателей и в какие сроки следует ожидать, когда и какие проводить дополнительные исследования.

Клиническая оценка эффективности и переносимости ЛС может проводиться по динамике симптомов заболевания, но могут оцениваться долгосрочные эффекты — влияние на смертность, развитие осложнений, риски, прогноз и т.д.

Критерии клинической оценки действия ЛС существенно отличаются в зависимости от характера заболевания. При АГ наибольшее значение имеет измерение АД в условиях повседневной жизни с помощью суточного мониторирования АД или домашнего АД. При оценке действия диуретиков контролируют массу тела пациента, диурез, определяют содержание электролитов в крови. Достаточно четко определены критерии клинической оценки действия препаратов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стенокардии, труднее оценить эффективность ЛС при неосложненном инфаркте миокарда (за исключением обезболивающих средств). При оценке эффектов бронходилататоров используются методы пикфлоуметрии и спирометрии: использование объема форсированного выдоха ($ОФВ_1$) или пиковой скорости выдоха (ПСВ). При заболеваниях печени и почек решающее значение приобретают данные различных лабораторных методов (определение уровня билирубина, активности аминотрансфераз, уровня креатинина в крови, степень протеинурии и т.д.).

Большое клиническое значение для оценки эффективности лекарственной терапии имеет возможный срок наступления действия ЛС. Определить клинический эффект можно уже после введения одной дозы лекарственного препарата. В этом случае удается оценить лишь чувствительность больного к ЛС и его переносимость. Вместе с тем по выраженности эффекта после первой дозы, например диуретиков, гипотензивных препаратов, можно определить необходимость дальнейшего увеличения доз. Развитие полного клинического эффекта достигается при повторных введениях ЛС и определяется временем достижения его стационарной концентрации в организме, особенностями механизма действия и взаимосвязи между концентрацией и эффектом. Например, полный гипотензивный эффект антагонистов кальция развивается после установления стационарной плазменной концентрации (через 1 нед.), а данный эффект β-адреноблокаторов или ингибиторов АПФ, особенно блокаторов рецепторов АТ II, — через более длительное время (2–4 нед.), что связано с более сложным влиянием на нейрогуморальные механизмы регуляции АД.

При острой пневмонии эффективность антибиотика оценивают на 3-й и 10-й день по динамике температуры тела, симптомов заболевания и изменений в анализе крови. При проведении эрадикационной антихеликобактерной терапии при обострении язвенной болезни оценку эффективности проводят не ранее чем через 4 нед. как по определению рубцевания язвы, так и по эрадикации возбудителя.

Приобретают все большую актуальность различные аспекты изучения длительного действия разных препаратов. В этом случае критериями оценки эффективности действия ЛС считаются отдаленные результаты лечения или исходы (конечные

точки, *end-point*), такие как влияние на прогноз, развитие осложнений, частоту смертности, увеличение продолжительности жизни. Прежде всего это касается отдаленной эффективности кардиоваскулярных средств (гипотензивных препаратов, средств для лечения ИБС, ХСН), их влияние на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и смертность.

Таким образом, оценка эффективности действия ЛС может быть краткосрочной и определяться критериями, связанными с непосредственными фармакодинамическими эффектами препаратов, и долгосрочной, устанавливаемой отдаленными результатами фармакотерапии.

Одним из аспектов клинической оценки действия ЛС считается влияние на качество жизни больных. В большинстве случаев изменения качества жизни оказываются не столь значительными, однако и они могут повлиять на результаты терапии. Эксперты ВОЗ предложили следующее определение здоровья: «состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни». Качество жизни считается интегральным показателем, включающим в себя несколько компонентов: функциональное состояние (работоспособность, толерантность к физической нагрузке, выполнение домашней работы), симптомы, связанные с заболеванием или его лечением (боль, одышка, побочные эффекты ЛС), психическое состояние (депрессия или возбуждение, которые могут быть как следствием самого заболевания, так и применения ЛС), социальная активность, а также половая функция, удовлетворение медицинской помощью и т.д.

Существуют различные инструменты оценки качества жизни: одни могут быть использованы при общих проблемах, связанных со здоровьем (общие опросники), другие — ориентированы на определенные заболевания (болезнь-специфические опросники). В качестве примера общего опросника можно привести русскую версию SF-36 (Short form 36) и EQ-5D (European Quality of Life 5 Dementions). В практике используются специальные опросники, объединяющие оценку тяжести симптомов заболевания и качества жизни: ACQ — вопросник контроля астмы, IPSS — для оценки тяжести мочевых симптомов при заболеваниях предстательной железы.

Определение качества жизни особенно важно при хронических заболеваниях (АГ, ревматоидный артрит, сахарный диабет, ИБС, бронхиальная астма, эпилепсия, рассеянный склероз), требующих постоянной терапии на протяжении длительного времени.

Влияние ЛС даже одной группы на качество жизни может существенно отличаться. Например, нифедипин и некоторые новые препараты из группы дигидропиридинов (амлодипин) оказывают практически одинаковое гипотензивное действие. Однако амлодипин значительно лучше переносится пациентами: побочные реакции, связанные с периферической вазодилатацией (головная боль, приливы, тахикардия, отеки), встречаются у 25–30% больных, получавших нифедипин, и у менее 10%, принимавших амлодипин. Хотя эти побочные эффекты не носят угрожающего жизни характера, они могут резко ухудшать качество жизни (даже при наличии хорошего гипотензивного эффекта) и привести к отказу от лечения.

Другими значимыми факторами, влияющими на качество жизни, становятся количество применяемых ЛС, кратность их приема, особые условия приема, что вместе характеризует удобство применения ЛС для пациента. Все это включено в понятие **комплаентность** больных, или приверженность к лечению. Если больно-

му предписывается сложный режим приема лекарственного препарата (неудобные часы приема, зависимость от приема пищи, неудобный способ введения, например ингаляционный или инъекционный), то пациент может не выполнять его, что ухудшит результаты лечения, или, полностью выполняя предписанный режим приема, значительно ухудшит качество жизни. Ухудшают комплаентность и качество жизни большое количество ЛС, большая кратность приема в сутки (более 3 раз), связь с приемом и характером пищи.

Для удобства целесообразно рекомендовать фиксированные комбинированные препараты, ЛС и лекарственные формы пролонгированного действия с кратностью приема не более 2 раз, с высокой стабильной биодоступностью.

Лекция 2

ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(*Е.О. Борисова*)

Лекарственные средства оказывают свои фармакологические эффекты в различных органах и тканях организма. Однако для того чтобы достичь органа-мишени, препараты должны преодолеть ряд тканевых барьеров, которые отделяют место введения ЛС в организм от места их действия. Сначала ЛС проникают в системный кровоток (этап всасывания), откуда током крови разносятся в органы и ткани, в которых препараты реализуют свои эффекты, или подвергаются биохимическим превращениям (метаболизация), а также и в те органы и ткани, через которые ЛС выводятся из организма (этап экскреции).

Таким образом, каждое ЛС после его введения в организм проходит этапы всасывания, распределения, метаболизации и выделения. Изучает закономерности этих процессов в здоровом и больном организме раздел клинической фармакологии фармакокинетика.

Фармакокинетические исследования необходимы при разработке новых ЛС, их лекарственных форм, а также при их экспериментальных и клинических испытаниях. На основании фармакокинетических характеристик ЛС определяют дозы, оптимальный путь введения, режим дозирования ЛС и продолжительность лечения. Регулярный контроль содержания ЛС в биологических жидкостях позволяет своевременно корригировать лечение. Знание основных принципов фармакокинетики, умение ими пользоваться на практике приобретают особое значение в случаях, когда неясны причины неэффективности терапии или плохой переносимости больным ЛС, при лечении лиц, страдающих заболеваниями печени и почек, при одновременном применении нескольких ЛС и во многих других случаях.

Итак, основные фармакокинетические процессы включают всасывание, распределение, метаболизм (биотрансформацию) и экскрецию. Последние два объединяются под названием элиминация.

Всасывание. Процесс проникновения ЛС из места введения в системный кровоток называется *всасыванием.* В зависимости от пути введения ЛС всасывание может осуществляться через биологические мембраны эпителиальных или эндотелиальных клеток кожи, подкожной клетчатки, бронхов, носа, мышечной ткани, сосудов, полости рта, ЖКТ, суставов и др. ЛС проникают через тканевые барьеры, либо проходя сквозь мембраны клеток, либо через межклеточные контакты (поры).

К механизмам чрезмембранного транспорта относятся простая диффузия, облегченная диффузия, активный транспорт и пиноцитоз. Через поры клеток ЛС проникают путем фильтрации.

Простая диффузия. Это механизм переноса лекарственных веществ через мембрану клетки по градиенту концентраций, т.е. из области высокой концентрации вещества (место введения) в область низкой концентрации этого вещества (эпителиальные и эндотелиальные клетки органов и сосудов) или по осмотическому градиенту. Этот процесс протекает без затрат метаболической энергии, поэтому называется *пассивным транспортным механизмом.* Так как мембраны состоят в основном из липидов и обладают высоким электрическим сопротивлением, путем пассивной диффузии через мембрану клетки легко проникают липофильные (жирорастворимые) неионизированные вещества, т.е. вещества, хорошо растворимые в липидах и не несущие электрических зарядов. Чем выше их липофильность, тем активнее их проникновение через клеточную мембрану. Путем простой диффузии всасываются такие липофильные вещества, как, например, барбитураты, бензодиазепиновые транквилизаторы, β-блокаторы, антагонисты кальция и многие другие.

Гидрофильные полярные (ионизированные) вещества, т.е. соединения, хорошо растворимые в воде и имеющие электрический заряд, практически не проникают через мембрану путем пассивной диффузии. Исключение составляют гидрофильные ЛС с малой молекулярной массой (не более 100–200 Да), которые диффундируют с током воды, перемещающейся через мембраны клеток по осмотическому градиенту.

*Облегченная диффузия***.** Это механизм пассивного переноса ЛС через биологические мембраны с участием специфических белков-переносчиков (специальных транспортных систем). Перенос ЛС осуществляется по концентрационному или электрохимическому градиенту и, так же как и простая диффузия, не требует специальных энергетических затрат за счет гидролиза молекулы АТФ. Скорость переноса при этом выше, чем при простой диффузии. Таким механизмом диффундируют липофильные и гидрофильные ЛС, в частности стероиды, цианокобаламин, некоторые полярные вещества (аминокислоты и моносахариды) и заряженные ионы.

Участие белков-переносчиков придает процессу облегченного транспорта ряд особенностей. Белки-переносчики облегчают всасывание веществ только с определенным строением молекулы, т.е. проявляют высокую конформационную избирательность (специфичность). Похожие по строению вещества могут конкурировать между собой за связь с белком-переносчиком, в результате чего степень всасывания вещества, концентрация которого меньше, снижается (конкурентное ингибирование). Количество белка-переносчика ограничено скоростью его синтеза в организме. Поэтому полнота всасывания зависит не от дозы принимаемого вещества, как при простой диффузии, а от концентрации белка-переносчика. Следовательно, при насыщении доступного количества белков-переносчиков увеличение дозы ЛС не приведет к повышению его всасывания (эффект насыщения).

Активный транспорт. Это еще один из механизмов переноса ЛС через мембраны, связанный с участием белков-переносчиков. Отличие этого механизма транспорта от простой и облегченной диффузии в том, что ЛС перемещается через мембрану против концентрационного либо электрохимического градиента (из области низкой в область высокой концентрации) и требует затрат энергии за счет гидролиза молекул АТФ. Благодаря участию белков-переносчиков активный транспорт, так же как и облегченная диффузия, характеризуется насыщением, специфичностью и конкурентным ингибированием. Посредством активной диффузии всасываются гидрофильные заряженные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты и липофильные ЛС с высоким молекулярным весом. Активный транспорт осуществляется только в некоторых органах: в кишечнике, печени и в почках.

Фильтрация. Это механизм преодоления тканевых барьеров через полярные межклеточные промежутки (поры). Процесс обеспечивается гидростатическим градиентом и так же, как простая диффузия, не требует затрат энергии, т.е. является пассивным. Путем фильтрации через узкие межклеточные поры проходят вода и растворенные в ней гидрофильные органические вещества небольшого размера, молекулы которых содержат полярные группы (спирты, мочевина, ацетилсалициловая кислота и др.), а также ионы минеральных солей, кислот и оснований.

Пиноцитоз. Это механизм активного избирательного переноса макромолекул через плазматическую мембрану клеток не относится к главным механизмам всасывания ЛС. Он осуществляется против градиента концентрации и требует затраты энергии АТФ. Переносимое вещество контактирует с определенным участком поверхности мембраны, и этот участок прогибается внутрь клетки, края углубления смыкаются, образуется пузырек (вакуоль) с транспортируемым веществом. Процесс напоминает фагоцитоз микробов макрофагами. Вакуоль направляется к противоположной стороне клетки, где происходит высвобождение переносимого вещества (экзоцитоз). Таким способом через плазматическую мембрану переносятся крупные гидрофильные соединения, например молекулы белков, нуклеиновые и жирные кислоты, углеводно-белковые комплексы. С помощью пиноцитоза в клетку могут войти вещества, молекулярная масса которых превышает 1000 Да.

При введении ЛС внутрь среди основного механизма всасывания выделяют пассивную диффузию, посредством которой легко проникают липофильные вещества. Всасывание гидрофильных полярных (заряженных) веществ путем фильтрации ограничено небольшой величиной межклеточных промежутков в эпителии ЖКТ. Немногие гидрофильные ЛС (витамины B_1, B_2, C, гидроксид-комплексы железа, леводопа, фторурацил и др.) всасываются в кишечнике путем активного транспорта. Некоторые ЛС, структурно похожие на питательные вещества типа урацила, холина, производных фолата и солей желчи, используют механизмы активного транспорта, существующие в тонком кишечнике для всасывания этих соединений. Например, противоопухолевый препарат фторурацил всасывается так же, как урацил, а другой противоопухолевый препарат — метотрексат — использует транспортный путь производных фолата.

В ротовой полости и желудке главным образом происходят пассивная диффузия, в меньшей степени — фильтрация. В тонком кишечнике (основном месте всасывания ЛС) работают все транспортные механизмы. В толстом кишечнике и прямой

кишке преобладают процессы пассивной диффузии и фильтрации. Они же относятся к основным механизмам всасывания ЛС при накожном и подкожном введении.

Всасывание гидрофильных ЛС при внутримышечном введении происходит достаточно легко, в основном путем фильтрации через межклеточные промежутки в эндотелии сосудов скелетных мышц.

Лекарственные средства могут находиться в водной среде организма как в виде заряженных ионов, так и в виде липофильных нейтральных молекул, т.к. обладают свойствами слабых кислот или слабых оснований. Ионизированные соединения, т.е. соединения, молекулы которых несут электрический заряд, плохо растворимы в жирах, а следовательно, плохо диффундируют через клеточные мембраны, поскольку мембраны клеток обладают высоким электрическим сопротивлением.

Степень ионизации ЛС зависит от pH среды, из которой происходит всасывание. Так, слабые основания (пропранолол, дифенгидрамин, кодеин, папаверин, кофеин и др.) в слабощелочной среде, например тонкого кишечника, находятся преимущественно в неионизированной форме и всасываются лучше, чем слабые кислоты. В более кислой среде, например желудочного содержимого, ионизация слабых оснований повышается, а способность к проникновению через ткани снижается. Всасывание слабых кислот (нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), фуросемида, тетрациклина, цефалоспоринов и др.) начинается уже в желудке, в кислой среде которого большая часть этих ЛС не ионизируется. Но в основном всасывание всех ЛС, включая слабые кислоты, происходит в кишечнике. Этому способствуют большая всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (200 м^2) и ее интенсивное кровоснабжение.

Процесс всасывания ЛС характеризуется несколькими параметрами. Полнота всасывания определяется количеством всосавшегося ЛС (измеряется в процентах) из места введения. Полнота всасывания зависит не только от липо- и гидрофильности ЛС или степени его ионизации. При приеме внутрь часть активного вещества может не полностью высвобождаться из таблетированных или капсулированных лекарственных форм, часть может разрушаться в просвете ЖКТ под влиянием соляной кислоты желудка, пищеварительных соков и ферментов микрофлоры кишечника. Некоторые ЛС могут связываться с компонентами пищи или другими лекарственными препаратами и выводиться из кишечника. При внутримышечном введении снижение полноты всасывания возможно при образовании плохо растворимых комплексов с компонентами тканей (препараты железа для внутримышечного введения и др.).

Показатель скорости всасывания используется для прогнозирования времени, через которое разовьется максимальный фармакологический эффект ЛС. Этот показатель описывается *временем достижения максимальной концентрации* (*Tmax*) *вещества в плазме крови*. Скорость поступления ЛС из места введения в кровь характеризуется *константой скорости абсорбции* (*Ка*). *Период полуабсорбции* (*T½a*) — время, необходимое для всасывания половины дозы ЛС из места введения в кровь, пропорциональна константе скорости абсорбции ($T½a = 0{,}693/Ka$).

Описанные транспортные механизмы носят универсальный характер и справедливы не только для всасывания ЛС из мест введения, но и для процессов их распределения в организме.

Распределение. После всасывания ЛС попадают в сосудистое русло, где в большей или меньшей степени соединяются с белками плазмы, формируя свободную

и связанную с белками фракции, которые находятся друг с другом в динамическом равновесии. В сосудистом русле ЛС связываются главным образом с альбуминами (кислые вещества) и с альфа-1-кислым гликопротеином (основные вещества). В меньшей степени ЛС связываются с глобулинами, липопротеидами, а также с форменными элементами крови. Эта связь обычно обратима. Более мобильна свободная от связи с белком фракция ЛС. Именно она может преодолевать тканевые барьеры, оказывать эффект в соответствующих тканях, поступать в метаболизирующие и экскретирующие органы. Часть вещества, соединенная с белком, образует слишком крупную структуру, которая не в состоянии выйти за пределы сосудистого русла.

По мере распределения свободной части ЛС и снижения его концентрации в плазме из связи с белком высвобождается такое же количество препарата и баланс, характерный для этого препарата, между свободной и связанной фракцией восстанавливается (состояние динамического равновесия). Некоторые ЛС характеризуются очень высокой степенью связывания с белками плазмы, другие не связываются вовсе (*табл. 2.1*). Чем больше величина свободной фракции ЛС, тем быстрее, при прочих равных условиях, он проникает в органы и ткани организма.

Таблица 2.1

Связь некоторых ЛС с белками плазмы

Связь с белками ≥ 97%	Связь с белками ≤ 10%	Связь с белками 0%
Варфарин	Амикацин	Изониазид
Амиодарон	Атенолол	Лизиноприл
Фелодипин	Кодеин	Пентоксифиллин
Итраконазол	Ганцикловир	Соталол
Кандесартан	Гентамицин	Карбоплатин
Диклофенак	Метопролол	Изосорбида-5-мононитрат

Свободный, не связанный с белком препарат током крови разносится в разные органы и ткани, распределяясь между интерстициальной и внутриклеточной жидкостью. Равномерному распределению ЛС препятствуют биологические барьеры, которые встречаются на пути их распространения: стенка капилляров, клеточные мембраны органов и тканей. Стенка капилляра имеет характер пористой мембраны (диаметр пор около 2 нм). Большинство гидрофильных ЛС имеет диаметр порядка 0,8–1,0 нм и более и довольно легко проходит через поры капиллярного эндотелия путем фильтрации. Липофильные соединения проникают через клеточные мембраны путем простой диффузии. Наиболее трудно гидрофильные вещества преодолевают гематоэнцефалический и плацентарный барьер: эндотелий капилляров этих тканей имеет очень плотные поры. Также известно, что липофильные молекулы достаточно легко проникают в ткани мозга и через плаценту.

Скорость распределения ЛС в разные ткани-мишени может быть разной, что зависит от скорости кровотока в органах и тканях. При прочих равных условиях ЛС в первую очередь поступает в органы с высокой перфузией (почки, легкие, надпочечники, щитовидная железа, мозг, сердце, печень, селезенка) и лишь позже в органы и ткани с низкой скоростью кровотока (мышцы, слизистые, кожа, кости, жировая ткань).

В организме ЛС могут связываться не только с белками плазмы, но и с компонентами тканей. Такие препараты накапливаются в определенных тканях в более высоких концентрациях, чем в интерстициальной жидкости и крови. Так, липофильные ЛС способны депонироваться в жировой ткани, растворяясь в триглицеридах (например, барбитураты, диазепам, тиопентал и др.). Известен феномен так называемого вторичного сна, который развивается при выходе из наркоза или при диализе по поводу отравления барбитуратами вследствие замедленного высвобождения этих веществ из жировых депо. Тетрациклины и другие ЛС, образующие с ионами двухвалентных металлов комплексные соединения, а также тяжелые металлы (свинец, радий) накапливаются в костной ткани и могут оставаться там в течение длительного времени. Общая продолжительность действия депонированных препаратов увеличивается, т.к. из-за относительно низкой скорости кровотока высвобождение ЛС из жировой и костной ткани происходит медленно.

Размер молекулы вещества также влияет на способность к распределению. Молекулы большого размера плохо проходят тканевые барьеры (гепарин, моноклональные антитела).

Объем распределения (*Vd*) — это фармакокинетический параметр, который характеризует степень распределения ЛС в организме. Он определяется как отношение массы ЛС, находящегося в организме, к его концентрации в плазме крови, рассчитанное на единицу массы тела. Объем распределения — величина относительная и часто не соответствует никакому реальному объему в организме.

Чем больше объем распределения, тем большее количество ЛС проникает в ткани организма, тем меньше его находится в плазме крови. Если значение *Vd* составляет менее 0,05 л/кг, вероятней всего, ЛС распределяется только в объеме крови. Если *Vd* находится в диапазоне 0,05–1,0 л/кг, следует ожидать распределения лекарственного вещества по органам и тканям. Если значение *Vd* превышает 1,0 л/кг, то имеет место накопление лекарственного вещества в органах и тканях при его низком содержании в крови (*табл. 2.2*).

Объем распределения как фармакокинетический параметр используют для расчета нагрузочных доз, требуемых для достижения нужной терапевтической концентрации и для выбора способа введения.

Таблица 2.2

Распределение некоторых ЛС в организме

Распределение ЛС в биологических жидкостях организма при различных значениях *Vd*	**Примеры значений *Vd* некоторых ЛС, л/кг**
Vd < 0,05 л/кг Распределение ограничено объемом плазмы крови	Гепарин — 0,043 Фенилбутазон — 0,097
Vd ≈ 0,25 л/кг ЛС распределилось в плазме и интерстициальной жидкости, но не прошло внутрь клеток	Амоксициллин — 0,21 Валсартан — 0,23 Индометацин — 0,29
Vd ≈ 0,67 л/кг ЛС распределилось в плазме, интерстициальной и внутриклеточной жидкости организма	Ацикловир — 0,69 Ламотриджин — 0,87 Этанол — 0,54
Vd > 1,0 л/кг ЛС распределилось во всем водном объеме организма, в кровотоке содержание ЛС низкое	Целекоксиб — 6,12 Итраконазол — 14,0 Амиодарон — 66,0

Объем распределения ЛС — величина непостоянная и зависит от содержания в крови альбуминов, билирубина и других белков, с которыми связываются ЛС. Количество белка в плазме снижается при некоторых патологических состояниях. Необходимо помнить, что концентрация свободной фракции препаратов, связывающихся с белком более чем на 95%, при этом резко повышается, что приводит к ускоренному поступлению ЛС в органы-мишени с усилением терапевтических и появлением нежелательных эффектов. При гипербилирубинемии происходит вытеснение билирубином некоторых ЛС из связи с белками плазмы и повышение концентрации их свободной фракции и как следствие повышение распределения. Объем распределения ЛС, связывающихся в плазме с альфа-1-кислым гликопротеидом, снижается при заболеваниях, сопровождающихся повышением концентрации белков острой фазы воспаления, например при остром инфаркте миокарда, злокачественных новообразованиях, артритах, болезни Крона.

Изменение содержания жидкости, мышечной и жировой ткани в организме при некоторых заболеваниях и физиологических состояниях также отражается на объеме распределения ЛС. Так, объем распределения гидрофильных препаратов повышается при задержке жидкости в организме и снижается при уменьшении мышечной массы. Объем распределения липофильных средств повышается при увеличении жировой ткани в организме и снижается при истощении. Гидрофильные ЛС имеют, как правило, меньший объем распределения чем, липофильные.

Элиминация ЛС. Термин элиминация объединяет два процесса, связанных с прекращением действия активного ЛС: биотрансформацию и экскрецию. При биотрансформации (метаболизации) препарат превращается в неактивные метаболиты, при экскреции — физически выводится из организма. Фармакокинетический показатель скорости элиминации — *общий клиренс* (*CLt*), который определяется как объем плазмы, очищающийся от ЛС за единицу времени (мл/мин) путем метаболизма и экскреции. Выделяют *почечный* (*C1r*) и *внепочечный* (*C1er*) клиренсы, которые отражают элиминацию ЛС с мочой и другими путями (прежде всего с желчью) соответственно. Печеночный клиренс — сумма метаболических процессов, протекающих в печени, плюс процессы экскреции ЛС с желчью. Скорость исчезновения ЛС из организма характеризуется *константой скорости элиминации* (*Kel*).

При регулярном введении ЛС его концентрация в крови увеличивается до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие между поступлением препарата в организм и скоростью его элиминации. Такое состояние называют *равновесным,* или *стационарным*. Именно в равновесном состоянии клинический эффект препарата проявляется в полном объеме. Для достижения равновесной концентрации требуется время, равное примерно 3–5 периодам полувыведения. При изменении вводимой дозы ЛС для достижения нового состояния равновесия также потребуется время, равное 3–5 периодам полувыведения препарата. Чем короче период полувыведения, тем скорее достигается его равновесная концентрация и тем выраженнее будут ее колебания при регулярном приеме этого препарата. Для уменьшения колебаний равновесной концентрации используются лекарственные формы с замедленным высвобождением активного вещества.

Еще одним важным показателем, характеризующим процесс элиминации, считается *период полувыведения* (*T½*). Это время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови. *T½* зависит от константы скорости элиминации

(*T½* = 0,693/Kel). Показатели *T½* и Kel важны для выбора интервала между дозами. *T½* служит для расчета времени достижения равновесной концентрации при многократном введении ЛС (обычно 3–5 *T½*). Также с помощью *T½* оценивают время, необходимое для полной элиминации вещества из организма. Известно, что за один период полувыведения из организма выводится 50% ЛС, за два периода — 75%, за три периода — около 87%. Полное очищение организма от ЛС происходит за пять периодов полувыведения.

При постоянной скорости введения ЛС в организм его концентрация достигает своего максимального значения, а затем поддерживается на постоянном уровне. Это происходит благодаря тому, что между концентрацией ЛС в крови и скоростью элиминирующих его процессов существует линейная зависимость: чем выше содержание ЛС в плазме, тем выше скорость элиминации. В математическом моделировании фармакокинетических процессов такая зависимость описывается *кинетикой первого порядка*. Пропорциональность изменений концентрации ЛС и скорости его элиминации поддерживает значение *T½* на постоянном уровне, делая этот показатель независимым от дозы, концентрации ЛС в плазме и пути введения. Плазменная концентрация ЛС при кинетике первого порядка меняется пропорционально его дозе, что обеспечивает предсказуемость изменений фармакокинетических параметров при изменении режима дозирования.

Белковые системы, обеспечивающие элиминацию ЛС (ферменты печени, транспортные белки почек и плазменные белки), имеют ограничение в скорости своего синтеза. Поэтому при повышении вводимой дозы ЛС может наступать насыщение этих систем, и скорость элиминации, достигнув своего максимума, станет постоянной и независимой от содержания ЛС в крови. Такой тип кинетики, при котором изменение концентрации ЛС происходит не пропорционально дозе и определяется истощением механизмов, обеспечивающих элиминацию ЛС из организма, называется *кинетикой нулевого порядка* (*кинетика насыщения, дозозависимая кинетика*). Кинетика насыщения целиком определяется вводимой дозой ЛС. При насыщении процессов элиминации изменение режима дозирования ЛС связано с более медленным достижением нового стационарного состояния и непредсказуемым (непропорциональным) изменением средней концентрации в стационарном состоянии. ЛС, метаболизм которых насыщается в пределах терапевтического диапазона, не имеют единого значения *T½*, поскольку при нелинейной кинетике *T½* изменяется в зависимости от концентрации ЛС в крови. Сложность обеспечения точного дозирования таких ЛС почти всегда приводит к чередованию периодов неэффективности и нежелательных эффектов. К веществам, кинетика которых в определенном диапазоне доз становится насыщаемой, относятся фенитоин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота, пропафенон, эуфиллин, этанол и др.

Метаболизация, или биотрансформация. Это процесс биохимического преобразования экзогенных и эндогенных веществ. В процессе метаболизма ЛС могут подвергаться несинтетическим реакциям окисления, восстановления и гидролиза. Эти реакции катализируются микросомальными ферментами эндоплазматического ретикулума, а также ферментами другой локализации (немикросомальными). В основе синтетических метаболических реакций лежит конъюгация ЛС с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода). Как несинтетические, так и синтетические биохимические реакции

приводят к изменению химической структуры ЛС, а следовательно, к изменению их физико-химических и фармакологических свойств. Конечные метаболиты обладают большей полярностью (способностью к ионизации), чем исходные ЛС, что облегчает их растворимость в воде и выведение из организма.

В большинстве случаев результатом биотрансформации становится снижение или полное исчезновение фармакологической активности ЛС. Однако в процессе биотрансформации возможно образование и более активных соединений, чем исходный препарат. ЛС могут подвергаться биотрансформации во многих тканях и органах организма: печени, ЖКТ, легких, коже, ЦНС, крови, почках и др. Однако основной объем метаболических процессов происходит в печени.

Всосавшись в тонком кишечнике, ЛС попадают в печень, где сразу подвергаются действию метаболизирующих ферментов. Для некоторых ЛС активность ферментов печени настолько высока, что концентрация неизмененного ЛС, поступающего в системный кровоток, снижается до терапевтически незначимого уровня (нитроглицерин, лидокаин и др.). В таких случаях говорят об *эффекте первого прохождения* через печень. Существуют ЛС, метаболизм которых начинается уже на уровне кишечника (аминазин, пенициллин, сальбутамол, метотрексат, леводопа, тиамин и др.). В результате в системный кровоток попадает меньшее количество активного ЛС. В обоих случаях фармакокинетика ЛС характеризуется высоким *пресистемным метаболизмом.*

Биодоступность ЛС. Та часть дозы ЛС, которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения, определяет его биодоступность (F). Этот показатель зависит не только от выраженности пресистемного метаболизма (печеночного и кишечного), но и от полноты всасывания ЛС из места введения. Таким образом, низкая биодоступность может быть как следствием активного печеночного и кишечного метаболизма ЛС, так и плохой его всасываемости из места введения.

При разных путях введения биодоступность ЛС неодинакова. При сублингвальном введении препараты не подвергаются воздействиям пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасываются и через верхнюю полую вену сразу попадают в системный кровоток, т.е. при первой циркуляции в системе кровообращения они минуют печень. Пресистемный метаболизм при таком введении очень мал. Таким путем вводятся ЛС, которые разрушаются в ЖКТ либо значительно инактивируются в печени при первом же прохождении.

Биодоступность ЛС при ректальном пути введения выше, чем при приеме внутрь, т.к. в силу особенностей кровоснабжения слизистой прямой кишки часть венозной крови (из средней и нижней части) оттекает, минуя печень. В некоторой степени ЛС в просвете кишки могут подвергаться действию ферментов кишечной флоры, что может отразиться на биодоступности ЛС.

Высокой биодоступностью отличаются ингаляционный и назальный пути введения, при которых всосавшиеся ЛС вызывают системный эффект, избегая первичного прохождения через печень. Вместе с тем некоторые препараты способны частично метаболизироваться на уровне бронхов (некоторые бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды) и в носовой полости (ингаляционные глюкокортикостероиды).

При введении в вену биодоступность ЛС равна 100%, т.к. при этом пути введения полностью отсутствует этап всасывания и препарат без потерь сразу попадает в системный кровоток, не подвергаясь действию ферментов печени.

При необходимости, изменяя путь введения и лекарственную форму ЛС, можно повысить биодоступность препарата и добиться более выраженного его эффекта (*табл. 2.3*).

Таблица 2.3

Биодоступность некоторых ЛС при разных путях введения

Препарат	Биодоступность при разных путях введения, %	
Нитроглицерин	п/о < 1	с/л — 38
Изосорбида динитрат	п/о — 22	с/л — 45
Морфин	п/о — 24	в/м — 100
Суматриптин	п/о — 14	п/к — 97
Верапамил	п/о — 22	с/л — 35

Низкая биодоступность может не приводить к снижению эффективности, если в результате пресистемного метаболизма из препарата с фармакологически незначимым эффектом образуются активно действующие метаболиты. Такие неактивные препараты называются *пролекарствами* (тромадол, дабигатрана этексилат, валацикловир, эналаприл, симвастатин и др.).

Печеночный клиренс ЛС. К основным факторам, влияющим на печеночный клиренс, относятся объем и скорость печеночного кровотока, функциональное состояние печени и активность соответствующих метаболизирующих ферментов. Все ЛС, вводимые внутрь, разделяют на препараты с высоким и препараты с низким печеночным клиренсом. ЛС первой группы активно экстрагируются гепатоцитами, проходя с током крови через печень. Поэтому клиренс этих ЛС зависит от скорости печеночного кровотока и не зависит от связывания ЛС с белками. Заболевания, вызывающие нарушение кровоснабжения печени (тяжелая сердечная недостаточность, шок), замедляют метаболизм ЛС этой группы. Печеночный клиренс препаратов с низкой степенью экстракции гепатоцитами зависит не столько от печеночного кровотока, сколько от активности микросомальных ферментов печени, метаболизирующих данные ЛС, и степени связывания препаратов с белками плазмы. На активность микросомальных ферментов печени, в свою очередь, оказывают влияние патологические и физиологические состояния, возраст, генетическая детерминированность их активности, активирующие или ингибирующие факторы.

Патологические и физиологические состояния. Многие заболевания, такие как гепатит, алкоголизм, биллиарный цирроз, жировая дистрофия, печеночно-клеточный рак, снижают активность ферментов печени и замедляют клиренс ЛС. Во II и III триместре беременности развивается индукция ряда ферментов печени, что приводит к повышению клиренса некоторых ЛС, например многих противосудорожных средств, и необходимости повышения их доз на этот период времени.

Возраст. У новорожденных и грудных детей ЛС метаболизируются медленнее, чем у взрослых, из-за возрастной незрелости ферментов. С 2–4-й недели жизни начинается процесс их созревания, который завершается к 3 годам жизни ребенка. Исключением считается фермент глюкуронилтрансфераза (обеспечивает глюкуронизацию веществ), активность которой выходит на уровень взрослых к 12 годам жизни. В пожилом возрасте наблюдается снижение активности ферментов, обеспечивающих

преимущественно несинтетические реакции метаболизма. Эти изменения обычно не сильно выражены, однако если препарат подвергается в организме выраженному пресистемному метаболизму, то даже небольшое снижение активности ферментов может приводить к значительному возрастанию биодоступности ЛС. Поэтому лечение пожилых пациентов препаратами, чей метаболизм связан с окислением и другими несинтетическими реакциями, следует начинать с меньших доз.

Генетические факторы. Мутации генов, кодирующих многие изоферменты метаболизирующих систем (изоферменты P_{450}, ацетилтрансфераза, глюкуронилтрансферазы, тиопурин-S-метилтрансфераза и др.), обуславливают изменения активности этих систем. Наличие «медленных», функционально дефектных аллельных генов ферментов, определяющих отсутствие синтеза или синтез неактивного или дефектного белка со сниженной активностью, приводит к замедлению метаболизма ЛС, которые метаболизируются при участии этих ферментов, что вызывает накопление ЛС и частое возникновение нежелательных реакций, особенно при использовании препаратов с низким терапевтическим индексом. Однако носительство «медленных» аллельных генов может сопровождаться не только увеличением риска развития нежелательных реакций. В случае если ЛС представляет собой пролекарство, а активный метаболит образуется именно под действием данного фермента, у носителей «медленных» аллельных вариантов отмечают низкую эффективность ЛС (кодеин, трамадол). Носительство «быстрых» аллельных генов или, что чаще бывает, носительство копий функциональных аллелей связано с ускоренным метаболизмом ЛС и сниженным терапевтическим эффектом. Аллельные гены наследуются по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу. Знание о наличии фармакокинетического полиморфизма генов имеет клиническое значение для индивидуализации терапии ЛС, являющимися субстратами для соответствующих ферментов.

Влияние других ЛС. Лекарственные препараты могут как повышать, так и снижать активность микросомальных ферментов. При ингибировании метаболизирующих ферментов увеличивается сывороточная концентрация ЛС, усиливается и удлиняется его терапевтическое действие, повышается риск нежелательных эффектов. Ингибирующий эффект наступает быстро, в течение нескольких дней, и особенно значим для ЛС, выражено метаболизирующихся или обладающих узким терапевтическим диапазоном. Печеночный метаболизм ингибируют циметидин, эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, дилтиазем, никардипин, верапамил, ритонавир, пароксетин, флуоксетин, амиодарон, хлорпромазин, вальпроевая кислота, метаболиты оральных контрацептивов, хинидин, сок грейпфрута и некоторые другие вещества.

ЛС-индукторы метаболизма усиливают транскрипцию кодирующих ферменты генов или стабилизируют ферменты, препятствуя их расщеплению. Действие индукторов проявляется не сразу, а в течение периода до нескольких недель. Индукция ферментов сопровождается ускорением метаболизма ЛС с ослаблением и укорочением его действия. К индукторам метаболизма относятся барбитураты, фенитоин, рифампицин, кофеин, этанол, никотин, препараты зверобоя, хлордиазепоксид, некоторые глюкокортикоиды, трициклические антидепрессанты, фенилбутазон, дифенгидрамин (димедрол), изониазид и ряд других веществ, а также многие хлорсодержащие пестициды.

Свойства метаболитов. Образующиеся в процессе биотрансформации промежуточные вещества или метаболиты могут обладать фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами, отличными от свойств исходного ЛС. Интерес представляют фармакологически активные метаболиты, которые обладают свойствами исходного ЛС, и поэтому потенцируют его эффект. Клинический результат в этом случае будет определяться концентрацией такого активного метаболита в плазме крови. В случае если *T½* этого метаболита короче, чем *T½* исходного ЛС, то говорят лишь о его влиянии на выраженность фармакодинамического эффекта, но не на его продолжительность. Если метаболит имеет значительно больший период полувыведения, чем исходный препарат, то он может не только потенцировать, но и значительно пролонгировать терапевтический эффект (*табл. 2.4*).

Таблица 2.4

Периоды полувыведения некоторых ЛС и их активных метаболитов

***T½* исходного препарата, ч**	***T½* его активного метаболита, ч**
Изосорбид динитрат — 1,0	Изосорбида-5-мононитрат — 4,9
Ацетилсалициловая кислота — 0,25	Салициловая кислота — 2,4
Верапамил — 4,0	Норверапамил — 9,0
Винпоцетин — 1,2	Винкаминовая кислота — 6,2
Хинидин — 6,2	3-гидроксихинидин — 12,0
Амиодарон — 25 дней	Дезметиламиодарон — 61 день

В ряде случаев метаболиты теряют некоторые свойства исходных форм и приобретают другие, терапевтические или даже токсические. Так, например, салициловая кислота (активный метаболит ацетилсалициловой кислоты) сохраняет противовоспалительные свойства, но теряет антиагрегационные. Фексофенадин — активный конечный метаболит терфенадина, сохраняет антигистаминовые свойства основного препарата, но теряет кардиотоксические. Один из метаболитов парацетамола терапевтически неактивен, но обладает гепатотоксическим эффектом.

Образование активных метаболитов может обеспечить высокую эффективность как ЛС с низкой биодоступностью вследствие выраженного пресистемного метаболизма, так и ЛС, которые сами по себе не имеют значимого терапевтического эффекта (пролекарства).

Экскреция. Процесс выведения ЛС и их метаболитов из организма называется *экскрецией*. Он может осуществляться многими органами: почками, печенью, ЖКТ, легкими, слюнными, слезными и потовыми железами. В период вскармливания ребенка грудью большое значение приобретает экскреция ЛС с грудным молоком. Основным экскреторным органом служат почки. ЛС попадают в просвет канальцев двумя путями: пассивно фильтруясь через поры почечных клубочков (большая часть ЛС) или секретируясь в просвет канальцев из перитубулярных капилляров проксимального отдела нефрона (диуретики, индометацин, метотрексат, пенициллин, морфин, допамин и др.). Путем фильтрации в канальцы могут попасть только несвязанные с плазменными белками ЛС. Секреция препаратов осуществляется путем активного транспорта с помощью белков-переносчиков. Из канальцев неионизированная форма ЛС вновь всасывается в кровь. Липофильные соединения,

неспособные к выраженной диссоциации на ионы, реабсорбируются лучше, чем гидрофильные вещества, обладающие значительно большей полярностью. Поэтому гидрофильные ЛС легче выводятся из организма в неизмененном виде. Липофильные вещества выделяются почками лишь после того, как они путем метаболических превращений образуют хорошо растворимые в воде (полярные) соединения.

Скорость почечной экскреции является основным фактором, определяющим продолжительность действия гидрофильных ЛС. На скорость почечной экскреции влияют скорость клубочковой фильтрации, активность ферментных систем, осуществляющих секрецию, и pH мочи. Скорость клубочковой фильтрации почек может снижаться при хронической почечной недостаточности (ХПН), а также у людей пожилого возраста даже без явной патологии почек. У новорожденных объем почечной фильтрации составляет менее половины объема фильтрации взрослых. Активность ферментов, обеспечивающих активный транспорт ЛС в канальцы, у новорожденных также снижена и достигает уровня взрослых только к 6 мес. жизни.

В дистальных отделах канальцев и собирательных трубочках слабые кислоты и основания подвергаются *реабсорбции* — процессу обратного всасывания, проходящему пассивно по градиенту концентраций. Ионизированные формы слабых электролитов реабсорбируются хуже, чем неионизированные, а значит, лучше экскретируются. Выраженное и стойкое изменение pH мочи может повлиять на степень ионизации слабых кислот и оснований, снижая или повышая их реабсорбцию. Например, ощелачивание мочи повышает степень ионизации ЛС со свойствами слабых кислот и снижает этот показатель для ЛС со свойствами слабых оснований. Повышение степени ионизации вещества приводит к снижению его реабсорбции и большему выведению. Снижение степени ионизации, наоборот, ведет к повышению реабсорбции ЛС и задерживает его выведение.

Липофильные и амфифильные вещества, а также продукты конъюгации с глютатионом и глюкуроновой кислотой секретируются в желчь путем активного транспорта через мембраны гепатоцитов или сразу выводятся в просвет кишечника, секретируясь через мембраны энтероцитов. Из кишечника эти ЛС и их липофильные метаболиты могут вновь всасываться в кровь и возвращаться в печень. При выраженной кишечно-печеночной циркуляции время действия ЛС существенно удлиняется. Вещества, не подвергающиеся обратному всасыванию, выводятся из организма с калом.

Легкими выводятся в основном газообразные и летучие соединения. Этот путь выведения характерен, например, для ингаляционных наркотических веществ.

Липофильные ЛС могут выводиться с грудным молоком, потом, слюной и слезной жидкостью путем простой диффузии. Экскреция слабых электролитов зависит от разницы между pH крови и pH жидкости других тканей организма. Так, концентрация щелочных ЛС в грудном молоке (pH в среднем 7,0) за счет их большей ионизации может быть несколько выше, чем в плазме (pH = 7,4), а концентрация кислых — меньше.

Все описанные фармакокинетические процессы происходят в организме не последовательно, а одновременно, т.е. некоторая часть ЛС всасывается и распределяется по организму, оказывая фармакологическое действие в органах-мишенях, часть препарата в то же самое время подвергается биотрансформации и экскреции, попав в соответствующие органы, другая часть препарата может еще продолжать всасываться из места введения.

В заключение данной лекции отметим следующее. Значение фармакокинетики для клинической медицины определяется ее практическими приложениями, важнейшими из которых считаются установление зависимости между степенью эффективности препарата и уровнем его в крови и основанный на этом выбор режима лечения, определение биодоступности ЛС из готовых форм, изучение взаимодействия ЛС при их всасывании, распределении и элиминации.

Понимание фармакокинетических процессов, знание факторов, влияющих на их протекание, позволяет оптимизировать лечение и прогнозировать риски развития нежелательных реакций.

Лекция 3

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

(*С.К. Зырянов*)

Пристальный интерес врачей во всем мире к клинической фармакологии и ее составной части — клинической фармакокинетике — вызван надеждой клиницистов на то, что это направление позволит создать глубоко научные, а потому объективные основы безопасного и эффективного применения лекарств. Лечение лекарствами в значительной мере остается искусством врача, которое вырабатывалось многолетним применением метода «проб и ошибок». И так же, как другие виды искусства, фармакотерапия не может быть удовлетворительно представлена в виде суммы прописей, верных во всех случаях жизни. Современная клиническая фармакокинетика вносит большой вклад в создание науки, как лечить лекарствами.

Термин «фармакокинетика» в 1953 г. предложил F.H. Dost. В первом номере журнала Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics было дано такое определение фармакокинетики: «*Фармакокинетика — это исследование кинетики всасывания, распределения, метаболизма и экспрессии лекарств в сопоставлении с соответствующими фармакологическим, терапевтическим или токсическим эффектом у человека и животных*». Год спустя, во введении к сборнику материалов первого симпозиума по клинической фармакокинетике, дано следующее определение этой дисциплины: «*Клиническая фармакокинетика — это отрасль науки о здоровье, которая использует фармакокинетические подходы для безопасного и эффективного терапевтического применения лекарств у конкретных больных*».

Таким образом, оптимизация фармакотерапии невозможна без знания фармакокинетических параметров ЛС и особенностей фармакокинетики данного вещества у конкретного больного.

Влияние возраста на распределение и циркуляцию лекарственных средств проявляется в основном в крайних возрастных группах: с одной стороны, у новорожденных и детей 1-го года жизни, с другой — у пожилых людей старше 60 лет.

У разных людей возрастные изменения фармакокинетики, так же как и различных физиологических параметров, происходят с разной скоростью и зависят от многих средовых факторов.

Детский организм имеет ряд существенных отличий по сравнению с организмом взрослого человека. Именно об этих отличиях и особенностях фармакокинетики в детском возрасте пойдет речь далее.

Всасывание. Особенности всасывания препаратов в ЖКТ у новорожденных и младенцев определяется следующими факторами:

1) pH содержимого желудка в течение нескольких суток после рождения близко к нейтральному и снижается очень медленно, достигая значений pH желудочного сока, характерных для взрослых, после 2-летнего возраста;
2) нерегулярное и обычно медленное опорожнение желудка в течение первых 6 мес. жизни (опасность введения гиперосмолярных растворов — некротизирующий энтероколит);
3) низкая микробная обсемененность кишечника;
4) высокая активность β-глюкуронидазы в кишечнике (повторное всасывание высвобожденного из связи с глюкуроновой кислотой неполярного, легко реабсорбирующегося исходного вещества — энтерогепатическая циркуляция);
5) низкая желчевыводящая функция.

В результате высоких значений pH желудка младенцев отмечаются меньшее расщепление некоторых пенициллинов и более высокая биодоступность при приеме внутрь. Наоборот, некоторые препараты кислого характера более интенсивно ионизируются в нейтральных pH, что приводит к уменьшению всасывания у младенцев таких препаратов, как фенобарбитал, фенитоин, налидиксовая кислота и др. Разнонаправленное влияние физиологических особенностей ЖКТ новорожденных на всасывание препаратов приводит к тому, что одни препараты всасываются быстрее (теофиллин, эритромицин), другие (рифампицин) — медленнее, чем у взрослых. Значительные изменения всасывания наблюдались при введении препарата внутрь недоношенным новорожденным. Например, максимальная концентрация левомицетина достигалась только через 12 ч после однократного введения препарата.

При назначении растворов через рот (*per os*) следует учесть, что гиперосмолярные растворы любых веществ (в т.ч. сахарозы, натрия гидрокарбоната и др.) относятся к факторам, способствующим развитию некротизирующего энтероколита. Так, сообщалось о случаях развития данного заболевания у недоношенного новорожденного после назначения ему *per os* раствора кальция глюконата, добавленного к питательной смеси, введенной через назогастральный зонд.

Для предсказания возрастных особенностей всасывания лекарственных средств в желудке необходимо учитывать, что pH в нем на высоте секреции соляной кислоты составляет у детей месячного возраста 5,8; в возрасте 3–7 мес. — около 5; 8–9 мес. — 4,5; к 3 годам — 1,5–2,5 (как у взрослых).

Если лекарственное вещество при значениях pH, свойственных средам организма, находится главным образом в неионизированном виде, оно лучше растворимо в липидах, чем в воде, и хорошо проникает через биологические мембраны. Если вещество ионизировано, оно плохо проникает через мембраны клеток в различные ткани и органы, но обладает лучшей водорастворимостью.

Каждое лекарственное вещество характеризуется своим показателем рКа — величиной pH, при которой в ионизированном (диссоциированном) виде находится половина введенной дозы вещества (*табл. 3.1*).

Таблица 3.1

Константы ионизации некоторых лекарственных средств

Слабые кислоты	pKa	Слабые основания	pKa
Ампициллин	7,2	Анаприлин	9,4
Парацетамол	7,2	Димедрол	9,0
Теофиллин	8,8	Сибазон	3,3
Фенобарбитал	7,2	Тербуталин	10,1
Фуросемид	3,9	Тиоридазин	10,5
Дифенин	8,3	Хлозепид	4,6
Дихлотиазид	6,8; 9,4	Эфедрин	10,6
Пеницилламин	1,8	Аминазин	9,3

Для того чтобы увеличить всасывание лекарственных средств, назначенных *per os*, а значит, и их биодоступность, необходимо руководствоваться следующими принципами:

1) лекарства — слабые кислоты — тем лучше всасываются, чем более кислой является среда в желудке, т.к. при этом меньше диссоциируют; лекарства — слабые основания — наоборот, лучше всасываются из более щелочной среды, поэтому их часто рекомендуют запивать щелочными минеральными водами, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка в двенадцатиперстную кишку;
2) наиболее кислой среда желудка бывает во время и сразу после еды, наименее кислой — за 1 ч или через 1,5–2 ч после еды;
3) чем быстрее лекарственный препарат поступает в кишечник (с очень большой всасывающей поверхностью), тем скорее он всасывается, создавая большие концентрации в крови.

В связи с последним высказыванием необходимо помнить, что характер пищи также влияет на опорожнение желудка. Так, при вскармливании грудным молоком опорожнение желудка происходит через 2–3 ч, коровьим молоком — через 3–4 ч, существенно возрастая при увеличении количества жира и белка в пище.

Всасывание через кожу у новорожденных и младенцев протекает значительно более интенсивно, что связано с малой толщиной рогового слоя кожи и увеличенной гидратацией кожи. В результате у младенцев могут наблюдаться системные проявления при контакте с кожей некоторых препаратов для наружного применения (мази препаратов салициловой кислоты, присыпки с борной кислотой, препараты йода, глюкокортикоиды).

При назначении лекарственных средств путем ингаляции следует учитывать, что у детей, прежде всего младшего возраста, слизистая оболочка дыхательных путей легко подвергается раздражению, реагирует на него обильным отделением секрета и набуханием, что может нарушить проходимость дыхательных путей. Осо-

бенно большую осторожность нужно соблюдать при вдыхании кислорода, который вызывает не только раздражение, но и повреждение слизистых оболочек, а у недоношенных новорожденных угнетает синтез сурфактанта.

При закапывании растворов в полость носа ребенку важно знать следующее:

1) раздражающее вещество (протаргол) может вызвать рефлекторную (с поверхности глотки и верхних дыхательных путей) остановку дыхания;
2) повышенная проницаемость слизистой оболочки слизистой может привести к возникновению системного эффекта (α-адреномиметики — необходима более низкая концентрация);
3) липидорастворимые вещества хорошо всасываются со слизистой оболочки носа, быстро попадая в цереброспинальную жидкость и мозг, т.к. существует прямой контакт подслизистой оболочки носа с субарахноидальным пространством обонятельной доли мозга (фентанил, кетамин, мидазолам).

Всасывание после внутримышечного введения отличается у младенцев от всасывания у взрослых под влиянием некоторых факторов, основные из которых:

- периферическая вазомоторная нестабильность;
- изменчивость кровоснабжения различных мышц;
- низкая активность скелетных сокращений;
- малая относительная масса скелетных мышц и подкожного жира;
- высокий процент воды в мышцах.

Часть этих факторов может ускорять всасывание после внутримышечного введения, а часть — замедлять. В результате для разных препаратов не одинаково изменяется скорость всасывания из мышц младенцев по сравнению со взрослыми. Судя по времени достижения максимальной концентрации после однократного внутримышечного введения, фенобарбитал, канамицин и амикацин всасываются у новорожденных быстрее, цефалоридин — медленнее, а диазепам — примерно с такой же скоростью, как у взрослых. Особенно резко снижается всасывание некоторых препаратов из мышц недоношенных новорожденных: максимум концентрации пенициллина В наблюдается через 4–6 ч после введения (при массе тела недоношенного новорожденного менее 2 кг), тогда как у детей первых месяцев жизни после срочных родов — через 0,5 ч. Скорость всасывания многих лекарств у новорожденных заметно меньше, чем у детей месячного возраста, у которых она примерно сравнивается с этим показателем у взрослых (например, антибиотики).

Из-за нестабильности гемодинамики у новорожденных детей, прежде всего при токсикозах, обезвоживании, нарушениях дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, вещество может задержаться на месте введения, создав в нем депо. Необходимо отметить, что повторные внутримышечные инъекции не ускоряют всасывание. Более того, они могут привести (после восстановления гемодинамики) к высокой концентрации в плазме крови, способной вызвать чрезмерный, даже токсический эффект. Поэтому при коматозном состоянии, обезвоживании, нарушении сердечно-сосудистой деятельности вещество должно вводиться только внутривенно, а внутримышечного введения необходимо избегать.

Некротизирующий энтероколит может развиться не только при введении гиперосмолярных растворов *per os,* но и при введении таких растворов внутривенно. В связи с вышесказанным не следует использовать 10% и более концентрированные растворы глюкозы для разведения веществ, вводимых внутривенно. Не следует

использовать в качестве растворителя и многокомпонентные растворы, а предпочитать изотонические растворы натрия хлорида, т.к. почки детей в этом возрасте еще не способны быстро удалять различные ионы, что может привести к задержке ионов и воды, к дисионии.

Распределение и связывание с белками и форменными элементами. У новорожденного и грудного ребенка относительное содержание воды в организме выше, а отношение количества внутриклеточной воды и внеклеточной — ниже, чем у взрослых. Поэтому вещества, хорошо растворимые в воде (строфантин), оказавшись в большем ее объеме, создают у детей меньшую концентрацию в плазме. Жировой ткани у младенцев относительно меньше (15% от массы тела), меньше и масса скелетных мышц (25% от массы тела). В результате в плазме крови новорожденных отмечается большая концентрация липидорастворимых препаратов. Прекрасным примером этому служит дигоксин, концентрация которого после введения равной дозы на единицу массы тела в плазме крови новорожденных больше, чем у старших детей и взрослых. В то же время относительная масса мозга и печени значительно ниже, чем у взрослых. Эти анатомические особенности могут значительно сказаться на распределении лекарств в первые дни-месяцы после рождения. У младенцев отличаются и некоторые физиологические параметры, влияющие на распределение препаратов: pH крови, параметры *кислотно-щелочного состояния* и гемодинамики.

Распределение препаратов у новорожденных может существенно зависеть от массы тела ребенка при рождении. Так, у детей 2,5 кг и ниже увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), снижается скорость элиминации и растет уровень препарата в крови по сравнению с новорожденными с массой тела около 3 кг (тобрамицин).

У новорожденных и грудных детей гистогематические барьеры недостаточно зрелые. Наибольшее значение имеет незрелый ГЭБ, через который по сравнению со взрослыми лекарственные вещества поступают в большем количестве в мозг, создавая в нем большие концентрации. Это необходимо учитывать при назначении центрально действующих веществ (особенно средств, угнетающих ЦНС) и средств периферического действия. Например, осмотически активные вещества у новорожденных и грудных детей легко проникают в мозг и препятствуют созданию осмотического давления между плазмой крови и цереброспинальной жидкостью, что затрудняет выведение воды из мозговой ткани при отеке мозга. К тому же назначение осмотических растворов повреждает ГЭБ (происходит его «раскрытие»), что облегчает попадание в мозг других экзогенных и эндогенных (например, билирубин) веществ.

У детей грудного возраста, как правило, снижено связывание с белками большинства лекарственных средств (*табл. 3.2*). Данный процесс поясняется уменьшением общего белка в плазме крови и изменением соотношения плазменных белков — более низким содержанием γ-глобулинов и липопротеинов.

Как известно, у новорожденных (как и у плода) долгое время альбумины обладают пониженной способностью связывать молекулы лекарств. Причинами этого становятся несколько факторов:

1) в плазме крови новорожденных меньше содержание белков вообще и альбуминов в частности;
2) в плазме крови новорожденных содержится фетальный альбумин, который количественно и качественно иначе связывает вещества, чем альбумин крови взрослых;

Таблица 3.2

Связывание некоторых препаратов с белками плазмы у новорожденных в сравнении со связыванием у взрослых

Препарат	Процент связывания	
	новорожденные	взрослые
Бупивакаин	50–70	85–90
Лидокаин	52	68
Дигоксин	14–26	23–40
Индометацин	95–98	98
Теофиллин	32–48	53–65
Вальпроат натрия	85	85
Диазепам	84	86
Фенитоин	71–86	90
Фенобарбитал	28–43	36–38
Ампициллин	8–12	19–24
Метициллин	65	75

3) на первой неделе жизни у новорожденного отмечают увеличение липолиза, повышение в связи с этим уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови, препятствующих связыванию с белками многих веществ.

Связывание с белками препаратов кислого характера снижено у младенцев еще и вследствие высокого содержания в плазме крови некоторых эндогенных веществ, конкурирующих с препаратами за места связывания в молекулах белков; к таким веществам прежде всего относятся свободные жирные кислоты и неконъюгированный билирубин. Причем вытеснение билирубина из мест связывания с белками под действием некоторых препаратов может привести к образованию в мозге новорожденного токсических уровней свободного билирубина. Более низкое значение pH крови, часто наблюдаемое у младенцев, может привести к изменению недиссоциированной части препарата и изменить тем самым распределение и связывание препаратов, особенно тех, которые имеют величину pKa, близкую к значению pH крови (например, фенобарбитал).

Связывание препаратов с белками остается на сравнительно низком уровне у детей в течение нескольких лет. Для препаратов кислотного характера связывание у детей достигает уровня, характерного для взрослых, к 2–3 годам. Препараты, связывающиеся в значительной степени с γ-глобулином, только к 7–12 годам жизни детей имеют показатели связывания, аналогичные таковым у взрослых. Так, уменьшенное связывание имипрамина наблюдается у детей, вплоть до 10-летнего возраста.

У детей любого возраста связывание лекарственных средств с белками плазмы снижается при гипотрофии, заболеваниях печени (снижение синтеза белка), почек (потеря его с мочой).

Лекарства могут связываться с мембранами форменных элементов крови и проникать в них. Окисляющие вещества при этом способны вызвать гемолиз (при недостатке фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), а попав в эритроцит — привести к образованию метгемоглобина, что нарушит транспорт кислорода тканям. Особенно это учитывают для новорожденных, имеющих в эритроцитах

фетальный гемоглобин, железо которого легко окисляется до 3-валентного, а восстанавливающих ферментов недостаточно. Гемолиз и метгемоглобинемию могут вызвать фенацетин, парацетамол, викасол, метиленовый синий, нитриты, а у недоношенных новорожденных даже аскорбиновая кислота (точнее, ее метаболит — монодегидроаскорбиновая кислота, для восстановления которой обратно в аскорбиновую кислоту у них не хватает глутатиона).

Биотрансформация. Ферментативный гидролиз сложных эфиров происходит в организме при участии эстераз. Эстеразная активность у новорожденных, прежде всего у недоношенных, детей значительно ниже, чем у взрослых. Это относится к различным эстеразам: ацетихолинэстеразе, арилэстеразе, псевдохолинэстеразе и др. Активность этих ферментов постепенно возрастает до уровня взрослого человека в течение первых 12 мес. жизни ребенка. Сниженная у новорожденных скорость гидролиза новокаина и других анестетиков со сложноэфирной связью может стать причиной снижения сердечной и дыхательной активности новорожденного в случае введения этих лекарств роженице.

Активность окислительных ферментов печени у новорожденных снижена. Скорость окисления с участием цитохрома P_{450} у них составляет примерно 50% скорости этого процесса у взрослых, также примерно в 2 раза снижена активность восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ*Н) цитохром С-редуктазы (см. список терминов: НАДФ*Н). Активность упомянутых ферментов, а также анилингидроксилазы увеличивается у детей с возрастом. Однако это увеличение для разных субстратов может проходить с различными скоростями. Это приводит к получению противоречивых данных при сравнительном исследовании скоростей биотрансформации различных лекарственных средств у детей первых месяцев жизни. Например, препараты из группы диметилксантинов практически не дезалкилируются, а этилморфин подвергается окислительному дезалкилированию. В печени новорожденных, как и у плода, один из диметилксантинов — теофиллин — не только не деметилируется, а, наоборот, подвергается метилированию, превращаясь в триметилксантин — кофеин, что может вызвать нежелательные психостимулирующие и гемодинамические сдвиги у новорожденных, которым проводят курсовое лечение теофиллином.

Малая скорость биотрансформации лекарств приводит к экскреции с мочой значительных количеств препаратов, которые у взрослых обычно элиминируются путем метаболизма. Так, кофеин у взрослых экскретируется почками в неизмененном виде в очень малой степени — около 2% от дозы, остальная часть превращается в различные метаболиты, а у новорожденных с мочой выделяется 85% исходного препарата. Деметилирование кофеина ускоряется с возрастом и достигает скорости, сравнимой с таковой у взрослых, примерно к 8 мес. Кроме того, следует иметь в виду возможность индукции ферментов во время внутриутробного развития за счет воздействия препаратов, принимаемых беременной женщиной. Причем эффекты индукции у новорожденных более выражены и держатся более длительное время, чем у взрослых.

Снижение скорости гидроксилирования у новорожденных отмечалось для лидокаина, фенитоина, фенобарбитала и др. Вместе с тем скорость окислительного дезалкилирования у новорожденных для одних препаратов такая же, как у взрослых, например для диазепама, лидокаина, а для других (теофиллин, кофеин) — снижена

в очень большой степени. Сниженная интенсивность биотрансформации наблюдается у младенцев не только вследствие уменьшенной ферментативной активности, но и вследствие менее интенсивного захвата препаратов печенью.

Реакции конъюгации с сульфатом и глицином протекают у новорожденных со скоростями, близкими к таковым у взрослых. Однако глюкуронизация у детей значительно снижена и достигает уровня взрослых после 3-летнего возраста (левомицетин). Тем не менее в возрасте 3–5 лет биотрансформация отдельных веществ в связи с интенсификацией биосинтетических процессов в растущем организме ребенка может проходит даже быстрее, чем у взрослых.

Экскреция с мочой. Несмотря на то что отношение массы почки у новорожденного к массе его тела в 2 раза выше, чем у взрослого, все функции почек при рождении значительно снижены и экскреция большинства лекарств с мочой происходит медленнее, чем у взрослых. Особенно на низком уровне находится канальцевая секреция (пенициллин), в то время как клубочковая фильтрация более развита. Но из-за того что висцеральный листок капсулы почечного клубочка (капсулы Шумлянского—Боумена) выстлан высоким цилиндрическим, а не низким плоским, как у взрослых, эпителием, процесс фильтрации затруднен. Также у новорожденных всего 5–8% (вместо 15–25% у взрослых) минутного объема крови попадает в почки. Этот дисбаланс наблюдается вплоть до 6-месячного возраста. Скорость клубочковой фильтрации у ребенка сразу после срочных родов составляет примерно 1 мл/мин/кг, у недоношенных — 0,5 мл/мин/кг; для сравнения отметим, что у взрослых она равна 1,7 мл/мин/кг. Снижена у новорожденных и способность к реабсорбции лекарств, что в принципе может привести к ускорению экскреции препаратов с высокой долей реабсорбции. Сниженная функция почек определяется у детей с низким почечным кровотоком, незрелостью механизмов активного транспорта, низкой относительной долей рабочих клеток. Все это главным образом сильно отражается на фармакокинетике тех лекарств, которые элиминируют в основном за счет почечной экскреции.

В результате снижения метаболизма и экскреции с мочой периоды полуэлиминации большинства лекарств у новорожденных оказываются в несколько раз большими, чем у взрослых. Это может иметь разное значение для эффективности вещества в зависимости от места его действия. Если оно оказывает влияние на внепочечные ткани, то длительно сохраняющаяся в крови эффективная концентрация вещества может способствовать возникновению чрезмерного и даже токсического эффекта. Если вещество воздействует на почки, то медленное накопление его в почечной ткани задерживает развитие диуретического эффекта и сам эффект может быть меньше. Примером служат замедленное развитие и большая длительность мочегонного эффекта фуросемида у новорожденных.

Таким образом, вещества, большей частью элиминирующиеся путем почечной экскреции, у новорожденных выводятся медленнее, чем у взрослых, поэтому их надо вводить реже.

К лекарственным веществам, выводящимся преимущественно почками, относятся ампициллин, карбенициллин, цефазолин, гентамицин, канамицин, ванкомицин, тобрамицин, дигоксин, метотрексат.

Особенно замедлено выведение лекарств почками в первые 7–10 дней жизни. Но здесь следует подчеркнуть, что даже на протяжении первого месяца жизни скорость выведения разных веществ увеличивается неодинаково (*табл. 3.3, 3.4*).

Таблица 3.3

Период полувыведения (ч) антибиотиков у детей разного возраста и у взрослых

Антибиотик	Возраст детей				Взрослые
	< 1 нед.	1–2 нед.	2–4 нед.	3–6 мес.	
В-пенициллин	3,2	1,7	1,4	0,62	0,4–0,6
Ампициллин	4,0	2,3–2,8	1,0–1,7	0,78	0,6–1,0
Метициллин	3,3–1,3	0,9	0,8	—	0,7

Таблица 3.4

Период полувыведения (ч) лекарств из плазмы крови новорожденного ребенка и взрослого человека

Лекарство	Новорожденные	Взрослые
Амидопирин	30–40	2–4
Индометацин	14–20	2–11
Сибазон	25–100	15–25
Дифенин	21	11–29
Карбамазепин	8–28	21–36
Бутамид	10–40	4,4–9
Теофиллин	24–36	3–9

Необходимо отметить интересную закономерность выведения с мочой лекарств со свойствами слабых кислот у новорожденных и грудных детей. Во время сна, длительность которого в данной группе детей наибольшая, pH мочи ниже, чем во время бодрствования. Поэтому указанные в табл. 3.3, 3.4 препараты меньше диссоциируют в моче и легче реабсорбируются, что приводит к уменьшению их экскреции. Лекарства со свойствами слабых оснований, наоборот, выводятся у детей первого года жизни лучше, чем у более старших.

Как уже отмечалось, клубочковая фильтрация у грудных детей значительно снижена. Учитывая замедление скорости данной фильтрации и зная о том, что клиренс эндогенного креатинина практически равен показателю клубочковой фильтрации, показатель клиренса креатинина можно использовать для корректировки режима дозирования лекарственного вещества.

Клиренс креатинина (КК) рассчитывают, исходя из его содержания в плазме крови данного больного. Для детей существует следующая эмпирическая формула расчета клиренса эндогенного креатинина (формула Шварца):

$$КК = \frac{\text{длина тела (см)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 11{,}3} \times k,$$

где k — возрастной коэффициент пересчета:

- 0,33 — недоношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
- 0,45 — доношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
- 0,55 — дети в возрасте 2–14 лет;
- 0,55 — девочки старше 14 лет;
- 0,70 — мальчики старше 14 лет.

Поскольку все больше рождается недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела, следует напомнить несколько особенностей выделительной функции их почек. Они заключаются не только в очень небольшой скорости клубочковой фильтрации и неэффективности канальцевой реабсорбции. Это существенно сказывается на содержании и выведении натрия из организма. Экскреция его впервые дни очень высока. Следствием интенсивной экскреции становятся повышенное выведение воды, снижение объема внеклеточной жидкости, что сказывается на фармакокинетике водорастворимых лекарственных средств и приводит к возникновению более высоких их концентраций как в плазме крови, так и во внеклеточной жидкости. Введение больших количеств жидкости таким детям сопровождается необычной реакцией, характеризующейся в отличие от доношенных новорожденных задержкой воды в организме, несмотря на увеличение скорости клубочковой фильтрации и клиренса свободной воды. У доношенных новорожденных обычно выведение мочи после обильного введения жидкости может быть даже больше объема введенной жидкости. Задержка жидкости у недоношенных новорожденных может привести к увеличению частоты случаев открытия артериального протока, некротизирующего энтероколита, бронхопульмональной дисплазии.

Таким образом, изменения почти всех фармакокинетических параметров у новорожденных и детей первых месяцев жизни требуют особого подхода при назначении препаратов в этом возрасте. Большое значение для объективизации назначений имеют фармакокинетические исследования, которые в неонатологии интенсивно проводятся только последние 15–20 лет. Однако большая индивидуальная вариабельность фармакокинетики у младенцев, связанная с особенностями внутриутробного и перинатального развития, а также с различными патологическими состояниями (асфиксия, сердечная недостаточность, заболевания ЖКТ и т.д.), не дает возможности разработать однозначные рекомендации для дозирования лекарств в первые дни и месяцы после рождения. Для многих препаратов (теофиллин, кофеин, фенобарбитал, дифенин, аминогликозидные антибиотики, левомицетин, дигоксин, строфантин) необходим фармакокинетический контроль за уровнями препаратов в крови при проведении фармакотерапии у новорожденных и грудных детей.

Лекция 4

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(*И.Л. Асецкая*)

У постели больного врач должен думать не о том,
что еще можно назначить,
а о том, без чего можно обойтись.

Б.Е. Вотчал

Лучший лист назначений не тот,
к которому нечего добавить,
а тот, из которого нечего вычеркнуть.

«Золотое правило» врача

4.1. Актуальность проблемы. Классификации лекарственного взаимодействия

Взаимодействие лекарственных препаратов — это явление, при котором одновременное применение двух и более препаратов дает результат, отличный от эффекта каждого препарата в отдельности. Следует учитывать, что эффект лекарственного препарата может изменяться при совместном применении с некоторыми растительными средствами, пищей, напитками (в т.ч. с алкоголем), на фоне курения или влияния определенных химических агентов.

С точки зрения практики, необходимо различать клинически целесообразные (полезные) лекарственные взаимодействия и нецелесообразные (вредные). При полезных лекарственных взаимодействиях отмечается усиление терапевтических эффектов (за исключением чрезмерного действия лекарств) и/или нивелирование побочных реакций. В медицинской практике очень часто для лечения одного заболевания применяют комбинации препаратов с разными механизмами действия,

что позволяет добиться хорошего лечебного эффекта при назначении невысоких доз отдельных препаратов и, как правило, одновременно уменьшить риски развития нежелательных реакций. Широко применяется данный принцип при лечении артериальной гипертензии (ингибиторы АПФ плюс диуретики, β-адреноблокатор плюс дигидропиридиновые антагонисты кальция и другие комбинации), сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ плюс β-адреноблокатор плюс диуретик), бронхиальной астмы (β_2-агонисты плюс холинолитики), воздействии на определенные возбудители (пенициллины плюс аминогликозиды, ампициллин плюс клавулановая кислота).

Клинически нецелесообразное лекарственное взаимодействие характеризуется ослаблением основного терапевтического воздействия (часто это трактуется как неэффективность), появлением неожиданных эффектов и/или увеличением риска развития побочных действий.

Сегодня проблему лекарственного взаимодействия напрямую связывают с повышенным риском развития нежелательных реакций лекарственных препаратов, в т.ч. серьезных. По данным разных авторов, лекарственные взаимодействия выступают непосредственной причиной развития от 16,6 до 59,1% неблагоприятных эффектов терапии. Во многих исследованиях доказана прямая корреляция между количеством одновременно назначаемых лекарственных препаратов и числом регистрируемых нежелательных реакций. В то же время в ближайшем будущем прогнозируется увеличение количества лекарственных препаратов, приходящихся на одного больного, что обусловлено несколькими причинами. Население западных стран и России стареет, увеличивается доля пожилых больных, которые часто имеют несколько сопутствующих заболеваний, что предполагает одновременное назначение разных групп лекарственных препаратов. Многие современные лекарства не излечивают, а лишь контролируют хронические заболевания, в связи с чем требуют длительного многолетнего приема. В этой ситуации часто возникает проблема лекарственного взаимодействия при назначении лекарственных препаратов для лечения/купирования острых состояний.

Также развивается практика оказания специализированной медицинской помощи, и каждый специалист, назначая ЛС, не всегда оценивает общий объем терапии. К тому же следует учитывать, что сегодня увеличивается количество препаратов, которые пациенты приобретают в аптеках самостоятельно, причем в России это не только препараты безрецептурного отпуска. Такая практика самолечения существенно повышает риски неблагоприятного лекарственного взаимодействия.

Кроме полипрагмазии к факторам риска развития нежелательных реакций в результате лекарственного взаимодействия относят возраст пациента (пожилой и детский), наличие сопутствующих заболеваний, при которых изменяются фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных препаратов (почечная и печеночная недостаточность, ХСН, заболевания щитовидной железы), применение препаратов узкого терапевтического индекса с небольшой разницей между минимальной терапевтической и токсическими концентрациями.

В Швеции была разработана классификация лекарственного взаимодействия по клинической значимости, которая включает четыре типа:

- A — взаимодействие существует, но оно не имеет клинического значения.
- B — клиническая значимость взаимодействия не установлена.

- C — потенциально клинически значимые взаимодействия (может изменяться эффект, необходима коррекция режимов дозирования).
- D — потенциально серьезные (данные комбинации не рекомендуется использовать, часто они противопоказаны из-за наличия риска развития тяжелых нежелательных реакций или терапевтической неэффективности).

Для клинициста важны лекарственные взаимодействия типа C и D. Из данной классификации следует, что возможно одновременное применение лекарственных препаратов, для которых известно взаимодействие типа C, но при этом требуется профессиональная коррекция доз и режимов введения взаимодействующих препаратов. Совместное использование лекарственных препаратов с потенциальным взаимодействием типа D либо противопоказано (что прописано в соответствующем разделе инструкции по медицинскому применению), либо должно проводиться под тщательным медицинским контролем.

Другие авторы относят к клинически значимым лекарственным взаимодействиям случаи, когда взаимодействие может приводить к развитию тяжелых нежелательных реакций (например, опасных аритмий, гипогликемических состояний, кровотечений), когда оно развивается между препаратами, часто назначаемыми параллельно и в обычных терапевтических дозировках. При менее значимых взаимодействиях возникают явления, приносящие пациенту лишь легкий дискомфорт, взаимодействие развивается между редко сочетающимися медикаментами и/или при существенном превышении обычных доз.

Современный врач, безусловно, должен иметь представление о возможных механизмах взаимодействия ЛС, которые положены в основу наиболее известной классификации лекарственного взаимодействия. В данной классификации выделяют *три вида лекарственного взаимодействия:* фармацевтическое, фармакодинамическое и фармакокинетическое.

Далее мы более подробно остановимся на особенностях каждого вида лекарственного взаимодействия и способах предотвращения их неблагоприятных последствий.

4.2. Фармацевтическое взаимодействие

Фармацевтическое взаимодействие происходит вне организма больного и обусловлено физико-химическими реакциями. Возможность физического или химического взаимодействия делает многие лекарственные препараты несовместимыми, их одновременный прием ведет к инактивации одного, а иногда и всех компонентов (что является результатом более 90% известных фармацевтических взаимодействий) или реже к образованию токсических соединений. Так, нельзя вводить бикарбонат натрия одновременно с другими бикарбонатными соединениями, аминазином, аскорбиновой кислотой, инсулином. Фторхинолон пефлоксацин теряет свою активность в физиологическом растворе, взаимодействуя с ионами натрия. Пенициллины и аминогликозиды инактивируются в растворе гепарина, глюкозы, витамина B и C. Пенициллины, находящиеся в одном шприце с аминогликозидами, инактивируют друг друга; считается, что эти препараты следует набирать в разные шприцы, вводить в разные участки тела с интервалом не менее 1 ч.

Находясь в одном растворе, эуфиллин разрушает глюконовое кольцо сердечных гликозидов, полностью устраняя эффект последних. Цефалоспорины, тетрациклины, хлорамфеникол и эритромицин образуют осадок при смешивании с физиологическим раствором, тетрациклины — при смешивании с раствором гепарина, эуфиллина, гидрокортизона, а эритромицин — в одном шприце или капельнице с эуфиллином.

В *табл. 4.1* представлены фармацевтические взаимодействия антибиотиков.

Таблица 4.1

Фармацевтическое взаимодействие, характерное для антибактериальных препаратов
(*по В.П. Яковлеву, С.В. Яковлеву, 2009*)

Антибактериальные средства	Инфузионные растворы и препараты
Азтреонам	Сода, аминогликозиды
Ампициллин	Кортизон
Аминогликозиды	Пенициллины, цефалоспорины
Имипенем	Лактат, аминогликозиды
Нитрофураны	Раствор Рингера, кальция хлорида, сода
Пенициллин G	Витамины группы В и С, гепарин, аминогликозиды
Пиперациллин	Сода
Тетрациклины	Раствор Рингера, сода, гепарин, эритромицин
Цефалоспорины	Сода, аминогликозиды

Для уменьшения риска фармацевтического взаимодействия необходимо избегать одновременного использования несовместимых ЛС, создания многокомпонентных, сложных растворов для внутривенного капельного введения, строго следовать инструкциям по разведению ЛС, правильно оценивать видимые изменения растворов (смену цвета, появление пузырьков газа, осадка) при смешивании нескольких ЛС.

4.3. Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамика — это раздел фармакологии/клинической фармакологии, который изучает механизмы действия ЛС и их фармакологические эффекты (как лечебный препарат действует на организм).

Фармакодинамическое лекарственное взаимодействие — это такое взаимодействие, при котором один лекарственный препарат влияет на реализацию фармакологического эффекта другого препарата.

Ряд авторов выделяют прямое и непрямое фармакодинамическое взаимодействие. В прямом фармакодинамическом взаимодействии участвуют препараты со схожими механизмами действия, и происходит оно на уровне рецепторов, медиаторов или эффекторных органов. При непрямом фармакодинамическом взаимодействии лекарственные препараты имеют разные механизмы действия, оказывают независимое влияние на различные органы и ткани, образующие часть одной и той же физиологической системы.

Прямое фармакодинамическое взаимодействие. Большинство современных ЛС проявляет свои *эффекты через рецепторы*, и если лекарственные препараты

действуют на один и тот же тип рецепторов, то возможно взаимодействие по типу синергии (усиления эффекта) или антагонизма (уменьшения эффекта). Классическим примером конкурентного взаимодействия считается одновременное применение блокаторов и агонистов рецепторов. В этих случаях блокаторы, как правило, существенно уменьшают или даже устраняют эффект агонистов. Иногда это используют в клинической практике. Так, атропин (блокатор холинергических рецепторов) применяют при передозировке холиномиметиков, налоксон (блокатор опиатных рецепторов) — при передозировке наркотиков, для диагностики наркозависимости. В то же время подобное взаимодействие во многих клинических ситуациях может быть нежелательным и даже опасным, например у больных с глаукомой (пилокарпин плюс атропин), бронхиальной астмой (адреномиметик плюс β-адреноблокатор).

Взаимодействие *на уровне транспорта и метаболизма медиатора*. В 1980-х — начале 1990-х годов широко обсуждалось взаимодействие гипотензивного препарата резерпина с ингибиторами фермента моноаминоксидазы (МАО). Для начальных этапов действия резерпина характерен избыточный выброс норадреналина в синаптическую щель, который, однако, быстро устранялся ферментом МАО и не проявлялся клинически. Если же лечение резерпином начиналось на фоне приема пациентом ингибиторов МАО (к ним относились существующие в тот период антидепрессанты, фуразолидон), то часто это приводило к парадоксальному повышению АД, вплоть до развития гипертонического криза.

Современным примером лекарственного взаимодействия с подобным механизмом развития считается совместное применение нового антибактериального препарата линезолида, который также обладает свойствами слабого обратимого неселективного ингибитора МАО, и серотонинергических препаратов (в частности, антидепрессантов, относящихся к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — СИОЗС). Есть редкие сообщения о развитии в данной комбинации серьезного и потенциально опасного осложнения — серотонинового синдрома, связанного с избыточным накоплением в синаптической щели нейронов центральной нервной системы медиатора серотонина.

Также известно немного сообщений о развитии в данной комбинации серьезного и потенциально опасного осложнения — серотонинового синдрома, связанного с избыточным накоплением в синаптической щели нейронов ЦНС медиатора серотонина. Летальность при данном синдроме достигает от 0,1 до 12%. Из-за риска развития серотонинового синдрома противопоказано назначать СИОЗС с любыми ингибиторами МАО, не рекомендуется одновременно использовать два препарата из группы СИОЗС, а также СИОЗС и триптаны (средства для купирования приступов мигрени).

Часто прямое фармакодинамическое взаимодействие происходит на *уровне эффекторного органа или системы*. Сегодня хорошо известны неблагоприятные последствия одновременного применения β-адреноблокатора и антагониста кальция — верапамила. Эти препараты одинаково влияют на функциональные показатели сердечной деятельности: уменьшают сердечный выброс, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и замедляют атриовентрикулярное (AV) проведение. Принципиально важно, что в комбинации все эти эффекты потенцируются (взаимно и резко усиливаются). В результате, особенно в тех случаях, когда один препарат больной длительно принимает внутрь, а другой в этот период вводится парентерально, возможно развитие острой полной AV-блокады (асистолии) и/или симптомов острой сердечной недостаточности. В клинической прак-

тике с тяжелыми осложнениями данного лекарственного взаимодействия (описаны даже летальные исходы) часто сталкивались врачи, которые выбирали парентеральное введение верапамила для купирования пароксизма суправентрикулярной тахикардии у пациентов со стенокардией, контролируемой β-адреноблокаторами.

В настоящее время активно изучается способность некоторых медикаментов увеличивать интервал *QT,* и особо подчеркивается опасность одновременного использования данных препаратов из-за высокого риска развития тяжелых аритмий *torsades de pointes* (желудочковая тахикардия типа «пируэт»), которые могут приводить к фибрилляции желудочков и летальному исходу. Одно из последних решений Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов/*Food and Drug Administration* (FDA, США) в этой области относится к препарату циталопрам (современный СИОЗС). Противопоказано комбинировать циталопрам с другими препаратами, продлевающими интервал *QT,* например антиаритмическими средствами IA (хинидин, прокаинамид, дизопирамид) и III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками (хлорпромазин, тиоридазин), фторхинолонами (гатифлоксацин, моксифлоксацин), а также с лекарственными препаратами-ингибиторами CYP2C19 (случаи фармакокинетического взаимодействия, см. далее *табл. 4.3*).

Клинически значимыми считаются фармакодинамические взаимодействия *на уровне свертывающей системы*. Так, антикоагулянты непрямого действия уменьшают синтез факторов свертывания, а оральные контрацептивы активизируют этот синтез, что при их комбинации приводит к снижению эффекта антикоагулянтов и увеличивает риск тромбозов. Следует помнить, что на свертывающую систему влияют и некоторые антибиотики. Так, цефоперазон нарушает синтез протромбина, карбенициллин и уреидопенициллины снижают агрегацию тромбоцитов — это повышает риск кровотечений, особенно при их сочетании с любыми антитромботическими препаратами. Чтобы избежать серьезных неблагоприятных последствий в подобных случаях, необходим тщательный клинический и лабораторный контроль.

В последних международных и российских рекомендациях по ведению больных сахарным диабетом особое внимание уделено гипогликемии как самостоятельному фактору риска развития неблагоприятных исходов у данной категории пациентов. В связи с этим крайне нежелательно применение комбинаций гипогликемических препаратов, которые увеличивают риски развития гипогликемических состояний: инсулины короткого действия плюс препараты сульфонилмочевины или глиниды; определенную осторожность необходимо соблюдать при одновременном назначении инсулинов короткого действия и β-АБ.

Опасны комбинации препарата силденафил (более известного под торговым названием виагра) с органическими нитратами. Виагра предназначена для лечения эректильной дисфункции и в основном используется пожилыми мужчинами, которые уже имеют проблемы со здоровьем, в частности страдают стенокардией и постоянно или периодически принимают препараты из группы нитратов. Силденафил, как и органические нитраты, увеличивает выделение оксида азота (NO), что потенцирует действие нитратов, может приводить к развитию тяжелой гипотензии, коллапсу, серьезным сердечно-сосудистым осложнениям с летальным исходом. Именно такая комбинация препаратов стала причиной смерти главного героя фильма «Елена» режиссера А.П. Звягинцева. В настоящее время силденафил абсолютно противопоказан больным, принимающим нитраты как постоянно, так и эпизоди-

чески, что отражено в соответствующих разделах инструкции по его применению. Важно, чтобы эта информация была доступна потенциальным потребителям, относящимся к группе риска развития данного лекарственного взаимодействия.

Некоторые ЛС могут оказывать нежелательное действие на отдельные органы или системы, т.е. обладать определенным видом токсичности. Каждый врач должен помнить, что при необходимости комбинированной терапии следует избегать сочетания препаратов с одинаковой токсичностью. Так, оральные контрацептивы и эритромицин каждый в отдельности очень редко могут вызывать внутрипеченочный холестаз, но при их совместном применении риск развития холестатического гепатита и желтухи резко повышается. Серьезные нарушения кроветворной функции костного мозга может вызывать комбинация фенилбутазона и хлорамфеникола, а сочетание ацетилсалициловой кислоты и глюкокортикостероидов существенно увеличивает их ульцерогенное действие.

Непрямое фармакодинамическое взаимодействие. Далее остановимся на примерах непрямого фармакодинамического взаимодействия. Большинство полезных комбинаций медикаментов относится к данной группе лекарственного взаимодействия. Для лечения многих заболеваний выгодно использовать лекарственные препараты с разным механизмом воздействия на патологический процесс, т.к. при этом наиболее вероятно усиление терапевтического эффекта без увеличения рисков, связанных с применением лечебных препаратов (иногда даже возможно уменьшить эти риски).

Но и непрямое фармакодинамическое взаимодействие может приводить к нежелательным последствиям. Так, в комбинации нестероидных противовоспалительных средств — НПВС (независимо от их химической структуры) — **со всеми антигипертензивными препаратами, кроме группы антагонистов кальция**, клинически значимо снижается гипотензивный эффект за счет ингибирования НПВС биосинтеза вазодилататорных простагландинов в почках. Таким образом, если пациент с артериальной гипертензией контролируется уже подобранными дозами основных групп гипотензивных препаратов, а в какой-то момент ему необходимо добавить прием НПВП (болевой синдром, артрит, миозит и др.), то это требует тщательного контроля АД и, как правило, повышения дозы гипотензивного препарата. При отсутствии контроля ситуации, как показывает практика, у таких пациентов часто развиваются гипертонические кризы, что требует их госпитализации и повышает риски развития серьезных сердечно-сосудистых событий (в т.ч. инфарктов и инсультов).

Нарушения электролитного баланса разными ЛС также рассматриваются как результат непрямого фармакодинамического взаимодействия. Комбинация тиазидных и мощных диуретиков может приводить к мягкой и умеренной гипокалиемии, также развитие гипокалиемии характерно для глюкокортикостероидов, слабительных средств, β_2-агонистов (при внутривенном введении последних). Препараты, вызывающие гипокалиемию, повышают токсичность сердечных гликозидов, риски развития аритмий. В последние годы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обращает большее внимание на опасность комбинаций ЛС, способных приводить к развитию гиперкалиемии: калийсберегающих диуретиков с препаратами калия и/или ингибиторов АПФ, особенно у больных ХПН. Клиническая практика показывает, что нарушения сердечной деятельности на фоне гиперкалиемии чаще, чем при гипокалиемии, приводят к летальным исходам.

4.4. Фармакокинетическое взаимодействие

Фармакокинетика — это раздел фармакологии/клинической фармакологии, который изучает процессы превращения лекарства в организме (т.е. как организм действует на лекарство).

Фармакокинетическое лекарственное взаимодействие — это взаимодействие, при котором под влиянием одного лекарственного препарата изменяется концентрация в крови другого медикамента или его активного метаболита.

Фармакокинетическое взаимодействие может происходить на всех этапах продвижения лекарства в организме: при всасывании, транспорте, распределении, биотрансформации в печени и почечной экскреции. Характерным для данного вида лекарственного взаимодействия считается первоначальное изменение концентрации препарата в сыворотке крови, что вторично приводит к изменению его эффекта.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе всасывания. Выделяют несколько механизмов взаимодействия на уровне всасывания.

Взаимодействие в просвете кишечника. Некоторые авторы рассматривают его в рамках фармацевтического взаимодействия. Антациды, содержащие ионы Ca^{2+}, Al^{3+}, Mg^{2+}, препараты железа, за счет ионов Fe^{3+}, витамины, содержащие комплекс минералов, образуют хелатные нерастворимые соединения с назначаемыми *per os* тетрациклинами, фторхинолонами, цефалоспоринами, макролидами, уменьшая на 70–90% их всасываемость, а следовательно, и эффект. Гиполипидемический препарат холестирамин, относящийся к секвестрантам желчных кислот, связывает и выводит из организма многие ЛС: варфарин, дигитоксин, триметоприм, линкомицин, цефалексин и др. Могут уменьшать всасывание ЛС и другие препараты адсорбирующего действия, например активированный уголь, некоторые антидиарейные средства. Для исключения подобного взаимодействия больным необходимо соблюдать интервал между приемами препаратов, который должен составлять не менее 3–4 ч.

Влияние на величину pH в ЖКТ. Известно, что в кислой среде лучше всасываются препараты, обладающие слабыми кислыми свойствами, а в щелочной — слабые щелочи. Антациды, H_2-блокаторы, блокаторы протонной помпы, уменьшая кислотность и соответственно повышая pH ЖКТ, снижают всасываемость препаратов с кислыми свойствами, к которым относятся некоторые диуретики, большинство НПВП, сердечные гликозиды, непрямые антикоагулянты, сульфаниламиды, ампициллин, ко-тримоксазол. При необходимости совместного применения взаимодействующих препаратов (например, назначение антисекреторных препаратов с целью профилактики нежелательных реакций со стороны ЖКТ, вызываемых НПВП) также требуется максимально разносить их прием во времени.

Влияние на моторику ЖКТ. Изменение моторики может повлиять на кинетику препаратов, которые всасываются медленно на большом протяжении ЖКТ: сердечных гликозидов, препаратов железа, оральных контрацептивов, тетрациклина, пролонгированных форм ЛС (пролонгированные нитраты, антагонисты кальция, теофиллины и др.). При этом ЛС, замедляющие моторику кишечника (М-холинолитики, ганглиоблокаторы, наркотические анальгетики, антидепрессанты), увеличивают всасывание перечисленных препаратов, что часто сопровождается развитием характерных побочных реакций, а ЛС, ускоряющие моторику (слабительные средства, прокинетики), соответственно уменьшают всасывание и эффект этих препаратов.

В качестве примера полезного взаимодействия на этапе абсорбции можно привести комбинацию прокинетика с анальгетиком. Прокинетики увеличивают скорость эвакуации из желудка и таким образом ускоряют всасывание анальгетика. Обезболивающий эффект развивается значительно быстрее, что важно для купирования острого болевого приступа, например при мигрени.

Влияние на биоценоз кишечника. Противомикробные препараты могут значительно снизить синтез витамина К кишечной флорой и тем самым потенцировать эффект непрямых антикоагулянтов, увеличивая риск развития геморрагических осложнений. Антибиотики широкого спектра действия (тетрациклин, хлорамфеникол, аминопенициллины, сульфаниламиды), подавляя нормальную микрофлору кишечника, нарушают энтерогепатическую циркуляцию, характерную для оральных контрацептивов и сердечных гликозидов, и клинически значимо уменьшают их эффект. Именно данное лекарственное взаимодействие становится частой причиной неудачи при использовании современных низкодозированных гормональных контрацептивов. Чтобы избежать нежелательной беременности на время приема антибиотиков и еще в течение 10–14 дней после их отмены, женщины должны использовать дополнительные методы контрацепции (например, презервативы) или воздержаться от половой жизни на этот период.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе связи с белками плазмы и тканей. Если одновременно назначаются препараты, имеющие высокую (более 90%) связь с белками (обычно это альбумины), то препараты с более прочной связью начинают вытеснять из связи с белком препараты с менее прочной связью. Увеличивается концентрация в крови свободной, т.е. фармакологически активной, фракции вытесненного препарата, что теоретически может приводить к усилению его эффекта и развитию нежелательных реакций.

Однако в клинической практике данный тип взаимодействия не подтвердил своей значимости. Оказалось, что повышение концентрации свободной фракции носит временный характер, т.к. пропорционально увеличивается клиренс (печеночный или почечный) вытесненного препарата.

Клинически значимые последствия имеют лишь те взаимодействия, при которых один лекарственный препарат не только вытесняет другой из связи с белком, но при этом еще и уменьшает его элиминацию (выведение). Например, верапамил не только вытесняет дигоксин из связи с белками в тканях, но одновременно снижает его почечный клиренс, что увеличивает риск развития токсических эффектов сердечного гликозида. Фенилбутазон вытесняет варфарин из связи с альбумином и повышает риск геморрагических осложнений: при лабораторном контроле достоверно повышаются значения международного нормализованного отношения (МНО). Однако это происходит только потому, что фенилбутазон дополнительно ингибирует метаболизм активного изомера варфарина. Индометацин же, вытесняя варфарин, не влияет на его элиминацию и не увеличивает МНО. При использовании комбинации индометацина с варфарином может наблюдаться желудочно-кишечное кровотечение, но оно имеет другой механизм развития: индометацин может вызывать развитие язвы и, подавляя агрегацию тромбоцитов, совместно с варфарином повышает риск кровотечения из язвенного дефекта.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе печеночного метаболизма. Большое количество клинически значимых лекарственных взаимодействий проис-

ходит на этапе биотрансформации ЛС в печени, которая осуществляется соответствующими микросомальными ферментами (система цитохрома P_{450}). Основным результатом печеночного метаболизма являются инактивация ЛС и выведение их из организма (в виде водорастворимых метаболитов через почки или в виде конъюгатов с желчью через ЖКТ). Значительно реже происходит повышение фармакологической активности ЛС в результате печеночного метаболизма, например при образовании активных метаболитов или в случае назначения пролекарств. Активность микросомальных ферментов может изменяться, в т.ч. и под влиянием ЛС, что и определяет развитие лекарственного взаимодействия.

Лекарственные препараты, которые повышают активность печеночных ферментов, называют *индукторами печеночного метаболизма,* и они, как правило, уменьшают эффект взаимодействующих препаратов. В настоящее время хорошо изучено индуцирующее действие барбитуратов, фенитоина (дифенина), карбамазепина, рифампицина. Эти препараты снижают эффект непрямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических средств, оральных контрацептивов, глюкокортикостероидов, эуфиллина и некоторых других ЛС, что требует повышения дозы последних или даже отказа от их применения. Так, женщинам с эпилепсией, постоянно принимающим противосудорожные препараты, относящиеся к индукторам метаболизма, не назначают гормональные контрацептивы, а предлагают другие методы контрацепции.

Ингибиторы печеночного метаболизма, уменьшая активность печеночных ферментов, обычно повышают риски развития токсических реакций со стороны взаимодействующих препаратов. Так, циметидин и амиодарон при одновременном использовании с варфарином увеличивают частоту геморрагических осложнений. Также они повышают риск побочных реакций антиаритмических препаратов IA класса. При комбинации циметидина и пропранолола описаны летальные исходы из-за развития острой полной AV-блокады. Макролиды (особенно эритромицин, в меньшей степени кларитромицин, джозамицин и рокситромицин) ингибируют ферменты цитохрома P_{450}, поэтому во избежание побочных эффектов требуется коррекция дозы (ее уменьшение) одновременно применяемых метилксантинов (теофиллина), непрямых антикоагулянтов, циклоспорина.

Дисульфирам (тетурам) ингибирует фермент ацетальдегиддегидрогеназу, что приводит к нарушению метаболизма этилового спирта в организме, накоплению ацетальдегида и развитию тяжелых симптомов патологического опьянения. Этот эффект дисульфирама успешно используется в клинике для лечения алкоголизма. Вместе с тем необходимо учитывать, что некоторые современные антибактериальные препараты (цефоперазон, цефамандол, цефотетан, метронидазол, фуразолидон, хлорамфеникол) обладают дисульфирамоподобной реакцией и при их назначении следует временно отказаться от приема алкоголя и спиртосодержащих средств для исключения неадекватных реакций.

Аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу, в результате чего нарушается элиминация азатиоприна и 6-меркаптопурина, что значимо повышает их токсичность и сегодня рассматривается как частая причина смерти при использовании этих комбинаций.

Сейчас проблема лекарственного взаимодействия на этапе печеночного метаболизма изучается *на уровне изоферментов цитохрома* P_{450}. Среди наиболее

важных для метаболизма ЛС и хорошо изученных изоферментов цитохрома P_{450} выделяют следующие: CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4. Для каждого из этих изоферментов описаны свои субстраты, ингибиторы и индукторы.

В качестве примеров в *табл. 4.2* приводятся с небольшими сокращениями данные по изоферменту CYP3A4, а в *табл. 4.3* — по изоферменту CYP2C19.

Таблица 4.2

Изофермент CYP3A4

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
Статины: ловастатин, симвастатин, аторвастатин Правастатин, розувастатин — нет *Макролиды:* эритромицин, кларитромицин, рокситромицин Азитромицин — нет *Блокаторы кальциевых каналов:* нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин, фелодипин *Антигистаминные ЛС:* астемизол, лоратидин *Антиаритмические ЛС:* хинидин, дигитоксин *Бензодиазепины:* диазепам, мидазолам, алпразолам *Ингибиторы протеаз при ВИЧ:* индинавир, ритонавир и др. *Другие:* хинин, тамоксифен, циклоспорин, винкристин, доксорубицин, такролимус	Ингибиторы протеаз для лечения ВИЧ Ингибиторы протеаз для лечения хронического вирусного гепатита С: боцепривир, телапривир Циметидин Амиодарон Эритромицин, кларитромицин Дилтиазем, верапамил Грейпфрутовый сок Интраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол (высокие дозы) Циклоспорин Омепразол	Фенобарбитал Фенитоин Карбамазепин Рифампицин Зверобой продырявленный

Таблица 4.3

Изофермент CYP2C19

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
Ингибиторы протонной помпы: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол *Психотропные препараты:* амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, циталопрам, диазепам *Другие:* клопидогрел, циклофосфамид, фенитоин	Флуоксетин Пароксетин Циметидин Кетоконазол Вориконазол Омепразол Лансопразол Тиклопидин	Карбамазепин Норэтиндрон

Знание именно этой информации позволяет сегодня более точно прогнозировать результаты лекарственного взаимодействия на этапе печеночного метаболизма. При этом следует учитывать, что изоферменты цитохрома P_{450} могут иметь перекрестную субстратную специфичность, перекрестные ингибиторы и индукторы. Так, противовирусный препарат ритонавир метаболизируется 7 изоферментами: CYP1A2, CYP1A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4. Циметидин — ингибитор 4 изоферментов: CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4.

Ранее уже обсуждалось, что, как правило, ингибиторы определенного изофермента цитохрома P_{450} повышают концентрацию в крови/эффект его субстрата, обратное действие оказывает индуктор. Но из правил бывают исключения. Рассмотрим комбинацию антиагреганта клопидогрела с омепразолом (см. *табл. 4.3*). Результатом данного взаимодействия будет клинически значимое снижение эффекта клопидогрела, т.к. этот препарат является пролекарством (исходно неактивен) и переходит в активную форму только после метаболизма в печени с участием CYP2C19. В этом случае ингибитор омепразол не замедляет инактивацию субстрата (обычное правило), а снижает образование активного метаболита и, следовательно, уменьшает эффект пролекарства.

Большое клиническое значение имеют комбинации статинов, являющихся субстратами CYP3A4, с сильными ингибиторами этого изофермента (см. *табл. 4.2*). В результате такого фармакокинетического взаимодействия повышается концентрация статинов в крови и увеличивается риск развития миопатии, а также ее наиболее тяжелой формы — рабдомиолиза, что может приводить к развитию острой почечной недостаточности и даже к смерти пациента. В 2005 г. был описан случай гибели пациента, который в течение 2 мес. совмещал прием статинов с употреблением грейпфрутового сока в объеме 2–3 стаканов ежедневно.

В настоящее время разработаны подробные инструкции для статинов по данному виду лекарственного взаимодействия. Во многих случаях их комбинации с ингибиторами печеночного метаболизма запрещены, реже они допустимы, но требуют четкого соблюдения рекомендуемых дозовых режимов. Так, противопоказаны комбинации симвастатина и ловастатина с такими ингибиторами CYP3A4, как интраконазол, кетоконазол, позаконазол, эритромицин, кларитромицин, ингибиторы протеаз для лечения ВИЧ-инфекции и недавно зарегистрированные в России ингибиторы протеаз для лечения хронического вирусного гепатита С (боцепревир, телапревир). Также не разрешено одновременно использовать аторвастатин с телапревиром и типранавиром плюс ритонавир, но возможно его совместное применение с фосампренавиром и такими комбинациями препаратов для терапии ВИЧ-инфекции, как лопинавир плюс ритонавир, дарунавир плюс ритонавир, фосампренавир плюс ритонавир, саквинавир плюс ритонавир, при условии, что доза аторвастатина не будет превышать 20 мг.

Практикующим врачам следует помнить о возможном взаимодействии блокаторов кальциевых каналов (см. *табл. 4.2*) с эритромицином и кларитромицином. Описаны случаи резкого снижения АД с развитием коллапса и даже шока. В данных ситуациях необходимо срочно госпитализировать больного. Особо опасна комбинация макролидов (за исключением азитромицина) с верапамилом и дилтиаземом, т.к. при этом дополнительно повышается риск развития брадикардии, увеличения интервала *QT,* тяжелых аритмий и внезапной смерти. Чаще серьезные нежелательные реакции в результате данного взаимодействия наблюдаются у пожилых пациентов, имеющих несколько сопутствующих заболеваний.

Многие лекарственные взаимодействия медикаментов с алкоголем объясняются его влиянием на печеночные ферменты. Однократный прием относительно большого количества этанола вызывает ингибирование микросомального окисления в печени, а хроническое злоупотребление алкоголем работает как индуктор, уменьшая эффекты взаимодействующих препаратов. Автору известен случай, когда молодой

человек, постоянно принимающий варфарин, после операции протезирования клапана сердца весело провел время в компании сверстников с употреблением спиртных напитков, что закончилось для него развитием геморрагического инсульта (исход — выздоровление с последствиями).

Сегодня хорошо изучено развитие на фоне хронического приема алкоголя серьезных гепатотоксических эффектов парацетамола. Парацетамол известен как наиболее безопасное анальгетическое и жаропонижающее средство, в связи с чем широко применяется на практике, в т.ч. и в детском возрасте. Парацетамол метаболизируется в печени с образованием нетоксичных глюкуроновых и сульфатных конъюгатов, которые выводятся почками. Небольшая часть препарата (около 17%) подвергается гидроксилированию и микросомальному окислению с участием CYP2E1 с образованием активных метаболитов, которые обладают гепатотоксическими эффектами, но в нормальных условиях они быстро связываются и инактивируются глутатионом. При избыточной продукции гепатотоксических метаболитов, что возможно при передозировке парацетамола, совместном его использовании с индукторами CYP2E1 (хронический прием алкоголя и некоторых лекарственных препаратов, например глюкокортикоидов, барбитуратов, фенитоина, трициклических антидепрессантов), а также дефиците глутатиона (часто встречается при хроническом алкоголизме и голодании), может развиться серьезное поражение печени с некрозом, печеночной недостаточностью и даже летальным исходом.

Таким образом, для предотвращения токсического поражения печени при назначении парацетамола необходимо соблюдать ряд условий, в частности не назначать его лицам, склонным к хроническому употреблению алкоголя.

Компоненты табачного дыма вызывают индукцию изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, поэтому, например, курильщикам с хроническим бронхитом, бронхиальной астмой назначают более высокие дозы метилксантинов (эуфиллина).

На печеночный метаболизм могут влиять и некоторые растительные средства. В настоящее время хорошо изучено сильное индуцирующее действие на CYP3A4 зверобоя продырявленного, который обладает антидепрессивным эффектом и входит во многие седативные травяные сборы. Зверобой продырявленный отчетливо уменьшает эффект гормональных контрацептивов, что повышает риск маточных кровотечений и незапланированной беременности на фоне его приема. Данный растительный препарат следует с осторожностью применять совместно с сердечными гликозидами, теофиллином, противосудорожными средствами, антидепрессантами (трициклическими, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина), циклоспорином.

Клинически значимое снижение лекарственного метаболизма может происходить опосредованно через гемодинамические эффекты. Так, метаболизм лидокаина в печени в большей степени зависит не от работы ферментных систем, а от скорости печеночного кровотока. Препараты с отрицательным инотропным эффектом, например β-блокаторы, уменьшают печеночный кровоток, а следовательно, и печеночный клиренс лидокаина, что приводит к его аккумуляции и развитию токсических эффектов.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе почечной экскреции. Лекарственное взаимодействие на этом этапе может происходить на уровне клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и канальцевой реабсорбции. Так, фуросемид

снижает клубочковую фильтрацию и канальцевую секрецию аминогликозидов, что приводит к клинически значимому повышению концентрации последних в сыворотке крови и фактически недопустимому увеличению риска побочных эффектов аминогликозидов, таких как нефротоксичность, нейротоксичность, ототоксичность. В клинике использование данной комбинации возможно у пожилых пациентов, например при сочетании пневмонии с декомпенсацией ХСН. Проводимое лечение может быть эффективно в отношении основных заболеваний. Тем не менее известны случаи, когда такие пациенты умирали в результате развития острой почечной недостаточности (неблагоприятное последствие лекарственного взаимодействия).

Почечную экскрецию дигоксина уменьшают хинидин, верапамил, нифедипин, пропранолол, клофелин и спиронолактон, данные препараты увеличивают риск развития токсических эффектов сердечного гликозида. Известным ингибитором канальцевой секреции считается урикозурический препарат пробеницид, он часто используется для изучения вклада этого механизма в элиминацию ЛС.

Канальцевая реабсорбция лекарственных препаратов в основном зависит от pH мочи. При закислении мочи (в частности, на фоне приема ацетилсалициловой кислоты) увеличивается выведение препаратов, обладающих слабыми щелочными свойствами (новокаинамида, кодеина, морфина, новокаина), при повышении pH мочи (прием бикарбоната натрия, ацетозаламида) можно усилить выведение барбитуратов и салицилатов, что используется на практике при лечении отравлений этими препаратами.

В заключение отметим, что в настоящее время невозможно проводить рациональную фармакотерапию без учета лекарственного взаимодействия. Во многих клинических исследованиях (КИ) было показано, что увеличение количества одновременно назначаемых лекарственных препаратов существенно повышает риски развития у пациентов побочных реакций. Эти данные привели к отказу от полипрагмазии, к включению в современные клинические руководства по лечению разделов, где обсуждаются комбинации ЛС, которые не рекомендуют использовать при данном заболевании и коморбидных с ним состояниях. Знание принципов и механизмов лекарственного взаимодействия позволяет врачу использовать рациональные сочетания лечебных средств, при необходимости проводить коррекцию доз и схем назначения взаимодействующих препаратов и избегать применения комбинаций с высокими рисками развития серьезных нежелательных реакций. Быстрые темпы развития фарминдустрии и появление на рынке новых ЛС требуют от практического врача постоянного совершенствования знаний в области лекарственного взаимодействия и при необходимости более частого обращения к соответствующим разделам инструкции по медицинскому применению назначаемых медикаментов.

Лекция 5

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

(*И.Л. Асецкая*)

5.1. Современная оценка соотношения польза—риск лекарственных средств

В настоящее время современные ЛС широко используются во всех областях медицины. Их применение позволяет существенно повышать качество жизни пациентов, улучшать прогноз и снижать смертность при многих заболеваниях. Однако внедрение в клиническую практику инновационных препаратов с высокой биологической активностью, растущая сенсибилизация населения к биологически активным и химическим веществам, нерациональное использование ЛС, полипрагмазия, медицинские ошибки, присутствие на фармацевтическом рынке большого количества дженериков, часть из которых не соответствует критериям качества, повысили риски развития нежелательных реакций при лекарственной терапии. Имеющиеся данные показывают, что нежелательные реакции становятся частой причиной госпитализации, требуют дополнительного лечения и даже могут приводить к смерти пациентов. Так, по данным статистики Великобритании и США, в 3–5% случаев причиной госпитализации стало развитие нежелательных реакций, среди госпитализированных пациентов подобные побочные проявления развиваются у каждого 5–10-го больного. Осложнения медикаментозной терапии увеличивают сроки госпитализации и стоимость лечения каждого пациента в среднем более чем на $ 2000 США. Доказано, что затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют 5,5–17% общих затрат на здравоохранение. По данным ВОЗ, нежелательные реакции, развивающиеся при применении ЛС, входят в десятку ведущих причин смертности во многих странах мира. В США неблагоприятные последствия терапии занимают 4–6-е место по частоте летальных исходов, и в период с 1988 по 1998 г. общее количество смертей составило более 100 тыс. Следует отметить, что при ана-

лизе летальных исходов за период с 1998 по 2005 г., вызванных применением рецептурных ЛС в США, выявлено увеличение смертности в 2,7 раза.

После талидомидовой трагедии 1957–1961 гг. ВОЗ было сформулировано утверждение, гласившее, что «*нет лекарств абсолютно безопасных, любой лекарственный препарат имеет определенные риски развития нежелательных реакций*».

Сегодня большинство решений, связанных с применением лекарственных препаратов на разных уровнях, например регистрация препарата в стране, включение его в различные национальные списки (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства, формуляр), в стандарты лечения и клинические рекомендации, а также назначение лекарственных препаратов пациенту врачом базируется на оценке соотношения польза—риск. Положительные решения принимаются только, когда вероятная польза от применения лекарственных препаратов существенно превышает возможные риски.

Специалисты по фармаконадзору считают, что чаще большую опасность представляют не сами нежелательные реакции, а незнание, прежде всего, медицинскими работниками рисков, связанных с медикаментозной терапией. Знание рисков позволяет управлять ими, т.е. предупреждать их и/или минимизировать. Так, по данным J. Hallas и соавт. (1990), развития около 72% нежелательных реакций можно избежать (из них 9% — безусловно, а 63% — возможно), зная фармакологические свойства лекарственных препаратов и факторы риска.

Таким образом, сегодня важно не только иметь убедительные доказательства эффективности ЛС, но и на ранних этапах выявлять и изучать их нежелательные реакции для обеспечения безопасности больного и улучшения качества оказания медицинской помощи.

5.2. Основные термины и понятия. Классификация нежелательных реакций

В течение длительного времени в нашей стране наиболее часто использовалось определение нежелательной реакции, сформулированное ВОЗ в 1972 г.: нежелательная реакция (англ. *adverse drug reaction*, ADR) — любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая в ответ на прием лекарственного средства в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций. Понятие «в обычных дозах», по существу, ограничивало область нежелательных реакций применением лекарственных препаратов в соответствии с действующей медицинской инструкцией.

Сегодня в Европейском союзе и в рамках Евразийского союза разрабатываются и принимаются правила «Надлежащая практика фармаконадзора». В этих документах расширено определение данной реакции: нежелательная реакция — это непреднамеренная и вредная для человека реакция в ответ на применение ЛС, которая развивается при его использовании в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, а также с нарушением инструкции, включая:

- передозировку;
- *off-label*-назначения;
- неправильное использование;
- злоупотребление;
- медицинские ошибки;
- профессиональное воздействие.

В Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в редакции от 22.12.2014 г.) дано следующее определение данной реакции: нежелательная реакция — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата.

В отечественной литературе нередко как синонимы нежелательной реакции используются термины *неблагоприятная*(*-ый*) *реакция*/*эффект, побочный эффект*. Следует помнить, что первоначально «побочный эффект» определял все фармакологические эффекты препарата, которые не служили главной целью лечения конкретного больного (т.е. терапевтическими) и соответственно могли быть как вредными, так и полезными. В связи с этим сегодня не рекомендуется применять термин «побочный эффект» как синоним нежелательной реакции.

Также термин «нежелательная реакция» необходимо отличать от термина «нежелательное явление».

Нежелательное явление (англ. *adverse event,* AE) — любое неблагоприятное с точки зрения медицины событие, выявленное у пациента после применения лекарственного продукта, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление имеет более широкое понятие: любая нежелательная реакция представляет собой одновременно нежелательное явление, но не любое нежелательное явление будет одновременно нежелательной реакцией. Наиболее часто термин «нежелательное явление» применяют в КИ при мониторинге безопасности новых ЛС.

В клинической практике часто используется классификация нежелательных реакций по степени тяжести. Выделяют соответственно легкие, умеренные (средней тяжести) и тяжелые нежелательные реакции. В основу такой классификации, как правило, заложена степень влияния лекарственного осложнения на возможность пациента выполнять повседневную деятельность.

Однако в настоящее время более часто используют термин «*серьезная нежелательная реакция*» — это нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, которая:

- приводит к смерти;
- представляет угрозу для жизни;
- требует госпитализации или ее продления;
- приводит к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности;
- относится к врожденной аномалии/пороку развития.

Критерий «представляет угрозу для жизни» подразумевает наличие реальной угрозы в момент выявления нежелательных реакций, а не потенциальную угрозу при развертывании событий в сторону их неблагоприятного развития. Критерий «требует госпитализации» исключает плановую госпитализацию и госпитализацию по социальным показаниям. При проведении КИ часто выделяют еще один критерий серьезности — «клинически значимое событие», но этот критерий должен быть прописан в протоколе КИ и конкретизирован (какие случаи будут соответствовать данному дополнительному критерию).

Понятие «серьезная» нежелательная реакция неравнозначно понятию «тяжелая». Может быть тяжелая нежелательная реакция, не являющаяся серьезной, и наоборот. Нежелательная реакция, которая по указанным критериям не относится к серьезным, характеризуется как несерьезная.

Непредвиденная нежелательная реакция — это такая реакция, сущность, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о препарате. Для нового лекарственного препарата на этапе дорегистрационных КИ источником информации считается брошюра исследователя. Для зарегистрированного лекарственного препарата основным источником информации о данном средстве становится официально утвержденная инструкция по его медицинскому применению, доступная на сайте *http://grls.rosminzdrav.ru.* Любая нежелательная реакция, которая не указана в этих источниках или существенно отличается по своим проявлениям, частоте, тяжести должна рассматриваться как непредвиденная.

Важными характеристиками лекарственного препарата считаются его эффективность и безопасность.

Эффективность лекарственного препарата — характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, сохранение, предотвращение или на прерывание беременности.

Безопасность лекарственного средства — характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью. На оценку безопасности ЛС влияют в основном не количество нежелательных реакций, а такие их характеристики, как изученность, серьезность, возможность контролировать, обратимость. Также некоторые нежелательные реакции, которые неприемлемы при лечении многих хронических заболеваний (например, облысение при терапии гипертонической болезни), вполне допустимы при проведении химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний.

Важно знать терминологию, характеризующую частоту нежелательных реакций:

- *частыми* называются нежелательные реакции, которые возникают у 1–10% пациентов, принимавших подозреваемое ЛС (1 случай на 10–100 назначений). Соответственно очень частые подобные реакции развиваются более чем у 10% пациентов;
- *нечастые* — это реакции, которые возникают у 0,1–1% пациентов, принимавших подозреваемое ЛС;
- *редкие* — у 0,01–0,1% пациентов, принимавших подозреваемое ЛС (менее 1 случай на 1 тыс. назначений);
- *очень редкие* — менее чем у 0,01% пациентов, принимавших подозреваемое ЛС (1 случай на 10 тыс. назначений).

Классификация нежелательных реакций. В настоящее время не существует единой классификации нежелательных реакций. В мировой и российской практике наиболее часто используется классификация нежелательных реакций по механизму их развития M.D. Rawlins и J.W. Thomson (1997), модифицированная Rene J. Royer. Согласно этой классификации, выделяют *четыре группы нежелательных реакций*.

1. *Реакции типа А* (англ. *augmented* — увеличенный, фр. *attendu* — ожидаемый) — дозозависимые и обусловленные фармакологическими свойствами препарата нежелательные реакции. При применении ЛС в высоких дозах они развиваются у большинства больных и составляют около 70–75% всех нежелательных реакций. Реакции этого типа могут быть следствием основного (терапевтического) или вторичного фармакологического эффекта препарата. Риск развития реакций типа А наиболее высок у лиц пожилого

возраста и/или при некоторых сопутствующих заболеваниях (почечная/печеночная недостаточность, ХСН, заболевания щитовидной железы) а также у пациентов, получающих одновременно несколько ЛС. С реакциями типа А связаны основные экономические затраты, ассоциирующиеся с нежелательными реакциями. Большинство реакций этого типа относятся к числу предотвращаемых, т.е. их можно избежать при правильном использовании ЛС и их комбинаций.

2. *Реакции типа B* (англ. *bizarre* — странный). Реакции типа В не зависят от дозы и, как правило, не связаны с фармакологической активностью ЛС. В основе их развития лежат индивидуальные особенности организма — аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах. Особенностью реакций этого типа считается то, что их трудно предвидеть, а значит, и предотвратить. Они возникают нечасто (20–25% всех нежелательных реакций). Реакции типа «В» часто приводят к тяжелым последствиям, включая смертельные исходы.
3. *Реакции типа C* (англ. *complicated* — осложненный). Реакции этого типа, как правило, возникают при длительной терапии, редки, чаще предсказуемы. К реакциям типа С относятся лекарственная зависимость, синдром отмены, эффекты кумуляции, толерантность, развитие резистентности и др.
4. *Реакции типа D* (или отсроченные реакции) — реакции, которые включают в себя канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и др. Они могут возникать через месяцы или годы после прекращения лечения. Диагностика этих реакций очень затруднена и требует применения специальных видов исследования.

В последние годы, особенно в системе фармаконадзора, выделяют дополнительную группу нежелательных реакций — неожиданная неудача лечения, т.е. неэффективность одного или нескольких ЛС.

5.3. Характеристика групп нежелательных реакций и меры по их предупреждению

Фармацевтические нежелательные реакции. Эта группа не входит в классическую классификацию нежелательных реакций (см. ранее), однако ее выделяют отдельные авторы.

Развитие фармацевтических нежелательных реакций обусловлено не действующим лекарственным веществом, а вспомогательными ингредиентами. Врачам необходимо помнить, что вспомогательные вещества, которые используются для создания лекарственной формы лекарственного препарата, не всегда «инертны» и «индифферентны». Показательна трагедия, связанная с производством жидкой формы сульфаниламидов в США, произошедшая в 1937 г. Фармацевтический химик одной из компаний — производителя сульфаниламидов в качестве растворителя использовал диэтиленгликоль, об уже известных токсических свойствах которого он не знал. В результате, когда препарат появился на рынке под торговым названием эликсир, за короткий промежуток времени при его использовании было зафиксировано 107 летальных исходов, преимущественно среди детей. В наше время при про-

изводстве таблеток красного цвета часто используется краситель тартразин, именно это вещество может вызвать приступы удушья у пациентов с аспириновой формой бронхиальной астмы.

Вспомогательные вещества могут влиять на переносимость и безопасность лекарственных препаратов. Например, таблетки, содержащие лактозу, противопоказаны пациентам с лактозной недостаточностью/непереносимостью. Другой известный механизм — это влияние вспомогательного компонента на степень и скорость всасывания действующей субстанции. Примером такого влияния служит резкое увеличение частоты развития токсических эффектов при замене кальция сульфата на лактозу при производстве капсул дилантина натрия (МНН — фенитоин). Также дополнительные вещества при длительном хранении изменяют стабильность действующего вещества, вступают с ним в фармацевтическое взаимодействие, что приводит к исчезновению активности лекарственного препарата и/или образованию токсических продуктов. Для предупреждения подобных реакций необходимо проверять срок годности препарата и не использовать лекарства с истекшим сроком хранения.

Нежелательные реакции типа А. К данному типу относятся типичные фармакодинамические и токсические нежелательные реакции.

Типичные фармакодинамические нежелательные реакции обусловлены прямыми фармакологическими эффектами препарата и проявляются уже при обычных терапевтических дозировках. Развитие подобных реакций связано с действием ЛС не только в области патологического процесса, но и во всем организме. Так, расширяя сосуды, нифедипин не только снижает АД, нитраты не только купируют приступ стенокардии, но и часто вызывают развитие головных болей. Применение трициклических антидепрессантов, имеющих дополнительный холинолитический эффект, часто сопровождается сухостью во рту, двоением в глазах, запорами. Антибиотики широкого спектра действия подавляют наряду с патологической микрофлорой и нормальную микрофлору кишечника. Типичные фармакодинамические неблагоприятные реакции в подавляющем большинстве случаев легкие и проявляются при первых приемах препарата. Как правило, предоставление врачом правильной информации о характере и особенностях данной группы нежелательных реакций улучшает их переносимость и сохраняет высокую комплаентность пациентов.

Токсические нежелательные реакции в отличие от типичных фармакодинамических проявляются при передозировке лекарственных препаратов, как правило, относительной. Относительная передозировка часто происходит, когда врач не учитывает влияние на фармакокинетику препаратов ряда сопутствующих заболеваний (см. ранее), лекарственного взаимодействия, генетических особенностей пациентов («медленные метаболизаторы»).

Наиболее характерны токсические нежелательные реакции для препаратов узкого терапевтического индекса, имеющих небольшое соотношение/разницу между минимальной токсической и минимальной терапевтической концентрациями. Лекарственные препараты, имеющие большую широту терапевтического действия, редко вызывают токсические осложнения при использовании их в терапевтических дозах. Препараты узкого терапевтического индекса имеют высокие риски развития токсических реакций, в связи с чем в процессе лечения требуют более тщательной оценки безопасности.

К наиболее известным препаратам с узким терапевтическим индексом относятся:

- антикоагулянты (прямые и непрямые);
- антиаритмические препараты (особенно lA группы);
- аминогликозидные антибиотики и гликопептиды;
- гипогликемические препараты (инсулин и производные сульфонилмочевины I поколения);
- сердечные гликозиды;
- метилксантины;
- оральные контрацептивы;
- противосудорожные препараты;
- некоторые средства для наркоза (фторотан);
- цитостатики и иммунодепрессанты.

Для того чтобы уменьшить риск развития данной группы нежелательных реакций, необходимо знать, какой вид токсичности характерен для назначаемой группы лекарственных препаратов (нефро-, гепато-, нейро-, гематотоксичность и др.), и не использовать эти медикаменты при поражении соответствующего органа или системы.

Важно уметь контролировать возможные симптомы и характерные отклонения лабораторных показателей на ранних этапах. Так, для сердечных гликозидов ранними симптомами токсического действия отмечаются следующие: на ЖКТ — снижение аппетита, на ЦНС — бессонница. Поэтому диагностику интоксикации сердечными гликозидами при развитии у пациента уже тошноты/рвоты или делирия, т.е. на поздних стадиях, следует расценивать как недостаточный профессионализм со стороны врача. В ряде случаев для предупреждения токсических эффектов при применении ЛС узкого терапевтического индекса рекомендовано проводить лекарственный мониторинг, т.е. назначение этих препаратов контролируется их концентрацией в сыворотке крови. Лекарственный мониторинг проводится в случаях отсутствия для препаратов более простых и дешевых лабораторных показателей, опосредованно отражающих их концентрацию в сыворотке крови и эффект. Такие показатели существуют, например, для гепарина (АЧТВ), непрямых антикоагулянтов (МНО), гипогликемических препаратов (уровень гликемии, гликированного гемоглобина — HbA_{1c}). Сегодня в практическом здравоохранении, прежде всего в зарубежных странах, часто используется контроль концентрации при назначении таких препаратов, как сердечные гликозиды, метилксантины, противосудорожные препараты, аминогликозиды. Для всех этих случаев существуют убедительные доказательства экономической эффективности данной тактики.

Нежелательные реакции типа В. Как отмечалось ранее, к данному типу относятся аллергические и фармакогенетические нежелательные реакции.

Аллергические реакции не связаны с фармакологическими эффектами лекарственных препаратов. Лекарственная аллергия — это повышенная чувствительность организма к ЛС, в развитии которой участвуют иммунные механизмы.

Выделяют четыре типа аллергических реакций на лекарственные препараты (*табл. 5.1*).

Особенность аллергических реакций проявляется в их независимости от дозы препарата, и тогда работает правило, что даже минимальная доза может вызвать

Таблица 5.1

Классификация лекарственной аллергии в зависимости от механизма развития

(*из «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению лекарственной аллергии», 2014, с небольш. сокр.*)

Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития	ЛС
I	IgE-опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа)	Анафилактический шок Крапивница Ангиоотек Бронхоспазм, ринит, конъюнктивит	От нескольких минут до 60 мин после приема ЛС	Пенициллины, цефалоспорины, чужеродные сыворотки, пиразолоны, мышечные релаксанты и др.
II	Цитотоксические реакции	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения	Через 5–15 дней после начала приема ЛС	Метилдопа, пенициллины, хинидин, фенитоин, гидралазин, прокаинамид и др.
III	Иммунокомплексные реакции	Сывороточная болезнь/крапивница Феномен Артюса Васкулит	Через 7–8 дней Через 7–21 день при васкулите после приема ЛС	Пенициллины и другие антибиотики, сыворотки, вакцины, сульфаниламиды, пиразолоны, НПВС, анестетики и др.
IV	Гиперчувствительность замедленного типа	Экзема Контактный аллергический дерматит Макулопапулезная экзантема Многоформная экссудативная эритема Синдром Стивенса—Джонсона Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	От 1 дня до 6 нед. после приема ЛС	Пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, металлы и их соединения, фторхинолоны, стрептомицин, противосудорожные препараты и др.

тяжелые и/или серьезные нежелательные реакции (анафилактоидные реакции, анафилактический шок, синдром Стивенса–Джонсона, Лайелла и др.). Учитывая растущую сенсибилизацию населения к биологически активным и химическим веществам, которая часто носит скрытый характер за счет широкого применения в животноводстве, например, антибактериальных и гормональных препаратов, при выращивании растений — пестицидов, при назначении лекарственных препаратов необходимо тщательно оценивать риски развития аллергических реакций. При этом следует учитывать аллергизирующие свойства самого ЛС, а также ситуации, при которых эти свойства проявляются чаще.

К лекарствам, часто вызывающим аллергические реакции, в первую очередь относятся биологические препараты, имеющие высокую молекулярную массу, представляющие собой белки или полипептиды, т.е. полные антигены. Известными примерами служат вакцины, сыворотки, инсулины, тромболитики. Препараты с небольшим молекулярным весом (их часто называют гаптенами), будучи неполными антигенами, могут связываться в организме человека с определенными белками, и в дальнейшем также запускать реакцию антиген–антитело. К таким средствам относят большинство антибиотиков, сульфаниламиды, НПВП, барбитураты, местные анестетики (новокаин, лидокаин), препараты, содержащие йод (в частности, рентгеноконтрастные средства), витамины. Соблюдая особую настороженность при назначении вышеперечисленных групп препаратов, необходимо помнить, что в принципе любой медикамент может вызвать у сенсибилизированного пациента аллергическую реакцию. Так, описано развитие лекарственной аллергии даже при применении антигистаминных препаратов.

К состояниям, при которых чаще развиваются аллергические лекарственные реакции, относят:

- наличие в анамнезе аллергических заболеваний (крапивница, бронхиальная астма и др.);
- отягощенный аллергологический анамнез;
- наследственный ангионевротический отек (при наличии которого не следует назначать, в частности, ингибиторы АПФ);
- вирусные инфекции (в несколько раз повышают частоту развития аллергических реакций при применении антибиотиков);
- грибковые заболевания (необходимо контролировать состояние ногтевых фаланг нижних конечностей как наиболее частую локализацию грибковых поражений);
- лейкемии, лимфомы;
- прием некоторых препаратов (аллопуринола, β-блокаторов).

Также возникновение аллергических лекарственных реакций характерно для некоторых профессиональных групп (медиков, работников аптек).

Таким образом, к мерам профилактики лекарственной аллергии следует отнести следующие мероприятия.

1. Тщательно собирать аллергологический и фармакологический анамнезы.
2. Противопоказано использовать ЛС и комбинированные препараты, его содержащие, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию у данного пациента (информация о таких препаратах выносится на титульный лист амбулаторной карты/истории болезни).

3. Не следует назначать ЛС, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на который ранее была аллергическая реакция, т.к. возможны перекрестные аллергические реакции.
4. Назначать ЛС строго по показаниям.
5. Обязательно иметь в наличии противошоковые наборы и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилактических реакций в процедурных, стоматологических кабинетах, отделениях рентгеноконтрастных исследований.

Исходом лекарственной аллергии в большинстве случаев (80%) является полное выздоровление, но в 12–13% случаев возникает хроническое течение, наиболее часто в виде бронхиальной астмы, рецидивирующего агранулоцитоза, хронического лекарственного гепатита, хронического интерстициального нефрита. После перенесенной лекарственной аллергии остаточными явлениями могут быть миокардитический кардиосклероз, пневмосклероз и др. Примерно в 6% случаев при развитии лекарственной аллергии больного спасти не удается, чаще всего причиной смерти становятся анафилактический шок, гипопластические анемии, агранулоцитоз, геморрагический энцефалит, миокардит, васкулиты.

Фармакогенетические нежелательные реакции — генетически обусловленные патологические реакции на ЛС, связанные с врожденными дефектами ферментных систем. Таким образом, речь фактически идет о ферментопатиях, имеющихся у пациентов, которые проявляются при приеме лекарственных препаратов, как правило, в виде необычных, нехарактерных для данных ЛС нежелательных эффектов.

Наиболее известной и изученной ферментопатией является дефицит Г-6-ФДГ. Дефицит Г-6-ФДГ наследуется по рецессивному типу, сцепленному с полом, в связи с чем клинические проявления данной патологии наблюдаются преимущественно у мужчин. При низкой активности фермента в эритроцитах нарушаются процессы восстановления никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и превращения окисленного глютатиона в восстановленный. Последний предохраняет эритроцит от действия гемолитических агентов-окислителей. Такими агентами, в частности, является ряд ЛС, таких как противомалярийные средства (хинин, хлорохин, примахин), сульфаниламиды, витамин К, хлорамфеникол, некоторые НПВП и химиопрепараты (фурадонин, ПАСК). При приеме перечисленных лекарственных препаратов у людей с дефицитом фермента Г-6-ФДГ через 2–3 дня развивается необычная реакция — внутрисосудистый гемолиз с клинической картиной гемолитической анемии. В тяжелых случаях вследствие закупорки почечных канальцев продуктами распада гемоглобина и резкого снижения клубочковой фильтрации возможно развитие острой почечной недостаточности.

Для успешной профилактики фармакогенетических нежелательных реакций важно знать распространенность соответствующих ферментопатий в разных популяциях. Так, дефицит Г-6-ФДГ чаще всего встречается у жителей европейских государств, расположенных на побережье Средиземного моря (Италия, Греция), у евреев-сефардов, а также в некоторых странах Африки и Латинской Америки. Также данная ферментопатия широко регистрируется в бывших малярийных районах Средней Азии и Закавказья, особенно в Азербайджане. У русских эта патология встречается редко. По данным ВОЗ, всего в мире насчитывается около 100 млн человек с недостатком активности Г-6-ФДГ. Сегодня диагностика этого состояния основана на определении активности фермента.

Профилактика гемолитических кризов заключается в тщательном сборе анамнеза, особенно у лиц вышеперечисленных регионов, перед назначением средств, являющихся потенциальными гемолитическими агентами. Каждый носитель дефекта должен быть снабжен списком противопоказанных ему лекарственных препаратов и осведомлен об опасности употребления в пищу конских бобов (также частый «провокатор» кризов). Вакцинацию носителям данной ферментопатии следует проводить лишь по строгим эпидемическим показаниям.

Другим примером фармакогенетических нежелательных реакций могут служить случаи развития остановки дыхания при введении терапевтических доз недеполяризующих миорелаксантов пациенту с дефицитом фермента холинэстеразы. Данная ферментопатия часто встречается в Российской Федерации среди жителей северных районов, особенно среди якутов.

В настоящее время понятие «идиосинкразия» рассматривается в рамках фармакогенетических нежелательных реакций, как еще не известные нам ферментопатии.

Нежелательные реакции типа С. XXI в. считают веком хронических заболеваний и для лечения таких заболеваний необходим длительный (месяцы, годы, иногда пожизненный) прием лекарственных препаратов. При таком длительном применении лекарств в организме часто происходят определенные адаптивные изменения, с развитием которых связывают многие нежелательные реакции типа С.

Лекарственная зависимость — непреодолимое стремление к повторному приему ЛС. Лекарственная зависимость часто возникает при применении наркотических препаратов, психостимуляторов, барбитуратов, транквилизаторов, эфедрина, алкоголя и некоторых других средств. Как правило, лекарственная зависимость имеет два этапа: сначала появляется психическая зависимость, а затем и физическая, обусловленная уже определенными химическими и метаболическими изменениями в организме.

Толерантность — снижение эффективности ЛС при длительном применении. Выделяют понятие *тахифилаксии* — это быстро развивающаяся толерантность при повторном применении ЛС. Толерантность характерна для препаратов-агонистов определенного рецептора (например, β-адреномиметики), также она описана для нитратов, диуретиков и некоторых других ЛС.

Резистентность — устойчивость человека к воздействию определенного ЛС или устойчивость микроорганизма к воздействию антимикробного или противовирусного препарата. Резистентность бактерий и вирусов к антибактериальным и противовирусным препаратам сегодня очень важная, клинически значимая медицинская проблема и более подробно рассматривается в соответствующих лекциях. Широко обсуждаются вопросы резистентности к противоопухолевым препаратам. Резистентность может быть исходной/природной или приобретенной, частичной или полной. Так, описана семейная резистентность к кумаринам, обусловленная редкой генетической патологией. У людей с высокой активностью печеночных ферментов («быстрых метаболизаторов»), что тоже имеет генетическую природу, многие препараты в обычных дозах малоэффективны.

Синдром отмены — реакция организма, возникающая при резком прекращении или снижении дозы ЛС и проявляющаяся ухудшением состояния пациента. Синдром отмены часто характеризуется развитием симптомов или состояний, на устранение которых было направлено действие препарата, а иногда возникновением качественно новых симптомов или состояний, отсутствовавших у пациента прежде.

Синдром отмены при прекращении приема препаратов, вызывающих лекарственную зависимость, получил название *синдром абстиненции.*

Синдром отмены характерен для гормональных препаратов, в частности глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, гормональных контрацептивов. В России часто гормональные контрацептивы назначаются на короткий срок (3–6 мес.), а затем иногда даже врачи рекомендуют женщине «отдохнуть» от гормонов. Во всем мире подобная тактика использования контрацептивов считается ошибочной, т.к. в период такого «отдыха» у 25% женщин развивается нежелательная беременность, обусловленная повышенной фертильностью при резкой отмене препарата. Кроме того, неоправданные перерывы ухудшают переносимость гормональных контрацептивов и сводят на нет многие их защитные и профилактические эффекты, в т.ч. в отношении уменьшения риска развития ряда опухолевых заболеваний женских половых органов.

Синдром отмены может развиваться и при прекращении патогенетической терапии такими препаратами, как антикоагулянты, нитраты, клонидин, β-блокаторы, H_2-блокаторы и некоторые другие. Следует помнить, что при резком прекращении приема лечебных средств, обратимо блокирующих рецептор/фермент, часто развивается тяжелый синдром отмены. В то же время для ЛС, которые необратимо блокируют мишень действия, синдром отмены нехарактерен или развивается очень редко и в легкой форме. Так, при отмене H_2-блокаторов после рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки описаны случаи тяжелых ранних рецидивов язвы. Подобное проявление синдрома отмены нетипично для ингибиторов протонной помпы (ИПП), т.к. они блокируют фермент H^+-K^+-АТФазу необратимо.

Нежелательные реакции данного типа считаются, как правило, предвиденными и, следовательно, их можно избежать. Лекарственные препараты, вызывающие лекарственную зависимость, следует назначать строго в соответствии с показаниями, соблюдать рекомендуемые дозы и длительность терапии. Для препаратов с возможным развитием толерантности/резистентности необходимо своевременно оценивать эффективность проводимого лечения, применять разработанные меры для снижения скорости развития этих событий. Если известно, что для лекарственного препарата характерно развитие синдрома отмены, пациенты должны быть предупреждены о недопустимости резкого прекращения приема препарата. При необходимости отмены лекарства следует постепенно снижать его дозу и/или увеличивать соответствующим образом интервалы введения.

Нежелательные реакции типа D. *Влияние лекарственных препаратов на репродуктивную функцию* в настоящее время в основном ограничивается изучением эректильной дисфункции. Проведенные исследования показали, что мужчины самостоятельно редко связывают возникающие проблемы в этой области с приемом лекарств и сообщают об этом врачу. Вместе с тем следует учитывать, что развитие эректильной дисфункции на фоне медикаментозной терапии необязательно связано с лекарственными препаратами, а может иметь много других причин. Тем не менее проведенные метаанализы убедительно доказали наличие причинно-следственной связи между обсуждаемым нарушением и приемом таких препаратов, как β-блокаторы, и многими антидепрессантами, в т.ч. селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

К отсроченной нежелательной реакции относят и возможное *влияние ЛС на плод*, при этом наиболее значимым видом такого воздействия служат тератогенные эффекты. *Тератогенность* — это способность ЛС при его применении в период

беременности нарушать развитие тканей и органов плода и приводить к врожденным уродствам. Тератогенные эффекты лекарственных препаратов проявляются только в относительно короткий период — в течение 2–8 нед. развития плода, когда происходит формирование определенных органов или систем. В дальнейшем ЛС уже не вызывают развитие структурных дефектов, но могут приводить к метаболическим и функциональным нарушениям, в т.ч. со стороны биоэлектрической активности головного мозга плода, гемопоэза, что часто сказывается на развитии и поведении новорожденного в постнатальном периоде.

На данный момент разработано несколько классификаций, в которых по степени потенциального риска ЛС для плода относятся к разным категориям риска при беременности.

В медицинской практике часто используют упрощенную трактовку классификации FDA:

- A — отсутствие риска.
- B (англ. *best* — лучшие) — нет доказательств риска.
- C (англ. *caution* — осторожность) — риск не исключен.
- D (англ. *dangerous* — опасные) — риск доказан.
- X — противопоказаны при беременности.

В качестве новых примером выявления тератогенных эффектов у лекарственных препаратов можно привести группу ингибиторов АПФ и противогрибковый препарат флуконазол. Так, установлено, что применение ингибиторов АПФ у беременных может приводить к выявлению у плода гипоплазии легких, поражению почек, недостаточной оссификации костей головы и задержке внутриматочного развития. Сегодня данная группа препаратов противопоказана для беременных.

В марте 2011 г. FDA опубликовало информацию об увеличении частоты редких врожденных пороков, таких как брахицефалия, аномалии костей лицевого черепа, аномалии костей свода черепа, расщепление верхнего нёба и расщелина верхней губы («заячья губа»), искривление бедренных костей, истончение ребер, удлинение трубчатых костей, мышечная слабость, деформация суставов, врожденные пороки сердца, у новорожденных, чьи матери в I триместре беременности получали в качестве ЛС флуконазол в высоких дозах (400–800 мг/сут), в связи с чем препарат был перемещен из категории безопасности C в категорию D.

Следует учитывать, что такие дозы используются в терапии тяжелых жизнеугрожающих грибковых инфекций и потенциальная выгода от применения препарата у беременных женщин может перевешивать возможные риски для плода. Однократный прием флуконазола в дозе 150 мг для лечения кандидоза влагалища во время беременности не приводит к развитию врожденных аномалий (сохранена категория безопасности C).

Учитывая возможность неблагоприятного влияния многих лекарственных препаратов на плод, часто отсутствие информации о таком влиянии для новых медикаментов, необходимо ограничивать применение ЛС у беременных, назначать препараты строго в соответствии с утвержденными показаниями и только тогда, когда ожидаемая польза от их применения значительно превышает потенциальные риски для женщины и плода. При назначении женщинам репродуктивного возраста лекарственных препаратов, противопоказанных во время беременности, необходимо предварительно провести тест на беременность и предупредить женщину о необходимости использовать надежные методы контрацепции.

Канцерогенность — это способность ЛС ускорять или вызывать развитие доброкачественных или злокачественных новообразований. Канцерогенные свойства новых ЛС прежде всего изучаются и выявляются в доклинических исследованиях на животных. Подтвердить или отвергнуть канцерогенность препарата при его использовании в клинической практике чрезвычайно трудно. Известны случаи, когда лекарственные препараты (например, резерпин, ИПП, блокаторы рецепторов ангиотензина II — один из последних случаев) подозревались в наличии канцерогенного эффекта, что существенно ограничивало их применение в течение длительного времени, но в последующем эти подозрения не подтверждались. Так, заключение об отсутствии канцерогенных свойств у блокаторов рецепторов ангиотензина II было сделано FDA и Европейским медицинским агентством/European Medicines Agency (EMA) только в 2014 г.

Тем не менее имеются ЛС с доказанными канцерогенными эффектами. К ним относятся некоторые гормональные средства. Использование диэтилстильбэстрола беременными приводило к развитию опухоли влагалища у дочерей этих женщин. Применение в 1960-х годах синтетических эстрогенов с заместительной целью в период климактерия выявило увеличение риска развития рака эндометрия в 7–9 раз. В начале XXI в. было доказано, что заместительная гормонотерапия в постменопаузе, основанная на новых принципах (использовались только невысокие дозы натуральных эстрогенов и синтетических гестагенов у женщин с сохраненной маткой), уменьшая риски развития рака эндометрия, увеличивает их в отношении рака молочной железы. Андрогены, анаболические стероиды повышают вероятность карциномы печени.

Канцерогенностью обладают и некоторые иммунодепрессанты, цитостатики. Впервые это было выявлено на пациентах с трансплантацией почек. В послеоперационном периоде для профилактики отторжения трансплантата традиционно назначаются цитостатики и глюкокортикостероиды в высоких дозах, что, как было доказано, повышает риск развития лимфом и ретикулоклеточной саркомы. При длительном приеме циклофосфамида отмечено увеличение случаев рака мочевого пузыря, желчного пузыря, грудной железы и яичников.

В 2011 г. FDA и EMA на основании новых эпидемиологических данных и метаанализа рандомизированных КИ (РКИ) сделали заявление о небольшом увеличении риска рака мочевого пузыря при применении гипогликемического препарата пиоглитазон. Это привело к отзыву препарата с рынка Франции и Казахстана.

Вместе с тем по общему решению FDA и EMA пиоглитазон должен оставаться доступным вариантом лечения для некоторых пациентов с сахарным диабетом, у которых другие препараты (например, метформин) оказались неэффективны или противопоказаны. Были внесены соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению препарата (дополнен раздел «Противопоказания»), рекомендовано тщательно отбирать пациентов для лечения пиоглитазоном, мониторировать его эффективность и возможные симптомы рака мочевого пузыря каждые 3–6 мес.

В 2013 г. в связи с выявленным повышенным риском злокачественных новообразований (без конкретизации локализации) при длительном приеме кальцитонина с рынка Евросоюза была отозвана назальная форма препарата, и сегодня препараты кальцитонина исключены из списка лекарств для профилактики и лечения остеопороза.

Таким образом, необходимо продолжать работу по выявлению канцерогенных свойств ЛС, что важно для адекватной оценки их безопасности. Часто наличие

данного эффекта приводит к отзыву препарата с рынка, однако, как показано выше, это происходит не всегда. В таких случаях необходимо предупреждать пациента об известном канцерогенном риске назначаемого медикамента и проводить мероприятия, направленные на минимизацию этого риска.

Неэффективность ЛС как нежелательная реакция. Терапевтическая неэффективность лекарственных препаратов считается важной медицинской проблемой. Очевидно, что существуют ограничения терапевтических возможностей применения ЛС. Для ряда заболеваний до сих пор не существует медикаментов, эффективно воздействующих на патологический процесс, также ряд тяжелых нарушений жизненно важных функций уже не может быть исправлен терапевтическим вмешательством. Эффективность лекарственных препаратов изучается и оценивается в контролируемых КИ. Для описания эффективности в англоязычной литературе имеется, по крайне мере, два термина — *efficacy* и *effectiveness*. При этом *efficacy* часто описывается как «идеальная эффективность», т.е. наличие у лекарственного препарата, заявленного производителем, терапевтического эффекта при определенном заболевании. Термин *effectiveness* — это эффективность лекарственных препаратов в условиях его применения в реальной клинической практике. Даже в КИ лекарственные препараты не бывают эффективны у всех пациентов. Неэффективность в этих случаях рассматривается обычно как естественное явление и зависит от характера заболевания, используемого медикамента и клинического состояния пациентов.

Тем не менее сегодня некоторые случаи неэффективности (отсутствие, уменьшение, изменение терапевтического эффекта), прежде всего неожиданные или необъяснимые, рассматриваются некоторыми авторами и в рамках системы фармаконадзора как нежелательные реакции, т.к. могут быть индикаторами важных проблем, связанных с применением ЛС.

Данные случаи, в частности, включают терапевтическую неэффективность, связанную со следующими моментами:

- дефектом качества или фальсифицированными лекарственными препаратами;
- неблагоприятным взаимодействием с другими лекарственными препаратами, пищей, напитками, растительными средствами и химическими веществами;
- ненадлежащим использованием лекарственных препаратов (по неразрешенному показанию, недостаточные дозы или длительность курса лечения и др.);
- развитием резистентности, толерантности, тахифилаксии (см. ранее);
- применением лекарственных препаратов для лечения заболеваний, представляющих угрозу жизни (включая угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами либо развитием нового устойчивого штамма бактерии, ранее считавшегося восприимчивым), а также антикоагулянтов, контрацептивов;
- применением вакцин (возможно уменьшение иммуногенности вакцины, снижение иммунитета вакцинированных, замещение штамма возбудителя).

Таким образом, выявление нежелательных реакций и рисков, связанных с применением ЛС, обеспечивает безопасность пациентов и считается одним из глобальных приоритетов современного здравоохранения. Наблюдение за эффективностью и безопасностью ЛС осуществляется в рамках системы фармаконадзора.

Лекция 6

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

(*А.Н. Грацианская*)

Хорошо известно, что применение лекарств у беременных относится к одной из наиболее актуальных и при этом наименее изученных медицинских проблем, учитывая, что «изученным», в соответствии с современными представлениями, может считаться лишь то, что подтверждено результатами крупных КИ с участием заинтересованной категории пациентов. Вместе с тем, по данным мультинационального исследования, проведенного ВОЗ, рецептурные или безрецептурные лекарства принимают во время беременности 86% женщин. Осознанию обществом серьезности вопроса немало способствовала печально известная «талидомидовая трагедия» начала 60-х годов XX в., когда использование талидомида в качестве «мягкого успокаивающего» у беременных привело к рождению около 10 тыс. детей с «тюленьими конечностями» (фокомелией).

В существующей ситуации налицо определенное противоречие:

- с одной стороны, в силу этических причин большие КИ лекарственных препаратов у беременных женщин не проводятся;
- с другой — в рутинной медицинской практике у беременных повсеместно используются недоказанные относительно эффективности и безопасности (то есть неэтичные) вмешательства.

Теоретически наиболее безопасным считается полный отказ от применения лекарств во время беременности. Страх перед возможными негативными последствиями приема медикаментов во время беременности понятен. Однако существуют условия, при которых отсутствие лечения или недостаточно активная терапия могут быть еще более опасными, в частности для женщин с хроническими заболеваниями. Отмена препаратов для таких беременных чревата тяжелыми последствиями и для их состояния, и для развивающейся беременности. Кроме того, могут возникать осложнения течения беременности и новые заболевания, ставящие под угрозу

здоровье, а иногда и жизнь женщины и плода. Так, токсоплазмоз способен вызвать поражение мозга, глаз, сердца и других органов плода, что намного опаснее возможных последствий применения антибиотика. Неконтролируемый диабет увеличивает риск невынашивания беременности и мертворождения. Неконтролируемая астма может снижать количество кислорода в эмбриональной крови, увеличивая риск внутриутробной гипоксии и задержки роста плода. Неконтролируемая гипертония повышает риски нарушения плацентарного кровообращения и внутриутробной задержки роста. Неконтролируемая эпилепсия приводит к грубым нарушениям плацентарного кровотока.

С точки зрения науки, необходимость проведения КИ с участием беременных ни у кого не вызывает сомнений. Научные принципы и методология проведения таких исследований хорошо известны и подробно описаны. Все возражения и сомнения касаются этического аспекта обсуждаемой проблемы: беременность считается особым состоянием, при котором исследуемое лекарство назначается сразу двум тесно взаимосвязанным организмам, один из них абсолютно еще беззащитен и бесправен (фактически плод принимает участие в исследовании без возможности реализовать основное право субъекта исследования — на добровольность участия).

Таким образом, КИ с участием женщин, которые на момент проведения исследования беременны или могут забеременеть, находятся под особым контролем этических комитетов. Беременная женщина становится субъектом исследования только в том случае, если необходимые данные не могут быть получены на других категориях пациентов, цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален. Минимальный риск означает, что потенциальный риск не превышает таковой при выполнении обычных процедур при нормальной или осложненной беременности и сравним с риском при обследовании. Для участия в клиническом исследовании беременной женщины необходимо информированное согласие отца (не требуется получения информированного согласия отца, если исследуемое вмешательство однозначно принесет пользу здоровью матери, личность отца не установлена или не подтверждена, беременность наступила в результате изнасилования).

Многие специалисты считают, что КИ у беременных не более рискованны, чем исследования, проводимые с участием других уязвимых категорий пациентов. Однако поскольку такие исследования чреваты для фармацевтических компаний возможными серьезными судебными издержками, явно недостаточно данных о рациональном выборе лекарственных средств для беременных, даже при заболеваниях, относящихся к первоочередным проблемам у данной категории пациентов.

В последние годы проводились КИ по лечению гипертонии, депрессии и ряда других широко распространенных заболеваний женщин детородного возраста, тем не менее количество беременных, принимавших в них участие, было ограниченно**.**

Источники информации о применении лекарственных препаратов у беременных. ***Доклинические исследования.*** Значение результатов доклинических испытаний специфической токсичности, которые включают исследования эмбриотоксичности и тератогенности потенциального лекарства, трудно переоценить. Лабораторные испытания должны проводиться на нескольких поколениях животных; на разных видах животных, в т.ч. обязательно на высших приматах.

Регистры (проспективные эпидемиологические исследования, в которые в идеале включаются все пациенты с изучаемой патологией/состоянием) *пороков развития.* Данные из *регистров детей,* родившихся с пороками развития, используют для проведения исследований «случай–контроль».

Регистры (проспективные эпидемиологические исследования, в которые в идеале включаются все пациенты с изучаемой патологией/состоянием) *беременности.* Регистры беременности могут служить для скрининга и анализа по выявлению и оценке риска, связанного с применением лекарственных препаратов. Также регистры беременности используют для выявления факторов, изменяющих степень риска воздействия лекарств на состояние матери и плода, и отслеживания отдаленных эффектов.

Примером служит Шведский медицинский регистр рождаемости (*Swedish Medical Birth Registry*) — национальный регистр, аккумулирующий данные по применению лекарств во время беременности у всех беременных Швеции (более 90 тыс./год).

Регистр может быть сфокусирован на определенных аспектах в зависимости от того, были ли он создан и координируется государственным регуляторным органом (как Шведский медицинский регистр рождаемости), фармацевтической компанией или академическим учреждением. Так, регистр создают для мониторинга определенного препарата или с целью отслеживания пациентов, страдающих определенным заболеванием, регистр имеет более широкий фокус на популяцию в целом.

Точность информации в регистре в значительной мере зависит от доступности медицинских документов и матери, и новорожденного (т.е. данных и по вмешательству, и по его исходу). В качестве примера регистра, созданного фармацевтической компанией для мониторирования безопасности определенного лекарства у беременных, приведем «Антиретровирусный регистр беременности» (*AntiRetroviral Pregnancy Registry*), хотя он и не совсем отвечает определению «регистр», с точки зрения фармакоэпидемиологии, поскольку не включает все беременности, сопряженные с приемом исследуемого препарата, а основан на добровольных сообщениях о таких случаях.

Спонтанные сообщения (*фармаконадзор*). Спонтанные сообщения — это наиболее часто используемый источник сведений о безопасности применения лекарств у беременных. Данные обычно ограничиваются сообщениями о подозреваемых нежелательных побочных реакциях на применение препарата у беременной. Причем даже учитывая тот факт, что одно спонтанное сообщение редко позволяет установить четкую связь события с приемом определенного препарата, несколько сообщений о сходных пороках развития у новорожденных при приеме беременными одинаковых препаратов позволяет сформировать «сигнал».

Сигнал — это информация о возможной причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и приемом ЛС, о которой ранее не было ничего известно или сведения были недостаточно информативными. Многие тератогены были выявлены именно таким способом. Вместе с тем не менее важным считается сбор информации о беременностях с благоприятным исходом у тех женщин, которые принимали препарат до тех пор, пока не знали о своей беременности или продолжали прием препарата во время беременности, не осознавая возможности его неблагоприятного действия на плод. Органы фармаконадзора в этой связи должны использовать любую возможность контакта с врачами, наблюдающими беременных.

Клинические исследования. *Отслеживание случаев беременности участниц дорегистрационных исследований.* В клинических исследованиях с участием женщин репродуктивного возраста могут регистрироваться случаи непредвиденной беременности на фоне приема исследуемого препарата. Поскольку такие пациентки исключаются из исследования, наблюдения обычно и ограничиваются началом I триместра. Подобные случаи весьма желательно отслеживать, вплоть до разрешения беременности.

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование (*РККИ*). Это исследование, в котором пациенты распределяются по группам лечения случайным образом (процедура рандомизации) и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат (препарат сравнения или плацебо). В контролируемом клиническом исследовании же рассматриваемое ЛС, эффективность и безопасность которого до конца еще не изучены, сравнивают с препаратом, эффективность и безопасность которого хорошо известны (препарат сравнения). Так, в качестве сравнения применяют плацебо (плацебо-контролируемое испытание), стандартную терапию или не проводят лечения вообще.

Рандомизированные контролируемые исследования с участием беременных, несмотря на этические барьеры, в некоторых случаях могут быть вполне этически приемлемыми, если приносят прямую пользу матери и плоду (например, исследования по астме или ВИЧ) или их цель заключается доказать благоприятное действие лекарства на плод (например, исследование профилактического действия фолиевой кислоты против развития дефектов нервной трубки).

Сравнительные обсервационные (*наблюдательные*) *исследования: когортные.* Когортное исследование — это обсервационное исследование, в котором выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени. Исходы у испытуемых в разных подгруппах данной когорты, тех, кто подвергался или не подвергался (или подвергался в разной степени) лечению исследуемым препаратом, сравниваются. В проспективном когортном исследовании когорты составляют в настоящем и наблюдают их в будущем. В ретроспективном (или историческом) когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают их исходы с того момента по настоящее время. Когортные исследования не используются для тестирования лекарств, но для определения риска факторов воздействия, которые невозможно или неэтично контролировать (курение, лишняя масса тела и т.д.).

Когортные исследования — наиболее частая форма клинического исследования исходов беременности. Примером ретроспективного когортного исследования может служить известное исследование W.O. Cooper и соавт. (2006) с использованием большой базы данных Tennessee Medicaid, предпринятое с целью выяснения связи между приемом ингибиторов АПФ на ранних сроках беременности и риском врожденных пороков развития у плода. Исследование включало 29 507 младенцев, родившихся с 1985 по 2000 г., чьи матери принимали во время беременности гипотензивные препараты, в т.ч. ингибиторы АПФ. Результаты свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ в I триместре беременности связан с повышением риска возникновения серьезных врожденных пороков развития у новорожденных (преимущественно сердечно-сосудистой и нервной системы). Прием других гипотензивных препаратов в I триместре беременности не приводил к повышению риска появления врожденных пороков развития.

Таблица 6.1

Определение категорий риска в классификациях FASS, FDA и ADEC

Категория риска	Классификация		
	FASS (Швеция, 1978)	**FDA (США, 1979)**	**ADEC (Австралия, 1989)**
A	Медицинские продукты, при применении которых предположительно большим количеством беременных женщин и женщин детородного возраста не наблюдалось нарушений репродукции, например повышенной частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных эффектов на плод. В эту категорию входят ЛС, которые: ◆ применяются в течение многих лет; ◆ принимали многие беременные женщины и женщины детородного возраста; ◆ были изучены в удовлетворительных ретроспективных исследованиях	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод представляется маловероятной	ЛС, при применении которых большим количеством беременных женщин и женщин детородного возраста не наблюдалось увеличения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод
B	Медицинские продукты, которые предположительно принимали ограниченное количество беременных женщин и женщин детородного возраста и при применении которых на настоящий момент не выявлено каких-либо нарушений репродукции, например повышенной частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод. В связи с ограниченным опытом применения данных ЛС у этой категории пациентов для отнесения к подгруппам B_1, B_2, B_3 рекомендуется использовать результаты имеющихся на сегодняшний день токсикологических исследований репродукции у животных в соответствии со следующими определениями:	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводилось или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)	ЛС, при применении которых ограниченным количеством беременных женщин и женщин детородного возраста не было выявлено повышения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод. В связи с ограниченным опытом применения данных ЛС у этой категории пациентов для отнесения к следующим трем подгруппам рекомендуется использовать результаты имеющихся на сегодняшний день токсикологических исследований у животных (включая изучение репродукции):

Продолжение ☞

Окончание табл. 6.1

Категория риска	Классификация		
	FASS (Швеция, 1978)	**FDA (США, 1979)**	**ADEC (Австралия, 1989)**
	B_1: изучение токсичности не выявило повышенной частоты повреждения плода или других отрицательных эффектов на репродукцию. B_2: исследования репродукции на животных неадекватны или недостаточны, но имеющиеся данные не указывают на повышенную частоту повреждений плода или других отрицательных эффектов на репродукцию. B_3: исследования репродукции на животных выявили повышенную частоту повреждений плода или других отрицательных эффектов на репродукцию, значение которых для человека остается неясным		B_1: в исследованиях на животных не получены доказательства повышенной частоты повреждений плода. B_2: исследования на животных неадекватны и, возможно, недостаточны, имеющиеся данные не предоставляют доказательств повышенной частоты повреждений плода, однако их значение для человека неясно. B_3: в исследованиях на животных получены доказательства повышенной частоты повреждений плода, однако их значение для человека неясно
C	Медицинские продукты, которые в связи с их фармакологическими эффектами, не будучи непосредственно тератогенными, вызывали нарушения репродукции, которые чреваты риском для плода или могут быть заподозрены в подобном эффекте. В эту группу относят препараты, которые в экспериментальных исследованиях на животных приводили к повышенной частоте повреждений плода или других нарушений репродукции, значение которых для человека неясно	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза ЛС для беременной может оправдать его использование. Или исследования на животных и адекватные хорошие контролируемые исследования у беременных женщин не проводились	ЛС, которые наносили вред плоду или новорожденному, не вызывая аномалий, или могут быть заподозрены в подобном эффекте на основании их фармакологических свойств. Эти эффекты могут быть обратимыми
D	Медицинские продукты, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой или которые могут	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск (например, если	ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой. Эти

	быть заподозрены в этом на основании изучения токсических эффектов на репродукцию. Эта категория включает препараты с первичными тератогенными эффектами, которые могут прямо или косвенно оказывать вредный эффект на плод	ЛС необходимо в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные препараты не могут быть использованы или неэффективны)	препараты также могут обладать неблагоприятными фармакологическими эффектами
X		Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения ЛС у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть	ЛС, применение которых сопряжено с таким высоким риском нанесения необратимого повреждения плоду, что никогда не должны применяться при беременности или в случае, когда существует возможность беременности

Исследования «случай–контроль» (*син.:* исследование сходных случаев). В этом исследовании сравнивают людей с определенным заболеванием или исходами, например с врожденными пороками развития (случай) с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием, или у которых не наблюдался данный исход (контроль), с целью выявления связи между исходом и предшествующему воздействию определенных факторов риска (например, приемом лекарственного препарата матерью во время беременности).

Самым крупным в мире исследованием «случай–контроль» считается венгерское исследование врожденных пороков развития, включающее более 22 тыс. «случаев», 38 тыс. «контролей» и более 800 «контролей» со специфической генетической аномалией (синдромом Дауна). Данные этого исследования использовали для анализа безопасности у беременных более 500 лекарственных препаратов.

Классификации категорий риска применения ЛС при беременности. Для обозначения потенциального риска ЛС для плода существует несколько классификаций категорий риска при беременности. Среди них наиболее известными считаются классификации *Swedish Catalogue of Approved Drugs* (FASS, Швеция), FDA (США) и *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC, Австралия) (*табл. 6.1*).

В медицинской практике часто используют упрощенную трактовку классификации FDA: A — отсутствие риска; B (*best* — лучшие) — нет доказательств риска; C (*caution* — осторожность) — риск не исключен; D (*dangerous* — опасные) — риск доказан; X — противопоказаны при беременности.

Таким образом, разработка эффективных и безопасных методов лечения для беременных требует проведения КИ с участием этой специфической категории женщин. Отсутствие научно-исследовательской работы в данной области может подвергать еще большему риску будущих матерей и их еще не родившихся детей. Как и в любом клиническом исследовании, научная ценность получаемых результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого участника исследований. Необходимо помнить также о том, что этические нормы, за соблюдением которых необходимо тщательно следить комитетам по этике, относятся не только к «спонсорским» исследованиям (проводимым фармацевтическими компаниями), но ко всем научным исследованиям, проводимым с участием беременных женщин, в т.ч. инициативным академическим (диссертационным) исследованиям.

Лекция 7

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

(*Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н.*)

В начале прошлого века (Аркин Е.А., 1901) было предложено называть патологические изменения, возникающие в различных органах и тканях вследствие применения лекарств, «лекарственной болезнью».

Со временем интерес к изучению лекарственной болезни многократно возрос в связи с постоянным ростом лекарственного рынка, разнообразием возникающей патологии и нередко тяжелыми ее проявлениями. Так, далее будут рассмотрены лекарственные болезни почек (нефротоксичность), печени (гепатотоксичность), лекарственные поражения сердца и сосудов (кардиотоксичность), а также легких (пневмотоксичность).

7.1. Лекарственная болезнь почек (нефротоксичность)

Лекарственная нефротоксичность — это различные по степени тяжести и последствий повреждения структур почки, причиной которых стало ЛС.

Уже в 1973 г. признавалось, что не менее 10% почечной патологии обусловлено ЛС. Очевидно, что в связи с ростом лекарственного рынка и агрессивности медикаментозного лечения доля таких поражений на данный момент существенно выше. Так, в 2008 г. уже около 20% острой почечной недостаточности (ОПН) на амбулаторном и госпитальном этапах было обусловлено ЛС.

В отличие от госпитальной практики, где поражения почек носят почти исключительно ятрогенный характер, на амбулаторном этапе наряду с врачебными ошибками большую роль у детей младшего возраста в возникновении нефропатий играют случайные отравления ЛС (32,7%). У подростков 12–17 лет преобладают преднамеренные отравления (прежде всего психотропными препаратами) с суицидальной

целью (30,7%), а также прием алкоголя (11,5%) и употребление наркотиков (19,3%). В этиологии отравлений у детей, кроме упомянутых средств, были отмечены также метамизол и НПВП (аспирин, кетопрофен, нимесулид), цитостатики, антибиотики (гентамицин), витамины, холинолитики, препараты железа, эналаприл. Преобладающими формами поражения почек выделяют тубулопатии, тубулоинтерстициальный нефрит и нефротический синдром.

Лекарственные нефропатии подразделяют по их преимущественной локализации (структурный принцип) — поражение клубочков, канальцев, интерстиция, сосудов. При этом не всегда наблюдается строгая «привязка» какого-либо ЛС к определенной структуре нефрона, т.е. одно и то же ЛС может индуцировать поражение различных его отделов.

Деление лекарственной нефротоксичности по течению процесса на острое и хроническое отчасти условно, т.к. ее острые формы, вызываемые, например, НПВП, аминогликозидами, амфотерицином Б, блокаторами кальциневрина (циклоспорин, такролимус), могут со временем принимать хроническое течение.

По механизму развития лекарственная нефротоксичность может быть результатом прямого токсического действия препарата (как правило, дозозависимые), аллергической (идиосинкратической) реакции — дозонезависимой, гемодинамических нарушений и развития обструктивной нефропатии с отложением кристаллов ЛС в просвете канальцев.

Кроме того, механизмы лекарственной нефротоксичности нужно разделить на те, с которыми связан непосредственный нефротоксический эффект, и на те, действие которых поначалу разворачивается за пределами почек (непрямой, внепочечный механизм).

Факторы риска. Данные факторы включают риски, связанные с пациентом и обусловленные свойствами ЛС.

Факторы риска пациента. *Возраст пациента.* Многие исследователи отмечают, что повреждение почек, вызванное антибиотиками, особенно аминогликозидами и ванкомицином, встречается реже и протекает менее тяжело у новорожденных, чем у старших детей и взрослых. Этот феномен поясняется незрелостью почечных структур и, следовательно, меньшим захватом ксенобиотиков проксимальными канальцами, а также меньшей их чувствительностью к нефротоксинам.

Также вероятность лекарственной нефротоксичности повышает *острое или хроническое заболевание, в т.ч. микро- или макроаномалии почек.* Однако присоединение лекарственного поражения нередко остается нераспознанным, поскольку трактуется как обострение основного заболевания.

Почки имеют самый *высокий уровень органного кровотока,* получая свыше 25% сердечного выброса, что создает угрозу нефротоксичности ЛС, которые выводятся главным образом ренальным путем и применяются длительное время или в больших дозах. При снижении перфузии почек (ХСН, гипертоническая болезнь, сахарный диабет) или в условиях гиповолемии (упорная рвота, длительная диарея, агрессивный диурез) вероятность повреждения почек ЛС усиливается.

Высокая биологическая активность клеточных элементов почки обусловливает их довольно значительную подверженность повреждениям, в т.ч. ЛС.

Также к факторам риска пациента относится *гипоальбунемия,* возникающая вследствие заболевания печени, т.к. в результате нее высоко повышается плазменный уровень свободной фракции нефротоксичных агентов.

Низкий энзиматический статус печени (например, сниженный уровень глютатиона) не дает возможности обезвреживать токсический метаболит парацетамола N-ацетилбензохинонимин (N-АБХ).

Беременность. Как известно, 63% беременных страдают латентной формой гломерулонефрита или пиелонефрита. Но даже у здоровых беременных вследствие гормональной перестройки наблюдается атония лоханок и мочеточников со стазом мочи и рефлюксом, а значит, кумуляцией ЛС в почках при необходимости лечения. Усилить парез мочеточников может, в частности, применение ампицилина.

Факторы риска, связанные с препаратом. *Фармакокинетика.* В 40–45% случаев причиной ОПН служат аминогликозиды. При использовании ванкомицина, который на 80–90% в неизмененном виде выводится с помощью клубочковой фильтрации, эта частота составляет 6–30%. Циклоспорин (почечный клиренс всего 6%) вызывал хроническое повреждение почек в 18% случаев. Внутри группы аминогликозидов нефротоксичность неодинакова.

По химической структуре аминогликозиды считаются органическими основаниями с катионными группами, и, возможно, их количество коррелирует со степенью нефротоксичности. Число катионных групп наименьшее у амикацина, отсюда и меньшая его повреждающая способность.

Дозозависимая нефротоксичность отмечена, например, у витамина С (более 1 г/день), тетрациклина (более 2 г/день) и метотрексата (более 1 г/м^2). Вот почему лечение последним проводится под контролем плазменной концентрации, которая не должна превышать 1 мкмоль/л.

Длительность применения или повторные курсы с небольшим интервалом и связанный с этим отсроченный (*время-зависимый*) *эффект.* Примером может служить так называемая анальгетическая нефропатия в результате, как правило, более 1 года злоупотребления анальгетиками-антипиретиками: метамизол, парацетамол, НПВП (особенно индометацин) часто в сочетании с кофеином и кодеином (потенциально вызывающими привыкание). В США использование анальгетических смесей выявляется в качестве причины ОПН вследствие острого папиллярного некроза или острого интерстициального нефрита приблизительно в 1% случаев, часто с исходом в хроническое заболевание почек (анальгетическая почка). Отсроченным проявлением анальгетической нефропатии могут быть злокачественные заболевания почечной лоханки и мочевого пузыря, которые обнаруживаются не ранее чем через 15 лет злоупотребления болеутоляющими средствами (совокупная доза 1–3 кг).

Комбинации ЛС. Рассмотрим одновременное применение и отрицательное взаимодействие двух и более нефротоксических ЛС, например аминогликозидов и фуросемида, аминогликозидов и амфотерицина Б.

Фуросемид блокирует выведение аминогликозидов, повышая их внутрипочечную концентрацию, что может привести к некронефрозу при длительном применении такой комбинации ЛС. При комбинации аминогликозидов и амфотерицина Б происходит суммация нефротоксических эффектов обоих ЛС за счет разных механизмов повреждения почек.

У аминогликозидов основным свойством считается способность проникать в лизосомальный аппарат клеток эпителия проксимальных канальцев с нарушением синтеза белка и функции митохондрий. Амфотерицин может вызывать прегломерулярную вазоконстрикцию (спазм афферентных артериол клубочков) с гемодинами-

ческим типом нарушения функции почек и прямое повреждение клеток эпителия дистальных канальцев со снижением реабсорбции и истощением Na^+, K^+, Mg^{++}.

Непосредственное поражение структур почки ЛС (острое и хроническое). ***Гломерулопатии.*** *Первая группа:* соли золота, пеницилламин, фосфономуравьиная кислота, интерферон-α, НПВП.

Поражение клубочков этими ЛС предполагает участие токсических лимфокинов, для НПВП — провоспалительных лейкотриенов.

Вторая группа: ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов типа 1, вазопрессоры, блокаторы кальциневрина, НПВП.

Влияние на функцию клубочков у этих ЛС опосредуется через гемодинамические механизмы — изменение тонуса афферентных и эфферентных артериол со снижением скорости клубочковой фильтрации: НПВП блокируют вазодилатирующие почечные простагландины, вазопрессоры стимулируют α_1-адренорецепторы сосудов, а ингибиторы кальциневрина повреждают эндотелий клубочковых артериол с высвобождением эндотелина 1.

Также ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов типа 1, с одной стороны, уменьшают скорость клубочковой фильтрации за счет снижения внутриклубочкового давления вследствие блокады констриктивного эффекта ангиотензина II, что оказывает благоприятное влияние при заболеваниях почек, протекающих с протеинурией (диабетическая почка, нефротический синдром) или гипертонии, для которой почки выступают органом-мишенью. С другой — в условиях сниженной перфузии почек (двухсторонний стеноз почечных артерий, декомпенсированная сердечная недостаточность, гиповолемия) применение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов типа 1 еще больше понизит клубочковое давление, что способствует развитию почечной недостаточности. Поражение клубочков при этом может морфологически сопровождаться минимальными изменениями, фокально-сегментарным гиалинозом, гломерулонефритом или мембранозной нефропатией.

Отмена ЛС приводит к медленному (месяцы, годы) обратному развитию нарушений.

Третья группа: препараты этой группы вызывают поражение клубочков через повреждение сосудов с развитием тромботической микроангиопатии (тромбоцитарные тромбы в микроциркулярном русле) при участии двух механизмов: иммуноопосредованной реакции (хинин, клопидогрел, тиклопидин) или прямого вазотоксического эффекта (циклоспорин, такролимус) в дозозависимой манере.

Тубулопатии. *Острый тубулярный некроз* (витамин С, тетрациклин, аминогликозиды, бифосфонаты, цисплатин, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства).

Как было отмечено ранее, витамин С и тетрациклин вызывают дозозависимые поражения.

Существует устойчивое мнение о дозозависимой тубулотоксичности аминогликозидов. Вместе с тем фармакодинамическая особенность аминогликозидов проявляется в виде концентрации-зависимой бактерицидности: например, *Cmax* гентамицина, в 10 раз и более превышающая минимальную подавляющую (ингибирующую) концентрацию (МПК, *син.* МИК) препарата для возбудителя, достигается при однократном введении всей суточной дозы. При этом возможного нефротоксического эффекта аминогликозидов (определяется по экскреции β_2-микроглобулинов

как наиболее раннего признака аминогликозидовой нефротоксичности) не наблюдается. Кратковременность воздействия высоких концентраций и соответственно, большая продолжительность отмывочного периода не позволяют аминогликозидам избыточно накапливаться в повреждаемых органах.

Аминогликозидовая индуцированная нефротоксичность (при исходно сохранной функции почек) характеризуется тем, что уровень сывороточного креатинина клинически незначимо повышается к 5–10-му дню лечения (возвращается к норме через несколько дней после отмены аминогликозидов). Однако аминогликозиды способны к кумуляции в лизосомальном аппарате клетки, откуда они выводятся в 30 раз медленнее, чем из плазмы. Поэтому продление сроков применения аминогликозидов и превышение порогового уровня кумуляции может привести к повреждению клетки с последующим некрозом. Максимально допустимая продолжительность использования аминогликозидов определяется 14 дней, а оптимальной считается 7–10 дней. Таким образом, нефротоксический эффект аминогликозидов, скорее всего, относят к время-, а не дозозависимому.

Ослабить нефротоксический эффект аминогликозидов можно с помощью следующих мер:

- применение препаратов кальция (или блокаторов кальциевых каналов) — через конкурентное ингибирование кальциевых каналов;
- применение антиоксидантов (витамин Е, селен, пробукол, дефероксамин), поскольку аминогликозиды генерируют образование свободных форм O_2 и высвобождают железо из митохондрий клеток кортикального слоя;
- совместное применение аминогликозидов с β-лактамами, при этом введение с β-лактамов должно быть опережающим;
- дозирование аминогликозидов в соответствии с скоростью клубочковой фильтрации, имеющее протективный характер (отсроченный нефротоксический эффект аминогликозидов проявляется снижением скорости клубочковой фильтрации).

Нефропатия, индуцированная радиоконтрастными средствами. Радиоконтрастные средства (РКС) экскретируются путем клубочковой фильтрации и концентрируются в почечных канальцах, прямой эпителиотоксический эффект РКС связывают с реактивными формами O_2. Наряду с этим в генезе тубулотоксичности имеет значение ишемическое повреждение канальцев за счет острой вазоконстрикции — гемодинамический тип нарушений, а также способность РКС влиять на изменение формы эритроцитов при прохождении капиллярного русла с отдачей O_2 тканям — гипоксический тип нарушений. Именно на эту способность РКС ориентирован в последнее время выбор препарата в пользу низко- и изоосмолярных РКС в наименьшей дозе (в частности, йодиксанола).

В качестве мер *профилактики РКС-индуцированной нефропатии* рекомендуются:

- общие меры: оценка базовых функций почек перед исследованием, возможная коррекция факторов риска, отказ от использования нефротоксических ЛС;
- лекарственная поддержка: оптимальный режим гидратации (физ. р-р 1 мл/кг в течение 18–26 ч: 6–12 ч до и 4–12 ч после введения РКС); введение эуфиллина в дозе 200 мг на 100 мл физ. р-ра до применения РКС и использование ацетилцистеина (АЦЦ) — препарата с антиоксидантной активностью, в дозе 1200 мг (600 мг 2 раза) за день до исследования и на следующий день.

Обструктивная нефропатия. Повреждение канальцев может быть результатом применения ЛС, образующих нерастворимые в моче кристаллы, преципитирующие обычно в дистальных канальцах и препятствующие оттоку мочи, что вызывает реакцию интерстиция (ампициллин, ципрофлоксацин, сульфонамиды, ацикловир, ганцикловир, индинавир, метотрескат, триамтерен). Вероятность развития кристаллической тубулопатии зависит от дозы и продолжительности лечения, соответственно концентрации препарата в моче и pH мочи, усиливаясь в условиях гиповолемии и фоновой почечной недостаточности.

Поражение интерстиция. Повреждение последнего, как правило, проявляется в виде острого или хронического интерстициального нефрита.

О с т р ы й интерстициальный нефрит — острая воспалительная реакция интерстициального типа с вовлечением интерстиция и канальцев иногда с системными проявлениями (лихорадка, крапивница, артралгии, эозинофилия) и которая служит причиной ОПН в 3–15% случаев.

Острый интерстициальный нефрит — это дозонезависимая реакция, при которой ЛС связывается с тубулярным антигеном либо само депонируется в интерстиций, запуская иммунную реакцию, опосредованную, вероятно, Т-клетками, поскольку они содержатся в интерстиции. Чаще других данный нефрит вызывают антибиотики, прежде всего β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), а также аминогликозиды, рифампицин, ципрофлоксацин, кларитромицин.

Острый интерстициальный нефрит в основном развивается на 7–14-й день применения ЛС, иногда раньше (на 4–7-й день) у предварительно сенсибилизированных пациентов. Поражение этого типа обратимо, но могут потребоваться недели и даже месяцы до полного восстановления функции, а в отдельных случаях необходимо провести гемодиализ.

Х р о н и ч е с к и й интерстициальный нефрит имеет двоякий механизм развития. Так, при использовании:

- кальциневрина — за счет вазоконстрикции прегломерулярных сосудов;
- анальгетиков-антипиретиков — в результате длительного применения в больших дозах происходит развитие некроза и фиброза медуллярного интерстиция (кумулятивный эффект).

Папиллярный некроз. Это своеобразное осложнение лекарственной терапии, обусловленное инфарктом одного или нескольких сосочков. Папиллярный некроз может возникнуть в состояниях, при которых нарушается кровоснабжение почечных сосочков, — лекарственный шок, поражение сосудов мозгового вещества почки (*asa recta*) при злоупотреблении анальгетиками, ингибиции вазодилатирующих простагландинов НПВП, реже в виде аллергической реакции при использовании сульфонамидов, при выполнении ретроградной урографии. Допускается, что метаболиты НПВП способны накапливаться в сосочках и при достижении порогового уровня вызывать переокисление липидов с повреждением ткани.

Повреждающее действие ацетаминофена (парацетамола) обусловлено гидроксилированным метаболитом при невозможности его инактивации глютатионом.

Нефрокальциноз. *Гипервитаминоз D.* При гипервитаминозе D происходит интенсивное всасывание кальция в кишечнике и угнетение его реабсорбции в канальцах, в результате чего возникает гиперкальциурия с отложением кальция в стен-

ках сосудов, в клетках и просвете дистальных канальцев, собирательных трубочках с развитием пиелонефрита и прогрессирующей почечной недостаточностью, иногда со смертельным исходом при отсутствии своевременной помощи.

Для борьбы с гипервитаминозом D помимо обязательной отмены препарата необходимо назначить: глюкокортикостероиды для уменьшения всасывания кальция в кишечнике и увеличения его выведения с фекалиями; кальцитонин для снижения гиперкальциемии; витамин А, который подавляет влияние избыточных количеств витамина D; витамин Е в качестве антиоксиданта.

А ц е т а з о л а м и д. Угнетая угольную карбоангидразу в проксимальных канальцах и делая мочу щелочной, препарат усиливает выведение кальция с мочой, что при длительном его применении создает условия для камнеобразования.

Ц е ф т р и а к с о н. Отмечается (Roche, 2007), что применение этого антибиотика у новорожденного вместе с препаратами кальция, введенными внутривенно, сопровождается отложением кальцинатов в почках и легких с высоким уровнем смертности.

Внепочечные причины нефротоксичности. ***Гемолитическая почка.*** Более 100 ЛС могут вызвать внутрисосудистый гемолиз. При этом происходит внутриканальцевая блокада за счет связывания тубулярного белка *Tamm-Horstall* со свободным гемоглобином и развитием острого тубулярного некроза с ОПН. Лекарственный гемолиз осуществляется в дозонезависимой манере и может быть связан с аллергическими реакциями 2-го и 3-го типа (цитотоксическая и иммунокомплексная) или иметь псевдоаллергический (витаминзависимый и энзимопенический) характер (*табл. 7.1*).

Таблица 7.1

Псевдоаллергические причины провокационного гемолиза

Эритроцитарные	Внеэритроцитарные
Дефицит Г-6-ФДГ Дефицит редуцированного глютатиона Дефицит глютатион-редуктазы	Дефицит печеночного глютатиона, с которым связывается токсический метаболит парацетамола Дефицит витамина B_2 — активатора глютатион-редуктазы Дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты со снижением (предшественник глютатиона)

Сходным с гемолитической почкой по клиническим проявлениям, но отличным по патогенезу считается лекарственный гемолитикоуремический синдром. Последний развивается у женщин, принимающих эстрогенсодержащие контрацептивы. Происхождение гемолитикоуремического синдрома обусловлено, вероятно, поражением эндотелия сосудов и индукцией агрегации тромбоцитов с формированием синдрома потребления.

Шоковая почка. Тяжелые нарушения фильтрационной способности клубочков и трофики канальцев наступают, в случае если АД падает ниже 70–60 мм рт. ст. Отсюда возникает компенсаторный спазм сосудов почек, который усиливает ишемические нарушения. В результате во время начальной фазы анурии при ОПН кровообращение в почке уменьшается на 85–90%. Причинными агентами лекарственного шока чаще других становятся β-лактамы.

Гиповолемическая почка. Нарушение перфузии почек может развиваться не только из-за резкого падения давления, но и в результате массивного кровотечения (передозировка антикоагулянтов), а также снижения *объема циркулирующей крови* из-за потери жидкости вследствие длительной диареи, упорной рвоты, интенсивного потоотделения при недостаточном возмещении водно-электролитных потерь. При этом уменьшение *объема циркулирующей крови* наполовину снижает кровообращение в почке на 15–20%.

Гипокалиемическая почка. При гипокалиемических состояниях (злоупотребление слабительными, продолжительное лечение диуретиками и глюкокортикостероидами) формируется тубулопатия с дистрофическими изменениями в эпителии проксимальных канальцев. В тяжелых случаях можно обнаружить некрозы с последующей кальцификацией.

Гепаторенальный синдром. Иногда этот синдром возникает при одновременном поражении печени и почки, например НПВП. Однако чаще всего его развитие носит последовательный характер, начинаясь с клинических проявлений со стороны печени, к которым на 7–8-й день присоединяется ОПН вследствие тубулопатии. В особо тяжелых случаях (печеночная кома) гепаторенальный синдром может развиться уже на 2–3-й день. «Виновными» препаратами бывают соли золота, фенобарбитал, изониазид. Надо отметить, что этот синдром чаще возникает у лиц с ранее пострадавшими почками.

***Рабдомиолиз* (*миолитическая почка*).** Рабдомиолиз — синдром, при котором повреждение скелетной мускулатуры проявляется лизисом миоцитов с высвобождением миоглобина и креатинкиназы. При этом миоглобин может оказывать прямой нефротоксический эффект, вызывать обструкцию канальцев или изменять скорость клубочковой фильтрации, формируя ОПН.

Среди 150 ЛС и токсинов, вызывающих рабдомиолиз, чаще других упоминаются статины, хотя сам по себе этот побочный эффект при монотерапии статинами достаточно редок — 0,44:10 000 человеко-лет лечения (дети и подростки с первичной гиперхолестеринемией, пожилые пациенты с атеросклерозом). Следующее место по частоте развития миолиза занимают ЛС с потенциальной способностью вызывать зависимость — кокаин, героин, метадон, метамфетамин. В целом ЛС и алкоголь ответственны примерно за 81% случаев развития рабдомиолиза и в половине из них впоследствии развивается ОПН.

Синдром лизиса опухоли. Этот синдром возникает в результате применения цитостатиков. При этом продукты распада опухоли (мочевая кислота и фосфат кальция) формируют интратубулярную обструкцию с развитием ОПН вследствие острого тубулярного некроза. Вероятность развития такого рода осложнений в значительной степени зависит от исходного состояния почек. Чтобы избежать ОПН, проводят обильную гидратацию, форсированный диурез и ощелачивание мочи.

Ретроперитонеальный фиброз (***болезнь Ормонда***). Такого рода осложнение (одно- или двухстороннее) с внешней блокадой сосудов почки и мочеточника и постепенным развитием почечной недостаточности тубулоинтерстициального типа может наблюдаться при регулярном приеме ЛС, используемых для лечения головных болей васкулярного типа (метисергид, эрготамин, дигидроэрготамин), а также антигипертензивных препаратов (гидралазин, метилдопа, пиндолол, атенолол). Гистологически в почках при этом наблюдаются склероз интерстиция, атрофия канальцев, гиалиноз значительного числа клубочков.

Признаки *лекарственного поражения почек:*

- выявление передозировки ЛС с известными нефротоксическими свойствами (иногда подтверждается обнаружением высоких концентраций препарата в крови и/или моче);
- отмена подозреваемого препарата или уменьшение дозы сопровождается улучшением функции почек. Однако надо иметь в виду, что функция почек может продолжать ухудшаться и после прекращения введения, например, аминогликозидов, т.к. они способны накапливаться в почках;
- возобновление почечной недостаточности при повторном назначении подозреваемого препарата (как правило, в первые 4 дня);
- обнаружение антител к лекарству или его метаболиту;
- лекарственная нефротоксичность чаще развивается у пациентов с факторами риска.

Признаки *поражения почек, не связанного с ЛС:*

- лечение препаратом начато после развития ОПН или прием ЛС прекращен более чем за 48 ч до начала ОПН;
- выявлены другие причины ОПН;
- наблюдается улучшение функции почек в период лечения ЛС в той же дозе.

Профилактика лекарственной нефротоксичности:

- по возможности использовать эффективные, но не обладающие нефротичностью ЛС;
- коррекция хотя бы некоторых факторов риска нефротичности;
- оценка базовых ренальных функций перед началом лечения;
- приведение дозы ЛС в соответствие с почечной функцией;
- избегать назначения комбинации нефротоксических ЛС;
- поддержание необходимой гидратации, чтобы избежать гипоперфузии почек и усиления нефротоксичности ЛС, изменяющих ренальный кровоток (блокаторы ангиотензиновых рецепторов типа 1, ингибиторы АПФ и НПВП) или создающих угрозу обструктивной тубулопатии (метотрексат);
- отслеживание в динамике функции почек при использовании потенциально нефротоксичных ЛС;
- при первых признаках нарушения функции почек нужно тщательно просмотреть список применяемых ЛС в поисках «виновного» препарата. Если список используемых ЛС достаточно велик, а пациент стабилен, то отменяют последнее из назначенных ЛС;
- информирование пациента (родителей) о возможных отрицательных нефрологических последствиях фармакотерапии и своевременном обращении к врачу при их проявлении.

7.2. Лекарственная болезнь печени (гепатотоксичность)

Лекарственная гепатотоксичность — разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной которых стало применение ЛС.

Лекарственное поражение печени занимает 3-е место после вирусных и алкогольных. Ежегодная частота гепатотоксичности колеблется от 1,27 до 40,6 случаев

на 100 тыс. пациентов. Причем их количество выросло в 30 раз за последние 10–15 лет, по-видимому, за счет введения в клиническую практику новых ЛС и роста агрессивности лечения. Также гепатотоксичность считается главной причиной постмаркетингового отзыва ЛС. Среди госпитальных пациентов частота встречаемости лекарственной гепатотоксичности составляет 0,7–1,4%, но среди пациентов, поступивших с желтухой, около 5% вызваны ЛС.

В настоящее время известно около 1200 ЛС практически всех фармакологических классов, способных вызвать лекарственную гепатотоксичность, при этом частота поражения печени для каждого из препаратов варьирует от 1:1000 до 1:100 000.

Частота госпитализаций по поводу тех или иных проявлений гепатотоксичности составляет 1,9–6,2% (по данным некоторых центров, до 20%), а распространенность фатальных исходов при лекарственных поражениях печени достигает 7,4–11,9%.

Вместе с тем истинное количество пациентов с лекарственной гепатотоксичностью остается неуточненным по разным причинам: 1) высокий процент безрецептурных продаж в Российской Федерации; 2) естественные колебания в приеме ЛС — большая частота применения жаропонижающих средств и антибиотиков в осенне-зимнее время; 3) отсутствие в отдельных случаях клинически явных признаков лекарственной гепатотоксичности; 4) отсутствие подобных сообщений в литературе; 5) возникающее поражение печени не совпадает с химическими и фармакологическими характеристиками препарата; 6) нераспознанность или неверное толкование причин поражения печени, в т.ч. по причине недооценки возможности лекарственной патологии вообще.

Факторы риска. Вероятность развития гепатотоксичности зависит от целого ряда взаимодействующих факторов, которые условно можно разделить на две группы, обусловленные:

1) особенностями пациента (генетическая предрасположенность — исходная ферментативная активность печени, отвечающая за метаболизм, детоксикацию и транспорт ЛС; нутритивный статус, возраст, пол, фоновые болезни печени, например реактивация гепатита В на фоне химиотерапии, полиморбидность и связанная с этим полифармация);
2) самим лекарством (химические свойства препарата, длительность применения, доза, комбинация двух и более гепатотоксичных ЛС).

1. Факторы риска гепатотоксичности, обусловленные особенностями пациента. Риск лекарственного гепатита при лечении противотуберкулезными препаратами в значительной степени определяется генным полиморфизмом изофермента CYP2E1.

Медленное ацетилирование, обусловленное дефицитом N-ацетилтрансферазы 2, способствует развитию гепатита при использовании сульфаниламидов.

Токсический депакиновый гепатит обусловлен нарушением биотрансформации депакина (окисление и конъюгация) с образованием токсического IV метаболита (эпоксида). Возникает в основном у детей до 2 лет через несколько недель или месяцев после начала лечения с частотой 1:10 000, а при комбинации с другими антиконвульсантами в 1,5 раза чаще.

Генетически обусловленный дефицит глютатионсинтетазы повышает риск гепатотоксического действия препаратов, включая парацетамол.

Усиление гепатотоксичности парацетамола имеет место при ожирении или дефиците белка в диете (например, у жестких вегетарианцев). При этом происходят

повышение активности изофермента CYP2E1 и увеличение образования токсического метаболита парацетамола (NAPQJ) с одновременным нарушением его инактивации. Нарушение инактивации NAPQJ может наблюдаться также у пациентов с гипотрофией II–III степени в связи с истощением у них запаса глутатиона.

Курение (социально допустимое явление) считается независимым фактором риска смерти от печеночной недостаточности на фоне применения парацетамола; а социально отвергаемые наркотические препараты, такие как кокаин и экстази, вызывают фульминантную печеночную недостаточность.

2. Факторы риска гепатотоксичности, обусловленные особенностями ЛС. Наибольшим гепатотоксическим потенциалом обладают ЛС, интенсивно (более 60%) метаболизирующиеся в печени, т.е. вещества с высоким печеночным клиренсом: НПВП, антиконвульсанты, пероральные контрацептивы, парацетамол, анаболические стероиды.

Дозозависимой гепатотоксичностью обладает витамин А.

Выделяют фармакокинетическое взаимодействие ЛС при вынужденной полифармации, обусловленной полиморбидностью пациента: например, усиление гепатотоксичности парацетамола у пациентов, принимающих барбитураты, а также у онкологических пациентов на фоне полихимиотерапии, истощающей запасы глутатиона.

Известен феномен перекрестной чувствительности ЛС в пределах одного фармакологического класса: если один какой-то препарат уже вызвал гепатотоксичность, то с 80% вероятностью можно утверждать, что другой препарат этого же класса усилит гепатотоксичность до острой печеночной недостаточности.

Механизм лекарственной гепатотоксичности. Лекарственные поражения печени по механизму развития могут быть токсическими, идиосинкратическими, аллергическими.

Токсическое повреждение печени — непосредственное поражение клеточных структур самим лекарством или его метаболитом (метаболический тип). Характеризуется, как правило, дозозависимым (а значит, предсказуемым) и обусловлено превышением возможностей печени в детоксикации ксенобиотиков.

Например, предполагается, что гепатотоксичность антимикотиков, в частности кетоконазола и итраконазола как наиболее токсичных, обусловлена нарушением синтеза стерилов мембран клеток печени и/или деградацией ферментов печени — каталазы и пероксидазы.

А в развитии гепатотоксического действия НПВП играют роль повреждение митохондрий и угнетение ЦОГ реактивными метаболитами.

При этом имеет значение как величина одной дозы (например, передозировка парацетамола), так и кумулятивная доза, как в случае с амиодароном, метотрексатом и преднизолоном.

Следующие два механизма — дозонезависимые и поэтому непредсказуемые.

Идиосинкратическая реакция (фармакогенетический механизм) обусловлена отсутствием или снижением активности печеночных ферментов, участвующих в реакциях 1-го и 2-го типа биотрансформации лекарств (окисление и конъюгация). Образовавшиеся токсические метаболиты (например, NAPQJ у парацетамола и IV метаболит вальпроевой кислоты), не будучи инактивированы, оказывают гепатотоксическое действие.

Аллергические реакции с вовлечением печени развиваются при повторном введении препарата после 1–5-недельного перерыва. При этом отмечаются также лихорадка, сыпь, эозинофилия. Такие реакции вызывают, в частности, сульфаниламиды, нитрофураны, ацетилсалициловая кислота, фенитоин, кордарон, НПВП, галотан.

При этом механизме поражения печени само лекарство или его метаболит, соединяясь с белками печени, выступают в роли гаптена, который, присоединяясь к клеткам Купфера, провоцирует иммунный ответ через главные комплексы гистосовместимости 1-го и 2-го типа. Гуморальный или клеточный ответ (врожденный или адаптивный) вызывает воспаление, опосредуемое провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α, интерферон-γ. В ряде случаев механизм повреждения можно рассматривать как комбинированный.

Типы лекарственной гепатотоксичности. При всем многообразии данных типов они наилучшим образом подразделяются на гепатоцеллюлярный (цитотоксический), холестатический, смешанный, васкулярный, неопластический, а также стеатогепатит.

Существует некоторая зависимость между определенными классами ЛС и особенностями поражения печени. Так, препараты железа и общей анестезии (галотан), НПВП, гидралазин, антиоксиданты и большинство антиконвульсантов вызывают цитотоксичность, иногда фатальную.

Нейролептики, большинство антитиреоидных средств (за исключением пропилтиоурацила) и некоторые антидиабетические ЛС вызывают преимущественно холестатические нарушения.

Повреждение печени холестатического типа может быть обусловлено селективным вмешательством в экскрецию веществ в желчные канальцы или прямым повреждением желчных ходов ксенобиотиками или их метаболитами. Также некоторые ЛС повреждают АТФ-зависимые белки, транспортирующие желчные кислоты, разрушающие актиновые нити и вызывающие холестаз.

Смешанное гепатохолестатическое повреждение возникает в результате иммуноопосредованной реакции с поражением паренхимы и портальным воспалением или недостаточностью каналикулярных помп, что позволяет токсичным желчным кислотам накапливаться, вызывая вторичное повреждение гепатоцитов. По имеющимся данным, у значительной части пациентов с идиосинкратическим механизмом поражения печени была отмечена связь между II классом человеческого лейкоцитарного антигена и холестатическим (смешанным типом лекарственной гепатотоксичности), что предполагает его генетические основы.

Лекарственные сосудистые повреждения печени. Оральные контрацептивы, азатиоприн вызывают гепатотоксичность за счет блокирования исходящего кровотока — тромбоза печеночных вен или окклюзии печеночных венул с развитием застойной гепатопатии, а также за счет дилатации печеночных синусов с образованием наполненных кровью полостей (пелиозный гепатит).

Некоторые ЛС (половые и анаболические гормоны) могут повреждать ДНК, вызывая развитие доброкачественных (аденома, нодулярная гиперплазия) или злокачественных (гепатокарцинома) новообразований печени.

Возникновение стеатогепатита (скопление жирных кислот в гепатоцитах) связывается с применением амиодарона (дозозависимый эффект) и длительным использованием преднизолона при аутоиммунном гепатите (времязависимый эффект).

Диагностика. Определенный, несомненный диагноз лекарственной гепатотоксичности редко когда ставится по разным причинам, и прежде всего из-за недооценки лекарственной патологии вообще, а также потому, что одни и те же типы поражения печени могут вызываться различными причинами.

Смутить врача и увести в сторону от правильного диагноза также могут и внепеченочные проявления (сыпь, лихорадка, артралгии), наблюдаемые при иммуноопосредованной лекарственной гепатотоксичности (гиперсенситивный синдром). В результате около 60% пациентов с лекарственной гепатотоксичностью того или иного типа продолжают получать ЛС после проявления симптомов поражения печени.

Предположительный диагноз лекарственной гепатотоксичности строится на исключении других возможных причин (например, тирозинемии при злокачественных опухолях печени у детей), лекарственном анамнезе, временном соотношении начала фармакотерапии и появления той или иной печеночной симптоматики, аналогии с другими подобными случаями, лабораторных и морфологических данных, факторах риска.

Однако наиболее убедительным аргументом в пользу лекарственной гепатотоксичности считается обратное развитие симптоматики после отмены «виновного» препарата и ее возобновление после повторного назначения этого же ЛС (по крайней мере превышение двух норм трансаминаз).

Динамика гепатотоксичности, весьма вероятно, связана с ЛС, если уровень печеночных ферментов снижается по крайней мере на 50% от исходных значений в течение 8 дней или, предположительно, если уровень печеночных ферментов падает на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного типа и в течение 180 дней для холестатического типа лекарственной гепатотоксичности. Как видно из этих данных, холестатические изменения склонны к более длительному (чем гепатоцеллюлярный тип) обратному развитию, по-видимому, в силу того, что холангиоциты восстанавливаются и регенерируют более медленно, чем гепатоциты. По этой причине пациенты с холестатическим или смешанным типом поражения более склонны к хронизации, чем пациенты с гепатоцеллюлярным типом лекарственной гепатотоксичности.

Анамнез должен включать сведения о приеме ЛС, как прописанных, так и особенно купленных без рецепта (в Российской Федерации их значительная часть), фитопрепаратах, биологически активных добавках, запрещенных препаратах, фоновых заболеваниях печени.

Латентный период (временной промежуток от начала применения ЛС до наступления клинико-лабораторных проявлений гепатотоксичности) может быть самым разным: от нескольких часов до года.

Например, гепатотоксичность таких антибиотиков, как амоксициллин/клавулановая кислота, эритромицин, может наступить в пределах 7 дней уже при первом применении. При этом допускается, что холестатический эффект, наряду с эритромицином, присущ и новым макролидам, т.е. является, возможно, их классовым эффектом с частотой 1–2 на 50 тыс. Существенно больший латентный период оказывается у трициклических антидепрессантов, антиконвульсантов, хлорпромазина, метоклопрамида, сульфосалазина (более 30 дней) и диклофенака (около 3 мес.).

В отдельных случаях (эритромицин, амоксициллин/клавулановая кислота) возникает отсроченная реакция: развитие гепатотоксичности уже после отмены препа-

рата (20 и более дней спустя). Этот феномен может быть связан с медленным развитием иммунологической реакции или длительной задержкой препарата в организме (медленные метаболизаторы). При этом подчеркивается, что сам по себе амоксициллин не повреждает печень и именно добавление клавулановой кислоты (в дозе 750 мг/сут) делает это соединение гепатотоксичным.

Клинические и лабораторные признаки. Симптоматика лекарственной гепатотоксичности имеет общий для всех типов характер и проявляется тошнотой (рвотой), болью в правом верхнем квадранте живота, гриппоподобными жалобами, увеличением печени, иногда желтухой и зудом. Среди ранних симптомов, предиктора (биомаркера) гепатотоксичности, выделяют увеличение селезенки.

Однако ведущим клиническим проявлением лекарственной гепатотоксичности отмечают острый гепатит (гепатоцеллюлярный тип) с 10% летальностью, при этом наблюдается повышение уровня АлТ более чем в 2 раза (иногда более чем в 10 раз) или отношение (R) АлТ/ЩФ ≥ 5.

Главными симптомами лекарственной гепатотоксичности типа острого холестаза, иногда называемого холестатическим гепатитом и не представляющим обычно угрозу жизни, отмечаются желтуха и зуд с резким повышением щелочной фосфатазы, холестерина и преимущественно прямого билирубина, при этом R > 2.

В отдельных случаях в процессе наблюдения за пациентами с лекарственной гепатотоксичностью гепатоцеллюлярный тип конвертировался в холестатический тип.

Смешанный, гепатохолестатический, тип напоминает картину атипичного гепатита с невысоким уровнем трансаминаз и щелочной фосфатазы, а 2 < R <5.

Повреждение печени типа стеатоза сочетается со стеатореей и в отдельных случаях с панкреатитом.

Сосудистые реакции (вено-окклюзивная болезнь) проявляются сильной болью в правом подреберье, асцитом, симптомами портальной гипертензии, умеренной гиперферментемией.

Возникновение опухолей печени (прежде всего злокачественных) связано с лекарственным поражением ДНК и проявляется умеренными болями в правом подреберье, увеличением печени, снижением аппетита, положительными опухолевыми маркерами.

Характерными ультразвуковыми маркерами при хронических заболеваниях печени независимо от этиологии считаются увеличение левой доли печени, увеличение площади селезенки и дилатация селезеночной вены.

Кроме того, у детей с хроническими болезнями печени вирусного и неинфекционного генеза характерны усиление синтеза коллагена и замедление процессов его деградации по данным сывороточных показателей (уровень коллагена IV, С-концевые телопептиды).

Возможные морфологические признаки лекарственной гепатотоксичности (*основные типы*). Гепатоцеллюлярный тип — цирроз и хронический гепатит: воспалительные инфильтраты в портальных трактах с участками некроза, пролиферация желчных ходов, выраженный портальный фиброз, окаймляющий небольшие зоны регенерации с нарушением дольковой структуры.

Холестатический и смешанный (гепатоцеллюлярно-холестатический) типы: участки некроза, фиброз, повреждение канальцев — пролиферация, дуктопения, синдром исчезающих канальцев.

Ведение пациентов. Лечение проводится по стандартной схеме и заключается в отмене подозреваемого препарата с желательной предварительной оценкой уровня его концентрации в сыворотке крови. В легких случаях дозу ЛС просто уменьшают. При выраженной гепатотоксичности отменяют также все препараты, выводимые печенью с их возможной заменой на ЛС, выводимые почками.

Некоторые авторы предлагают попытаться сохранить проводимое лечение, если цифры АлТ не превышают 5 норм и отсутствуют такие симптомы, как тошнота, рвота, боли в правом подреберье, увеличение печени, внепеченочные проявления. У половины таких пациентов (с идиосинкратическим гепатоцеллюлярным типом лекарственной гепатотоксичности) уровень АлТ спонтанно нормализуется (феномен «адаптации»). Прогноз в случае гепатоцеллюлярного типа поражения при уровне АлТ и общего билирубина более 3N — неблагоприятный (смертность превышает 10%).

Рекомендуется охранительный режим с соблюдением диеты и ограничением физической нагрузки, назначаются гепатопротекторы, антиоксиданты и витамины, проводится наблюдение за динамикой печеночных функциональных тестов.

Антидотов известно всего три: фолиевая кислота защищает печень от метотрексата, L-карнитин — от вальпроевой кислоты, а АЦЦ — от парацетамола.

Есть сообщения об успешном применении АЦЦ при острой печеночной недостаточности, вызванной сульфасалазином.

Теоретически АЦЦ может оказаться полезным и при других случаях лекарственной гепатотоксичности (проведении химиотерапии), т.к. служит донатором глютатиона (истощаемого при проведении химиотерапии), действует как антиоксидант (образование активных форм кислорода — один из механизмов гепатотоксичности), уменьшает воспаление через редукцию хемотаксиса лейкоцитов, а также увеличивает синтез NO.

Глюкокортикостероиды могут быть полезны при аллергической природе гепатотоксичности за счет редукции воспалительной реакции (без влияния на выживаемость таких пациентов). Считается также, что применение глюкокортикостероидов оправданно при микровезикулярном стеатозе, вызванном метотрексатом, варфарином или внутривенным введением жировых эмульсий, а также при хроническом гепатите с медленным улучшением. Кроме того, примерно $^{1}/_{3}$ пациентов с острой печеночной недостаточностью имеют сопутствующую надпочечниковую недостаточность, что, естественно, требует назначения глюкокортикостероидов.

При тяжелом холестазе может оказать эффект урсодезоксихолевая кислота в комбинации с лактулозой, а при сильном зуде — холестирамин, дозу которого следует титровать до облегчения зуда или появления диареи. К сожалению, помимо желчных кислот (источник зуда), холестирамин может связывать другие ЛС. Поэтому прием этих ЛС должен быть скорригирован: за 1 ч до или через 6 ч после приема холестирамина.

В случае неэффективности или плохой переносимости холестирамина можно использовать рифампицин 600 мг/сут. Облегчение зуда происходит через 1–3 нед. и обусловлено, вероятно, индукцией ферментов и увеличением клиренса желчных кислот. Применяемые с противозудной целью антигистаминные препараты и фенобарбитал хотя и облегчают зуд, но одновременно вызывают седацию.

Однократное внутривенное введение 8 мг ондасетрона облегчает зуд в пределах 24 ч, возможно, за счет блокирования серотониновых рецепторов ($5HT_3$) на окончаниях сенсорных нервов.

Практически все зарубежные авторы возникновение острой печеночной недостаточности вследствие приема ЛС считают прямым показанием к неотложной трансплантации печени как единственному средству сохранить больному жизнь, поскольку при развитии фульминантного гепатита и гепаторенального синдрома смертность может достигать 80%.

Профилактика лекарственной гепатотоксичности

1. Пациенты из группы высокого риска не должны принимать гепатотоксичные препараты или им назначаются ЛС с меньшим гепатотоксическим потенциалом, например для НПВП — это целекоксиб и напроксен.
2. Пациенты должны быть предупреждены о том, чтобы не принимать самостоятельно никаких лекарств, кроме прописанных, строго следовать режиму дозирования и сообщать врачу о любых проявлениях дискомфорта.
3. Избегать избыточного назначения так называемых безопасных фитопрепаратов и биологически активных добавок.
4. Контроль сопутствующих заболеваний — ожирение, сахарный диабет, низкий нутритивный статус.
5. Рутинное мониторирование трансаминаз и щелочной фосфатазы. Это тем более важно, что, как отмечено по многим данным, у 5–27% пациентов лекарственная гепатотоксичность, обусловленная НПВП, протекает бессимптомно и отклонения от нормы уровней трансаминаз и щелочной фосфататзы могут быть выявлены лишь лабораторно.
6. Пациентам из группы риска, вынужденно принимающих гепатотоксичные препараты, следует назначать гепатопротекторы в качестве сопроводительного лечения.

Таким образом, гепатотоксичность, вызываемая ЛС, — серьезная проблема и для фармацевтической индустрии, выпускающей ЛС, и для врачей, назначающих ЛС пациентам. Введение в практику новых технологий, например, таких как фармакогеномика (выявление генетического полиморфизма ферментов, отвечающих за метаболизм ЛС) и метабономика (обнаружение аномальных метаболитов в крови и моче) и существенно повысит возможности идентификации факторов риска и раскрытия патогенеза идиосинкратических реакций гепатотоксичности.

7.3. Лекарственные поражения сердца и сосудов (кардиотоксичность)

В основе лекарственной кардиотоксичности лежат несколько основных механизмов: прямое повреждение структур сердца, электролитные нарушения и аллергические реакции. Повреждению может подвергнуться любая структура сердца, что приведет к фатальным последствиям. Кроме того, выделяют идиосинкратическую кардиотоксичность.

Факторы риска. Некоторым группам ЛС свойственно более частое проявление лекарственной кардиотоксичности (антрациклины и НПВП).

Риск лекарственной кардиотоксичности повышен у детей раннего (до 3 лет) возраста (вследствие незрелости систем, отвечающих за всасывание, метаболизм и элиминацию ЛС), а также у пожилых пациентов вследствие угасания ферментной активности.

Повышению риска лекарственной кардиотоксичности способствуют грубые нарушения функции элиминирующих органов (печени и почек), а также некоторые лекарственные взаимодействия, которые могут приводить к более высоким концентрациям кардиотоксичных препаратов в плазме крови.

Поражение перикарда, эндокарда и миокарда. *Перикард.* Лекарственный перикардит встречается очень редко, чаще имеет аллергическую природу и обычно протекает благоприятно, хотя описаны и летальные исходы.

Различают два вида перикардита: как изолированное поражение «сердечной сорочки» и перикардит в составе волчаночного синдрома. В последнем случае наиболее выражено прослеживается связь с применением гидралазина, изониазида и прокаинамида.

Изолированное поражение перикарда может протекать по типу констриктивного перикардита и ассоциируется с применением бромокриптина или препаратов, использующихся для лечения болезни Паркинсона (перголид, каберголин), а также по типу острого выпотного перикардита (клозапин, 5-АСК, бромокриптин) или гемоперикарда при проведении терапии фибринолитиками, антагонистами витамина К или противоопухолевым препаратом бусульфаном и возникающей в последнем случае тромбоцитопении.

Установить лекарственную природу перикардита помогает указание на отягощенный аллергический анамнез, обратное развитие симптоматики после отмены «подозреваемого» препарата и проведения десенсибилизирующей терапии, а также возникновение рецидивов после повторного назначения отмененного препарата. В случае значительного выпота и получения пунктата в нем выявляется эозинофилия.

Эндокард. Лекарственное поражение клапанов сердца, как и перикарда, чрезвычайно редкое явление. Впервые оно было описано в 1997 г. применительно к фенфлюрамину и дексфенфлюрамину — средствам, подавляющим аппетит, которые использовались в те годы. В последнее время поражение обоих клапанов с фиброзом и развитием сердечной недостаточности ассоциируется с использованием перголида и каберголина (агонистов допаминовых рецепторов), применяемых для лечения болезни Паркинсона, а также антимигренозных средств — метисергина и эрготамина.

Миокард. При аллергической природе заболевания (пенициллины, стрептомицин, сульфонамиды) особенность клинической картины проявляется в большом разнообразии вариантов — от бессимптомно протекающих форм при очаговых поражениях до фульминантных диффузных миокардитов с тяжелыми нарушениями ритма, причем заболевание может развиться уже после первого применения указанных ЛС. При применении диклофенака натрия или индометацина кардиотоксический эффект (снижение систолической и диастолической функциии) развивается по мере увеличения дозы и длительности применения (дозо- и времязависимый эффект) с формированием ХСН.

Также дозозависимый характер имеет развитие миокардита при лечении алкилирующими препаратами, в частности циклофосфаном.

Несколько антипсихотических препаратов были описаны как причина развития миокардита или кардиомиопатии (амисулприд, кветиапин и рисперидон). Наиболее отчетливая ассоциация была прослежена при применении антипсихотического ЛС клозапина: на 8 тыс. пациентов зарегистрированы 15 случаев миокардита и 8 случаев кардиомиопатии.

Механизм формирования миокардита неизвестен, однако у $^1/_3$ пациентов были выявлены эозинофилия в анализах периферической крови, в 50% аутопсийного материала — эозинофильные инфильтраты в миокарде, что допускает некоторую роль реакции гиперчувствительности 1-го типа. Другим обсуждаемым механизмом развития лекарственного нарушения сократительной функции миокарда, и особенно электрической нестабильности, является способность ЛС нарушать обмен кальция.

От дозы и продолжительности применения глюкокортикостероидов зависит формирование кардиомиопатии, обратимой на ранних этапах, а при высоких дозах антидепрессантов и структурно сходного с ними карбамазепина возможно развитие острого миокардита.

НПВП (в т.ч. селективные ЦОГ-2-ингибиторы) и минералокортикоиды за счет различных механизмов, но с одинаковым результирующим эффектом — задержка натрия и воды с увеличением преднагрузки и повышения АД — способны декомпенсировать сердечную недостаточность.

Риск тромботических осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда) особенно высок у лиц старше 65 лет с фоновой сердечной патологией при длительном (более 180 дней) приеме НПВП, включая селективные (возраст- и времязависимый эффект).

Лекарственное средство может стать причиной ишемии миокарда за счет одного из следующих механизмов:

1) в связи с увеличением ЧСС (вызывают кокаин, агонисты β_1-адренорецепторов, внезапная отмена β-адреноблокаторов) или повышением АД (кокаин, эфедрин, адреналин);
2) посредством рецепторных механизмов вазодилаторов (нифедипина, миноксидила, гидралазина).

Для антрациклиновых антибиотиков (доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин), как и для НПВП и глюкокортикостероидов, характерны различные проявления лекарственной кардиотоксичности.

Антрациклиновая кардиотоксичность может возникать в острой (во время или непосредственно после введения препарата), подострой (через 1–3 мес. после окончания лечения) или хронической форме (годы спустя после окончания лечения).

Основные проявления острой и подострой форм лекарственной кардиотоксичности совпадают (нарушение ритма, поражение миокарда со снижением сократительной способности левого желудочка и перикардит), что позволяет некоторым авторам подострую кардиотоксичность не выделять.

Среди наиболее характерного проявления хронической лекарственной кардиотоксичности выделяют формирование дилатационной кардиомиопатии.

Главный механизм антрациклиновой лекарственной кардиотоксичности — мутагенный. Вследствие высокого сродства доксорубицина к железу образуется *комплекс доксорубицин—железо,* который связывается с ДНК, что приводит ее к перекисному повреждению. Также допускаются участие реактивных форм O_2 и прямой токсический эффект некоторых метаболитов антрациклинов.

В эксперименте было показано, что дефицит или сверхэкспрессия карбонил редуктазы — главного фермента, метаболизирующего доксорубицин, влияет на кардиотоксичность, что позволяет предполагать наличие генетических основ антрациклиновой лекарственной кардиотоксичности. Морфологически кардиотоксичность антракциклинов проявляется вакуольной дегенерацией клеток с потерей миофибрилл.

Среди факторов риска первостепенное значение имеют сопутствующая лучевая терапия на область средостения (40 Гр и более) и кумулятивная доза антрациклинов (500 мг/м^2 и выше). Сокращение лучевой и лекарственной нагрузки (в отдельных случаях соответственно до 20 Гр и 120 мг/м^2) может уменьшить, но не предотвратить развитие лекарственной кардиотоксичности, которая чаще развивалась у детей младше 4 лет и у девочек старше 12 лет на момент начала терапии.

Среди других факторов антрациклиновой лекарственной кардиотоксичности имеют значение принадлежность к негроидной расе, трисомия 21, предшествующее лечение антрациклинами, сопутствующее использование других химиопрепаратов (циклофосфан, трастузумаб), фоновые заболевания сердца, печени, гипертермия, гипертония, одновременное применение НПВП, пожилой возраст.

Наблюдение пациентов, получающих лечение антрациклиновыми ЛС, помимо традиционной *эхокардиографии (*ЭХо-КГ), может быть дополнено определением кардиального биомаркера тропонима Т и биохимических маркеров — В-натрийуретического пептида (BNP) и предсердного натрийуретического пептида (ANP) — гормонов, секретируемых миоцитами сердца.

Использование так называемых кардиопротекторов при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии не дало ожидаемых результатов.

Аритмии. Типичный ожидаемый эффект антиаритмических препаратов проявляется в виде аритмий вследствие удлинения интервала *QT,* определяемого на ЭКГ. В последнее десятилетие накоплены доказательства того, что несколько классов ЛС, назначаемых по некардиологическим показаниям, могут также удлинять интервал *QT и* вызывать аритмии, в т.ч. типа «пируэт», теми же механизмами — блокадой Na^+- и K^+-каналов.

К предрасполагающим факторам к аритмогенному действию ЛС относятся исходная дисфункция левого желудочка, предсердная аритмия, хотя бы незначительное удлинение интервала *QT,* хроническая гипоксия, электролитные нарушения (снижение уровня Na^+, K^+, Mg^{++}, повышение Ca^{++}), пожилой (или ранний) возраст, сопутствующее применение других кардиотоксических препаратов.

Трициклические антидепрессанты (блокаторы Na^+-каналов) и близкий к ним по структуре антиконвульсант карбамазепин оказывают дозозависимый аритмогенный эффект, а у β_2-агонистов (сальбутамол, фенотерол) аритмогенность усиливается при гипокалиемии.

Антибиотики-макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) способны вызвать удлинение интервала *QT,* суправентрикулярную и полиморфную желудочковую тахикардию. Механизм удлинения времени реполяризации желудочков сердца связан с блокадой K^+-каналов. Влияние макролидов на интервал *QT* в значительной степени зависит от дозы, пути введения (внутривенный), скорости инфузии, тяжести повреждения печени, сопутствующего приема дигоксина, антигистаминных ЛС или теофиллина, возраста (дети, особенно новорожденные и недоношенные), пола (чаще девочки).

Цизаприд — эффективный прокинетик, но был запрещен к применению у детей из-за своей аритмогенности. Также другие прокинетики (метаклопрамид, домперидон) в редких случаях могут вызывать аритмию — пируэтную желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, брадикардию.

Список ЛС, вызывающих блокаду синусового или AV-узла, с доказанной частотой достаточно обширен. В основном в него входят «кардиологические» препараты

разных групп — амиодарон, дигоксин, нитроглицерин, дипиридамол, атенолол, дилтиазем.

Основными факторами риска синусовой брадикардии/AV-блокады считаются фоновая дисфункция синусового или AV-узла и повышение концентрации подозреваемого препарата вследствие нарушения его элиминации или неблагоприятного взаимодействия с другими ЛС.

Медикаментозные отеки (периферические отеки как побочное действие ЛС). Блокаторы Ca^{+}-каналов (БКК) и тиоридазин (блокатор М-холинорецепторов) за счет расширения периферических сосудов вследствие прямого (БКК) или опосредованного действия (тиоридазин блокирует периферические М-холинорецепторы, что усиливает влияние симпатической нервной системы) вызывают так называемые гемодинамические отеки при возможном одновременном повышении проницаемости сосудов нижних конечностей с утечкой жидкости в ткани. При массивной или постоянной утечке, что обычно бывает при полных нижних конечностях, развиваются периферические отеки.

Развитию отеков могут способствовать глюкокортикостероиды и НПВП: первые за счет своей минералокортикоидной активности, вторые — вследствие угнетения синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках.

Антидиабетические средства, принадлежащие к группе глитазонов (розиглитазон, проглитазон, троглитазон), увеличивают объем плазмы на 6–7% и задерживают жидкость, вызывая периферические отеки у 3–8% пациентов.

Парадоксальный характер носят отеки при приеме фуросемида, когда ЛС используется для снижения лактации или массы тела у женщин или сохранения весовой категории у спортсменов, причем отеки возникают не во время применения фуросемида, а при его отмене. Это поясняется тем, что в результате регулярной неестественной потери натрия и воды возникает активация натрийзадерживающих механизмов, что нередко сопровождается отеками, иногда довольно выраженными. Для подавления реакции почки на отмену фуросемида длительно (до полугода) используется спиронолактон в дозе не менее 100 мг.

Более мягкая форма отеков может возникать и при длительном приеме менее сильных салуретиков, в частности гипотиазида.

Гипертония (системная и легочная). *Системная гипертония* — осложнение фармакотерапии, при котором ЛС, способное ее вызвать, часто невозможно отменить в силу его незаменимости.

Так, человеческий рекомбинантный эритропоэтин, используемый при ХПН, примерно у 30% пациентов вызывает развитие гипертонии *de novo* или ухудшает течение имеющейся ранее. Предполагаемым механизмом гипертонии, индуцируемой эритропоэтином, считают вазоконстрикцию вследствие прямого действия на гладкомышечный слой сосудов, увеличение продукции эндотелина 1 и повышение вязкости крови. В этих случаях возможна коррекция этого осложнения: надо снизить дозы эритропоэтина.

Иммунодепрессант циклоспорин, применяемый в трансплантологии, вызывает гипертонию у подавляющего большинства пациентов (более 85%) после пересадки сердца, печени или почек, как полагают, за счет системной вазоконстрикции в результате гиперпродукции эндотелина 1. Для коррекции этого осложнения назначаются антигипертензивные ЛС. Препаратами выбора могут стать дигидропиридино-

вые БКК (нифедипин, нимодипин, амлодипин) или β-адреноблокаторы (атенолол, метопролол). Ингибиторы АПФ не относятся к препаратам выбора, поскольку ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) не вовлекается в механизм развития циклоспорининдуцированной гипертонии. Также БКК (верапамил, дилтиазем) не следует применять в таком случае из-за неблагоприятного влияния на метаболизм циклоспорина.

Гипертония относится к числу наиболее частых кардиоваскулярных побочных эффектов НПВП и имеет время- и возрастзависимый характер. Длительное применение НПВП пациентами старше 60 лет считается независимым предиктором возникновения гипертонии, причем это относится в одинаковой степени к селективным и неселективным НПВП. Кроме того, показано, что прием НПВП пациентами с артериальной гипертензией ухудшает контроль АД за счет ослабления терапевтического действия ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов и диуретиков.

Хорошо известен гипертензивный побочный эффект глюкокортикостероидов, который развивается примерно у 20% пациентов с ятрогенным синдромом Кушинга и объясняется прежде всего задержкой натрия. Необходимо отметить, что АД повышается не только на фоне системных глюкокортикостероидов: в литературе описаны случаи подъема АД при использовании ингаляционных и местных (кремов) форм и назальных спреев.

Частота встречаемости гипертонии у женщин, принимающих оральные комбинированные контрацептивы, колеблется в пределах 4–18% и в большей степени обусловлена прогестероновым, чем эстрогеновым, компонентом. При этом женщины, у которых имеется наследственная предрасположенность к гипертонии или гипертония наблюдалась во время беременности, более склонны к повышению АД в период использования контрацептивов.

Гипертонию малого круга способны вызывать антимигренозные средства (эрготамин, метисергид) предположительно вследствие прямого повреждения легочных сосудов.

Легочная гипертония может быть связана с поражением (в т.ч. ЛС) левых отделов сердца (клапанов и желудочка), что приводит к нарушению оттока из легочных вен.

Диагностика и лечение. Диагностированию лекарственной кардиотоксичности способствует в первую очередь осознание врачами возможности лекарственной природы наблюдаемых изменений сердца и сосудов, принимая во внимание известную кардиотоксичность применяемого препарата. В пользу лекарственной природы болезни говорит обратное развитие/возобновление симптоматики после отмены/повторного назначения «подозреваемого» ЛС. Тщательное наблюдение с помощью инструментальных (ЭКГ, фонокардиограммы (ФКГ), эхокардиографии (ЭХо-КГ), АД-мониторирования) и лабораторных (определение тропонина Т и В-натрийуретического пептида — BNP) методов необходимо у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичные ЛС.

При выявлении лекарственной кардиотоксичности и невозможности отмены/замены «виновного» препарата единственным выходом становится патогенетическая терапия осложнений с учетом механизмов их развития.

7.4. Лекарственные поражения легких (пневмотоксичность)

На долю лекарственной пневмотоксичности приходится, например, в США до 10% всех ятрогенных осложнений, хотя истинная частота, скорее всего, выше по следующим причинам:

- лекарственная пневмотоксичность напоминает «традиционные» болезни легких;
- отсутствуют специфические маркеры данной токсичности.

Число ЛС, обладающих пневмотоксичностью, к 2008 г. достигало 350 самых разных групп, тогда как в 1972 г. их было всего 19. Легко предположить, что количество пневмотоксичных ЛС будет и дальше увеличиваться.

Лекарственная патология легких — это разнородная группа клинико-морфологических вариантов поражения их паренхимы, интерстициального пространства, сосудов, плевры, дыхательной мускулатуры и бронхов, причиной которых стало лекарство (*табл. 7.2*).

Как видно из *табл. 7.2*, в ряде случаев нет строгой привязки ЛС к определенному типу лекарственной пневмотоксичности: одно и то же ЛС способствует возникновению различных форм пневмотоксичности, как в случае с НПВП — отек легкого, бронхоспазм и бронхиальная астма, гиперсенситивный пульмонит. И наоборот, один и тот же вариант лекарственной пневмотоксичности вызывают многие препараты: применение внутривенно тербуталина, опиатов, аспирина может сопровождаться острым некардиогенным отеком легкого.

Факторы риска. Главным и общим условием развития лекарственной пневмотоксичности считается способность к накоплению потенциально пневмотоксичных ЛС в легочной ткани. В свою очередь, эта фармакокинетическая особенность лекарств опосредуется несколькими обстоятельствами: может быть связана с дозой — кумулятивной (более 400 мг для блеомицина) или поддерживающей (более 400 мг для амиодарона); мужским полом при лечении солями золота; длительностью лечения — амиодарон, метотрексат; возрастом (старше 70 лет — для блеомицина и нитрофурантоина или младше 7 лет — для кармустина).

Фоновые заболевания легких усиливают вероятность пневмотоксичности. Однако риск пневмофиброза, вызванного, например, блеомицином или нитрофурантоином, может возрасти при нефропатиях, т.к. при этом увеличивается время элиминации препарата или (для нитрофурантоина) при комбинации с подкисляющим мочу препаратами: активная реабсорбция в этих условиях — угроза кумуляции препарата (по этой же причине метотрексат противопоказан при болезнях печени).

Генетические факторы пневмотоксичности. Считается, что межиндивидуальные колебания в экспрессии легочных энзимов P_{450} (2C19 и 2D6) со снижением их активности и обусловливают пневмотоксичность препаратов, метаболизирующихся этими ферментами, — кодеин, омепразол, трициклические антидепрессанты, диазепам, β-адреноблокаторы, антибиотики. При этом известно, что мутантный аллель 2C19-2C19'2 (неактивный фермент) чаще всего встречается у азиатов (29–32%) и эфиопов (14–15%), а также у лиц индоевропейской и негроидной рас. Обсуждается вопрос о роли генетического полиформизма инозина трифосфата пирофосфатазы

Таблица 7.2

Лекарственная пневмотоксичность

Вариант поражения	Лекарство
1. Бронхоспазм и бронхиальная астма	β-адреноблокаторы, НПВП, ацетаминофен и др. (всего 64 ЛС, но с доказанной частотой 9)
2. Облитерирующий бронхиолит	Купренил, сульфасалазин, месалазин, инфликсимаб
3. Аллергический и фиброзирующий альвеолит	Блеомицин, метотрексат, азатиоприн, сиролимус, мелфалан, антитимоцитарный гормон, препараты нитромочевины
4. Пульмонит:	
◆ самостоятельный (гиперсенситивный, десквамативный, интерстициальный, эозинофильный)	Статины, препараты золота, циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, интерферон-α, инфликсимаб, нитрофураны, антидепрессанты, НПВП, каптоприл, сульфасалазин, мидекамицин, амиодарон, миноциклин
◆ в составе волчаночного синдрома (у медленных метаболизаторов)	Гидралазин, изониазид, дифенин, сульфонамиды
5. Фосфолипидоз (амиодароновое легкое)	Амиодарон
6. Нарушение иннервации легких:	
◆ центральная блокада	Наркотические анальгетики, седативные средства, транквилизаторы
◆ периферическая блокада нейромышечных синапсов	Аминогликозиды, некоторые полимиксины, курареподобные вещества
7. Повреждение сосудов легких:	
◆ веноокклюзивная болезнь (ТЭЛА*)	Противозачаточные средства, цитостатики
◆ легочный васкулит	Нитрофураны, сульфонамиды, гидралазин
◆ легочная гипертензия	Анорексигенные и антимигренозные средства
◆ капиллярит-легочное кровотечение	Купренил, кокаин, антикоагулянты, нитрофурантоин
◆ некардиогенный отек легких	Морфий, интерлейкин-2, аспирин, в/в тербуталин
8. Поражение плевры:	
◆ фиброз плевры	Пропранолол, алколоиды спорыньи, наркотики, диуретики, β_2-агонисты, цитозинарабинозид
◆ выпот в плевральную полость	Амиодарон, блеомицин, бромокриптин, бусульфан, ИЛ-2, метотрексат
◆ гемоторакс (медиастинальная гематома)	Антикоагулянты
◆ пневмоторакс	Полихимиотерапия
9. Стероидная респираторная миопатия	Глюкокортикостероиды

* Тромбоэмболия легочной артерии.

(ITPA) и тиопурина метилтрансферазы (TPMT) в происхождении пневмотоксичности при лечении азатиоприном.

Курение, в т.ч. пассивное, увеличивает восприимчивость дыхательных путей к воздействию пневмотоксических агентов, в частности через изменение структуры α_1-антитрипсина дериватами табачного дыма, в результате чего α_1-антитрипсин теряет способность ингибировать нейтрофильную эластазу.

Риск пневмотоксичности рентгенотерапии обусловлен синергидным образованием реактивных форм кислорода, а риск высоких концентраций кислорода аналогичен облучению и объясняется генерированием его реактивных метаболитов, которые преодолевают антиоксидантную защиту легких.

Комбинация различных методов лечения — полихимиотерапия вместе с облучением грудной клетки — резко увеличивает риск пневмотоксичности.

Механизмы. Большинство реакций носит дозонезависимый характер, развиваясь по механизму гиперчувствительности с активацией воспалительных и иммунных клеток — экссудативный плеврит, гиперчувствительный пневмонит, интерстициальный пневмонит, поражение сосудов легких. При этом могут отмечаться также системные проявления — сыпи, артралгии, лихорадка, эозинофилия.

Второй по частоте механизм пневмотоксичности — прямое дозозависимое повреждение клеток эндотелия (эпителия) и альвеолярно-капиллярной мембраны цитостатическими препаратами (блеомицин, бусульфан, метотрексат) или, как в случае с азатиоприном, его метаболитом (6-меркаптопурин) с развитием интерстициального пневмонита, рестриктивной болезни легких, синдрома Гудпасчера. Вместе с тем применительно к азатиоприну допускается и клеточно-опосредованный (4-й тип аллергической реакции) механизм повреждения легкого — геморрагический альвеолит.

В патогенезе лекарственной пневмотоксичности особое место отводится свободно-радикальному поражению из-за высокого кислородного потенциала легких. Блеомицин и нитрофурантоин известны как мощные оксидативные агенты в присутствии Fe и O_2. Свободные радикалы напрямую с преодолением антиоксидантной защиты или опосредованно через привлечение провоспалительных цитокинов участвуют в повреждении легочных структур и прогрессировании пневмосклероза.

Кроме того, под воздействием некоторых препаратов и их метаболитов (блокаторов кальциевых каналов, цитостатиков, амиодарона, наркотических анальгетиков, β-лактам) в легких нарушается секреторная функция эпителия и альвеолярных макрофагов, ингибируется лизосомальная фосфолипаза, что приводит к морфологическим изменениям по типу фосфолипидоза. Разрушение макрофагов, нагруженных фосфолипидами, вызывает воспаление в легком и фиброз.

Лекарственная астма или бронхоспазм могут быть вызваны несколькими механизмами.

1. Прямое раздражение дыхательных путей — ирритативный эффект (ацетилцистеин, тобрамицин, кромоны).
2. IgE-опосредованная реакция при анафилаксии (бромелин).
3. Преципитация IgG-антител (метилдопа, карбамазепин).
4. Дегрануляция тучных клеток при анафилактоидных реакциях (йодсодержащие вещества, меперидин).
5. Как результат фармакологического эффекта (неселективные β-антибиотики, аспирин и другие НПВП).

Известно, что плотность β_2-адренорецепторов в легком и бронхах в 4 раза выше, чем плотность β_1-адренорецепторов. β-адреноблокаторы конкурентно ингибируют β-адренорецепторы, в результате чего происходит повышение парасимпатического тонуса с развитием бронхоспазма. Необходимо отметить, что β-адреноблокаторы могут вызывать бронхоспазм даже при закапывании в глаза: дренируясь через слезоносовой канал, они попадают в носовую полость, где абсорбируются, минуя тем самым первичный метаболизм в печени. В результате концентрация в сыворотке, например, тимолола после закапывания 2 капель его 0,5% раствора почти такая же, как и при приеме через рот 10 мг препарата.

Считается, что НПВП, блокируя циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, направляет его по лейкотриеновому пути. Цистеиновые лейкотриены (CYS-LT), являясь первичными медиаторами аспириновой астмы, оказывают провоспалительный эффект за счет увеличения хемотаксиса эозинофилов, повышения сосудистой проницаемости и секреции слизистых желез, что и вызывает бронхоспастический эффект. Кроме того, в результате блокады циклооксигеназной системы снижается продукция противовоспалительного простагландина E_2, ингаляции которого защищают пациентов от аспирининдуцированного бронхоспазма.

Диагностика. Выявление лекарственного поражения легких строится с учетом следующих факторов:

- установленная пневмотоксичность данного препарата, его доза, продолжительность применения;
- фоновые заболевания, прежде всего легких, но также печени и почек;
- подтвержденное повреждение легких: R-графия, КТ (в т.ч. высокого разрешения), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), биопсия легкого);
- эмпирическое безуспешное лечение противовирусными и антибактериальными препаратами;
- отрицательные прокальцитонин и С-реактивный белок (СРБ);
- постепенное улучшение состояния после отмены подозреваемого препарата;
- рецидив клинических проявлений после повторного назначения этого же препарата.

Однако диагностика лекарственной пневмотоксичности часто наталкивается на ряд объективных препятствий:

- многие пациенты, принимающие потенциально пневмотоксичные ЛС, склонны к инфекциям с той же симптоматикой, что и при лекарственной пневмотоксичности;
- лекарственная пневмотоксичность характеризуется:
  - отсутствием специфических маркеров;
  - вариабельностью в сроках начала;
  - многообразием проявлений;
- лекарственная пневмотоксичность не включена в классификацию болезней органов дыхания.

Ранний диагноз данной токсичности зависит в основном от тщательности наблюдения за больным, поэтому существенно важно для клиницистов держать в сознании саму возможность пневмотоксичности ЛС, для того чтобы во́время распознать ее и прекратить использование подозреваемого препарата во избежание худших последствий.

Наиболее частой формой лекарственной пневмотоксичности у детей наблюдается поражение легочного интерстиция и альвеол с пневмофиброзом или без него. Список препаратов, способных вызвать такого рода повреждения, включает пока 47 ЛС самых разных классов, однако с доказанной частотой только 16.

Описанные повреждения легких могут быть обусловлены нецитотоксическими (аллергическими) и цитотоксическими реакциями.

В первом случае развиваются аллергический альвеолит (гиперчувствительный пневмонит), интерстициальный пневмонит, во втором — токсический (фиброзирующий) альвеолит (иногда геморрагический). Изменения носят обычно острый (подострый) характер и чаще обратимы, хотя, по данным S. Slavenburg и соавт. (2009), смертность от пневмонита может достигать 7% и связана исключительно с пэгинтерфероном-α-2a. В отдельных случаях аллергические реакции могут приводить к развитию хронического иммунного воспаления (хронический интерстициальный пневмонит) и фиброза интерстициальной ткани.

В острых случаях заболевание проявляет себя лихорадкой, одышкой, непродуктивным кашлем при частом сочетании с эозинофилией в общем анализе крови. На *R-грамме грудной клетки:* интерстициальные или интерстициально-альвеолярные инфильтраты; на *КТ:* симптом «матового стекла»; *ФВД:* изменения рестриктивного характера со снижением диффузной способности легких; *БАЛ:* 40–80% лимфоцитов (все CD3), эозинофилы, нейтрофилы, соотношение CD4: CD8 < 1; могут быть выявлены антитела к подозреваемому препарату. *Биопсия легкого:* картина интерстициального пневмонита — воспалительный процесс в стенке альвеол и интерстиции.

Время начала заболевания варьирует в зависимости от причинного агента, применялось ли это ЛС раньше и фонового состояния легких. Первые симптомы могут проявиться уже после первой дозы препаратов, таких как блеомицин или нитрофурантоин, или после 3 введений пэгинтерферона α-2a. Пневмотоксичность, обусловленная алкилирующими препаратами (бусульфан, хлорамбуцил), развивается в сроки от 3 до 5 лет, хотя известны случаи о ее проявлении и через 6 мес. Нитрофурантоиновый пневмофиброз в 90% случаев возникает остро в пределах 1 мес. от начала терапии, но может формироваться постепенно, в сроки от 2 мес. до 5 лет. Амиодароновый пневмосклероз развивается подостро в течение 2 мес. от начала терапии в дозе более 400 мг/сут, а у пациентов, принимающих более низкие (поддерживающие) дозы, выявляется в пределах 1,5–2 лет.

Частота лекарственного пневмофиброза выше у мужчин, а смертность — у женщин. Медиана периода выживаемости пациентов с любой формой пневмофиброза составляет 3–5 лет, причина смерти в 80% случаев — дыхательная недостаточность. Уровень смертности от пневмофиброза выше при использовании цитостатиков.

Ведение пациентов. Основная мера состоит в прекращении приема подозреваемого препарата.

Терапия системными глюкокортикостероидами (с вариабельной стартовой дозой) считается стандартом лечения, хотя ее эффективность, скорее всего, будет более высокой при аллергическом генезе пневмотоксичности. При остро развившемся пульмоните эффект может быть получен от ингаляционных глюкокортикостероидов (флутиказон, будесонид). Лечение проводится до улучшения клинических и рентгенологических показателей, а снижение дозы должно быть постепенным и осторожным.

Легочная нестабильность может сохраняться и после разрешения симптоматики, поэтому необходимо тщательно мониторировать функцию внешнего дыхания после окончания лечения глюкокортикостероидами. Это тем более важно, что у пациентов с пневмофиброзом, вызванным цитостатиками, могут наблюдаться повторные эпизоды пневмоторакса вследствие плохой растяжимости фибротического легкого.

В качестве препарата второго ряда (после преднизолона) некоторые авторы выделяют циклофосфамид.

Профилактика. Во-первых, еще раз хочется подчеркнуть важность осознания клиницистами существования лекарственной патологии вообще и в частности пневмотоксичности у значительного количества ЛС.

Во-вторых, предупреждение лекарственной пневмотоксичности требует тщательного отбора потенциально пневмотоксичных лекарств (минимальная доза, избегание комбинаций ЛС, способных увеличить риск), пристальное наблюдение за больными (одышка, непродуктивный кашель), принимающими причинно-значимые препараты и проведение R-графии легких и КТ высокого разрешения каждые 3–6 мес. при использовании высоких доз таких ЛС, как цитостатики и амиодарон. Предлагается профилактическое применение бисептола и ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов, находящихся на лечении кармустином.

В-третьих, информирование пациентов о благоприятных и отрицательных сторонах лечения должно быть в фокусе внимания врача. Пациенты должны быть предупреждены о факторах риска и начальных симптомах пневмотоксичности в виде непродуктивного кашля и одышки, с тем чтобы сразу информировать об этом врача, поскольку отсрочка в диагнозе ухудшает прогноз.

Лекция 8

ФАРМАКОНАДЗОР В РОССИИ[1]

(*И.Л. Асецкая*)

8.1. Определение. Краткая история развития фармаконадзора

ВОЗ в 2004 г. определила фармаконадзор (англ. *pharmacovigilance, vigilance* — бдительность) как «научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с лекарственным препаратом». В Федеральном законе от 12.04.2014 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в редакции от 22.12.2014 г.) фармаконадзор — «вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных средств».

В данной лекции в основном будут рассмотрены вопросы развития системы фармаконадзора в России и практические аспекты организации мониторинга эффективности и безопасности ЛС в медицинских организациях.

Краткая история. История развития фармаконадзора в мире была связана с рядом лекарственных трагедий — это прежде всего трагедия 1937 г. с разработкой жидкой формы сульфаниламидов и талидомидовая трагедия 1958–1961 гг. (см. *лекцию 5*).

---

[1] Лекция написана с использованием материалов проекта методических рекомендаций Росздравнадзора «Организация системы фармаконадзора в учреждениях здравоохранения» в соавторстве с С.В. Глаголевым и В.А. Поливановым.

С.В. Глаголев, заместитель начальника Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора, начальник отдела организации фармаконадзора (*прим. автора:* так отдел будет называться с апреля-мая 2016 г.).

В.А. Поливанов, руководитель Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора.

После трагедии с сульфаниламидами в 1938 г. в федеральный закон США Food, Drug and Cosmetic Act было добавлено требование доказательства производителем безопасности нового лекарственного препарата до его выхода на рынок.

Ключевое событие в истории фармаконадзора, которое получило название «талидомидовая трагедия», произошло в 1958–1961 гг. и было связано с широким применением беременными женщинами для лечения токсикоза в I триместре нового препарата талидомида, считавшегося в то время безопасным и обладавшим седативным, снотворным и противорвотным действием. В конце 1961 г. почти в одно время профессор Ленц в Германии и доктор Макбрайд в Австралии выявили связь между возросшим числом врожденных пороков у новорожденных и тем фактом, что матери этих детей принимали талидомид на ранних сроках беременности. Всего, по различным оценкам, в результате применения талидомида от 8–12 тыс. детей родились с физическими уродствами (наиболее разрушительный удар пришелся на Западную Германию — более 4 тыс. пострадавших). Около 5 тыс. детей не погибли в раннем возрасте, а остались инвалидами на всю жизнь, в основном в связи с развитием редкой врожденной патологии — фокомелии (буквально «ласты тюленя» — недоразвитие проксимальных отделов конечностей). Как оказалось, фокомелия может передаваться по наследству. На *рис. 8.1* показан памятник жертвам талидомида, установленный в Лондоне в 2005 г. В качестве модели выступала Элисон Леппер, которая на момент создания скульптуры была беременна. Ее ребенок родился здоровым.

Талидомидовая трагедия послужила мощным толчком к развитию фармаконадзора в мире. Данные события привели к принятию в 1962 г. в США поправок к Food, Drug and Cosmetic Act (Drug Amendment Act), требующих, по существу, проведения производителями предрегистрационных исследований с целью доказательства не только безопасности, но и эффективности нового лекарственного препарата, что в последующем стало обычной практикой в большинстве стран мира. Талидомидовая трагедия также стимулировала развитие системы спонтанных сообщений как основного на тот момент способа получения информации о нежелательных реакциях ЛС.

Рис. 8.1. Памятник жертвам талидомидовой трагедии в Лондоне

Метод спонтанных сообщений определяется как добровольное или в соответствии с законодательными требованиями информирование специалистами здравоохранения соответствующих регуляторных структур о выявляемых нежелательных реакциях при применении ЛС. Впервые это требование было введено в Германии в 1963 г., затем в Великобритании в 1964 г. В Великобритании указанный метод получил название системы «желтой карты» (по цвету бланка-извещения). Были разработаны основные принципы метода и практические аспекты применения, что привело к его широкому и эффективному использованию в стране. С 1967 г. действует программа

ВОЗ по международному мониторингу безопасности ЛС. В рамках этой программы в 1968 г. в городе Уппсала (Швеция) открыт Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарств (Уппсальский мониторинговый центр/*Uppsala Monitoring Centre,* UMC). Россия выступает полноправным членом программы с 1998 г.

Становление системы фармаконадзора в бывшем СССР относится к 1969 г., когда был создан Отдел учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии ЛС, который в 1973 г. был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств (ВЦПДЛ). Данный центр в целом выполнял функции, которые возлагаются на систему мониторинга безопасности ЛС. Стоит отметить, что именно в этот период была создана первая специальная форма карты-извещения о нежелательных реакциях. Два раза в год выходили информационные письма, в которых рассматривались все зарегистрированные нежелательные реакции на медицинские препараты, издавался ежемесячный реферативный журнал «Побочные действия лекарственных средств».

В 1991 г. при ликвидации Минздрава СССР работа по выявлению и регистрации нежелательных реакций в нашей стране была приостановлена. Лишь в 1997 г. на базе кафедры общей и клинической фармакологии РУДН под руководством чл.-корр. РАМН В.К. Лепахина был образован Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств, который в дальнейшем после создания в 2004 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (или Росздравнадзор) был преобразован в Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС (ФЦ МБЛС) при ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГУ НЦЭСМП) Росздравнадзора.

Важным моментом в этот период стало формирование сети региональных центров мониторинга безопасности ЛС (РЦ МБЛС), выход в 1998 г. Федерального закона № 83-ФЗ «О лекарственных средствах», где на законодательном уровне впервые была закреплена система спонтанных сообщений. Была утверждена новая *«Карта-извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства»,* обеспечена доступность этой карты и рекомендовано ее наличие в каждом стационарном и амбулаторном учреждении.

Большая работа была проведена Росздравнадзором совместно с ФЦ МБЛС по разработке единых всероссийских баз данных — автоматизированных информационных систем (АИС): подсистемы «Фармаконадзор» и «Мониторинг клинических исследований лекарственных средств» («МКИЛС») АИС Росздравнадзора, которые начали функционировать в 2008 г.

8.2. Современная нормативная правовая база, регламентирующая функционирование системы фармаконадзора в Российской Федерации

В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» один из основных принципов организации системы здравоохранения в Российской Федерации — обеспечение доступности и качества медицинской помощи (ст. 4). В настоящее время качество оказания ме-

дицинской помощи во многом определяется эффективным и безопасным применением ЛС, которое невозможно без надлежащего функционирования национальной системы фармаконадзора.

В 2010 г. в Российской Федерации произошли существенные изменения в нормативной правовой базе в сфере фармаконадзора. Основные положения по работе фармаконадзора сформулированы в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», который вступил в силу с 1 сентября 2010 г. В последующие годы в закон были внесен ряд изменений, в т.ч. существенных. *В главе 1* ст. 1 п. 2 «устанавливается приоритет государственного регулирования безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении» (в ред. от 22.10.2014).

Глава 13 этого закона полностью посвящена мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации (в ред. от 22.12.2014). В соответствии со ст. 64 (фармаконадзор) этой главы п. 1, «*Лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, пациентов… и их защиты от применения таких препаратов*».

Следует отметить, что *гл. 1* ст. 1 п. 2 и *гл. 13* ст. 64 п. 1 Федерального закона № 61-ФЗ впервые в истории фармаконадзора в России определили приоритет государственного контроля над эффективностью и безопасностью ЛС, зарегистрированных в Российской Федерации. Это положение имеет принципиальное значение, т.к. предусматривает разработку государственных программ, заданий и контроль данной сферы, что определяет более эффективное функционирование всей системы фармаконадзора в целом.

Важными для практических врачей отмечаются п. 3 и 6 гл. 13. В новой редакции от 22.12.2014 г. они звучат следующим образом.

П у н к т 3. Субъекты обращения ЛС обязаны в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях лекарственных препаратов, непредвиденных нежелательных реакциях лекарственных препаратов, индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека… при применении лекарственных препаратов, выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах.

П у н к т 6. За несообщение или сокрытие информации, предусмотренных ч. 3 настоящей статьи… должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Обязанность медицинских работников сообщать уполномоченному должностному лицу медицинской организации информацию, предусмотренную ч. 3 ст. 64 ФЗ № 61-ФЗ, закреплена ст. 73 п. 5 ФЗ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Ответственность за нарушение Федерального закона № 61-ФЗ в части гл. 13 ст. 64 п. 3 предусмотрена ст. 19.7 «Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях» от 30.12.2001 № 195-ФЗ (ред. от 12.02.2015). Непредставление или несвоевременное представление в государственный орган (должностному лицу)… таких сведений (информации) в неполном объеме или в искаженном виде… влечет предупреждение или наложение административного штрафа… на должностных лиц — *от трехсот до пятисот рублей*; на юридических лиц — *от трех тысяч до пяти тысяч рублей.*

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 31.08.2010 № 18324), а также Постановлением Правительства Российской Федерации от 20.08.2010 № 650 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» *государственная функция по мониторингу безопасности лекарственных препаратов возложена на Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития*. Росздравнадзор осуществляет сбор, обработку и анализ сведений о нежелательных реакциях. Основными направлениями развития государственной системы фармаконадзора в России являются повышение показателей выявления проблем безопасности лекарственных препаратов, совершенствование инструментов анализа данных о нежелательных реакциях, разработка рекомендаций по предупреждению осложнений фармакотерапии.

Согласно ст. 64 п. 7, а также ст. 65 п. 1 (в ред. от 22.12.2014), при получении Росздравнадзором в рамках осуществления им фармаконадзора:

- доказательств о несоответствии лекарственного препарата установленным требованиям;
- информации о несоответствии данных об эффективности и безопасности лекарственного препарата данным о лекарственном препарате, содержащимся в инструкции по его применению, в т.ч. выявленных в ходе осуществления фармаконадзора контрольно-надзорными органами иностранных государств;
- информации о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакциях, об особенностях его взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые могут представлять угрозу жизни или здоровью пациентов, уполномоченный федеральный орган исполнительной власти в установленном им порядке *рассматривает вопрос о приостановлении применения такого лекарственного препарата.*

Выявляемая в ходе мониторинга важная информация об эффективности и безопасности ЛС, которая может повлиять на изменение его оценки соотношения польза—риск, направляется в Министерство здравоохранения Российской Федерации (Департамент государственного регулирования обращения ЛС) для рассмотрения вопроса о возможности принятия административных мер. Решения Мин-

здрава России публикуются на сайте по электронному адресу *http://grls.rosminzdrav.ru/* и на официальном сайте Росздравнадзора: *http://www.roszdravnadzor.ru/* (раздел «Лекарственные средства» подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов» рубрика «Информационные письма»). По результатам мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов Федеральным законом № 61-ФЗ предусмотрена, как уже отмечалось ранее, возможность приостановления применения лекарственных препаратов (ст. 65), а также отмена государственной регистрации (гл. 6 ст. 32).

8.3. Организация системы фармаконадзора в России

С 2004 г. после создания Росздравнадзора данный государственный орган отвечал за мониторинг безопасности ЛС и принятие административных решений по результатам такого мониторинга. После выхода в 2010 г. Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» структура организации фармаконадзора в нашей стране была изменена (*схема 8.1, цв. вкл.*).

В настоящее время государственная функция по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, а именно, «Отделом мониторинга эффективности и безопасности средств медицинского применения» (с мая 2016 г. — «Отдел организации фармаконадзора»), являющимся структурным подразделением Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора. В субъектах Российской Федерации данная работа возложена на соответствующие отделы, ответственные по безопасности ЛС территориальных управлений Росздравнадзора. Определенную помощь по сбору информации о нежелательных реакциях оказывают функционирующие региональные центры мониторинга безопасности ЛС (РЦ МБЛС), количество которых в 2014 г. составляло около 60.

Экспертная оценка поступающей первичной документации проводится сотрудниками «Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования ЛС» (ЦМЭБРИЛС) в ФГБУ «Информационного методического центра экспертизы, учета и анализа обращения средств медицинского применения (ИМЦЭУАОСМП)» Росздравнадзора. Эксперты работают с конкретными источниками информации о нежелательных реакциях. К ним относятся:

- спонтанные сообщения от лиц по роду их профессиональной деятельности, поступающие на бумажном носителе (карта-извещение о нежелательных реакциях) и непосредственно в электронную национальную базу спонтанных сообщений «Фармаконадзор»;
- периодические отчеты по безопасности ЛС (ПОБЛС) от производителей и держателей регистрационных удостоверений;
- извещения о серьезных и непредвиденных нежелательных реакциях в ходе КИ, поступающие на бумажном носителе (форма CIOMS) или в электронную национальную базу «Мониторинг клинических исследований лекарственных средств» (МКИЛС);
- ежегодные отчеты по безопасности в ходе проведения КИ;
- научные публикации и решения зарубежных регуляторных органов.

При необходимости проводится экспертиза качества лекарственных препаратов в «Центрах контроля качества лекарственных средств», подведомственных Росздравнадзору.

По результатам мониторинга эффективности и безопасности лекарств ответственные сотрудники Росздравнадзора готовят рекомендации для Министерства здравоохранения Российской Федерации. В соответствии с поправками от 22.12.2014 г. в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» Росздравнадзор в определенных случаях (пар. 5.2) получил возможность самостоятельно приостанавливать применение лекарственных препаратов.

Основные административные решения, связанные с новыми данными по безопасности лекарственных препаратов в соответствии с современным законодательством, принимаются Министерством здравоохранения Российской Федерации в Департаменте государственного регулирования обращения ЛС на основании повторной экспертной оценки. Экспертная работа проводится сотрудниками «Центра экспертизы безопасности лекарственных средств» (в прошлом — ФЦ МБЛС), который является структурным подразделением ФГБУ «НЦ ЭСМП». После оценки соотношения польза—риск с учетом новых данных по эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации, Министерство здравоохранения может потребовать внести изменения в инструкцию, приостановить применение лекарственных препаратов, изъять его из обращения, прекратить КИ, внести изменения в протокол КИ.

Одним из примеров важного административного решения в области безопасности ЛС в России, принятого в мае 2011 г., стала приостановка вакцинации детей в возрасте с 3 до 17 лет вакциной энцевир против вирусного клещевого энцефалита.

Следует отметить, что разделение функциональных обязанностей в сфере фармаконадзора между Росздравнадзором и Министерством здравоохранения в 2010 г. закономерно приводит к увеличению временного интервала между выявлением новых проблем безопасности, связанных с использованием ЛС, и принятием административных решений. В связи с этим практическим врачам рекомендуется регулярно знакомиться на официальном сайте Росздравнадзора с информационными письмами данной организации и письмами держателей или владельцев регистрационных удостоверений, в которых в оперативном порядке публикуется информация, адресованная специалистам здравоохранения и/или пациентам, о новых данных по безопасности лекарственных препаратов и дополнительных рекомендациях по обеспечению безопасного применения этих медикаментов.

8.4. Методы выявления нежелательных реакций на ЛС, используемые в фармаконадзоре

Методы выявления нежелательных реакций в пред- и пострегистрационном периодах. Одним из главных принципов фармаконадзора считается изучение эффективности и безопасности лекарственного препарата в процессе всего его «жизненного цикла», начиная с лабораторного тестирования, доклинических исследований на животных, предрегистрационных КИ и заканчивая всем периодом его обращения на рынке.

Очень важны для изучения безопасности новых ЛС токсикологические исследования на животных. Изучение общей токсичности (острой и хронической) позволяет установить переносимые и токсические дозы фармакологического вещества, выявить органы и системы, наиболее чувствительные к новому агенту, характер и степень патологических изменений, их зависимость от дозы и длительности применения ЛС, а также обратимость этих изменений. При гибели или эвтаназии части животных возможно использование современных гистологических методов для исследования процессов, происходящих в клетках, органах и тканях живых организмов. К специфической токсичности ЛС относятся аллергизирующие свойства, иммунотоксическое действие, репродуктивная токсичность (включая тератогенные эффекты), мутагенность и канцерогенность. Без знания специфической токсичности сегодня трудно объективно оценить безопасность ЛС, при этом следует учитывать, что изучение данного вида токсичности в полном объеме проводится только на животных, возможности ее исследования на людях крайне ограниченны.

Оценка эффективности и безопасности лекарственных препаратов в предрегистрационных КИ (I–III фазы) ограничена небольшим числом пациентов (в среднем, 3500–5000), непродолжительным периодом лечения (1,5–2 года), за исключением некоторых групп (дети, беременные, пожилые). Типичным заблуждением медицинских работников и населения стало представление о том, что если препарат разрешен для применения, то он всесторонне изучен и его безопасность полностью отражена в инструкции. В *табл. 8.1* показаны наши возможности по выявлению новых нежелательных реакций.

Таблица 8.1

Количество пациентов, необходимых для выявления нежелательных реакций

Ожидаемая частота нежелательного эффекта	Количество случаев		
	1	2	3
1:100	300	480	650
1:200	600	960	1300
1:1000	3000	4800	6500
1:2000	6000	9600	13 000
1:10 000	30 000	48 000	65 000

Приведенные в *табл. 8.1* данные показывают, что на этапе предрегистрационных КИ возможно установить только частые и лишь некоторые редкие нежелательные реакции. Международная практика подтверждает, что к моменту выхода препарата на рынок удается выявить лишь около 50% его нежелательных реакций. Как правило, это частые реакции, обусловленные фармакологическими свойствами нового лекарственного препарата. Таким образом, для получения полной информации о рисках, связанных с применением ЛС, требуется постоянный мониторинг их безопасности уже в постмаркетинговом периоде.

На этом этапе системой фармаконадзора сегодня используются следующие методы:

- метод спонтанных и стимулированных сообщений;
- методы активного рецептурного мониторинга нежелательных реакций и активного мониторинга стационаров;

- постмаркетинговые КИ (фармакоэпидемиологические, наблюдательные когортные и исследования типа «случай–контроль», реже классические рандомизированные сравнительные КИ);
- оценка периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных препаратов фармацевтических компаний, предоставляемых в регуляторные органы;
- регистры заболеваний;
- учет всех медицинских записей о больном;
- обзоры медицинской литературы.

С помощью этих методов возможно выявление редких и очень редких нежелательных реакций (частота встречаемости от 0,1% и ниже). В *табл. 8.2* представлены оптимальные методы выявления нежелательных реакций в зависимости от их типа.

Таблица 8.2

Методы, оптимальные для выявления нежелательных реакций
(*по Б.К. Романову, 2013*)

Тип A	Тип B	Тип C	Тип D
КИ (фаза III–IV)	Метод спонтанных сообщений	Исследования типа «случай–контроль»	Исследования типа «случай–контроль»
Когортные исследования	Мониторинг выписываемых рецептов	Когортные исследования с длительным наблюдением	Метод учета записей о больном
Мониторинг выписываемых рецептов	Исследования типа «случай–контроль»	Анализ заболеваемости и потребления лекарственных препаратов	
Метод спонтанных сообщений	Данные регистров заболеваний	Метод учета записей о больном	
Экспериментальные исследования на животных	Метод учета записей о больном	Долговременный мониторинг выписываемых рецептов	

В пострегистрационном периоде также изучаются безопасность ЛС в особых группах пациентов (пожилые, дети, беременные и кормящие грудью матери), факторы риска развития нежелательных реакций, продолжается выявление неблагоприятных взаимодействий ЛС, а также влияние лекарственных препаратов на прогноз заболевания и уровень смертности.

В разрабатываемых правилах надлежащей практики фармаконадзора выделяют три вида рисков, обусловленных применением лекарственных препаратов.

1. *Идентифицированный риск* (*identified risk*) — нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом. К этому виду относят нежелательные реакции:
   - адекватно изученные в доклинических исследованиях и подтвержденные в КИ;

- выявленные в хорошо спланированных сравнительных клинических или эпидемиологических исследованиях, где по сравнению с контролем (например, плацебо) выявлены достоверные различия;
- обнаруженные при анализе хорошо документированных спонтанных сообщений с высокой причинно-следственной связью и биологически правдоподобные.

2. *Потенциальный риск* (*potential risk*) — нежелательное последствие фармакотерапии, для которого имеются основания подозревать наличие взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом, но эта связь не была подтверждена должным образом. К этому виду относят нежелательные реакции:
   - выявленные в доклинических исследованиях, но затем не подтвердились в ходе проведения КИ;
   - наблюдаемые в РККИ или эпидемиологических исследованиях, и по сравнению с группой контроля имелись различия, но они не достигали достоверных значений;
   - генерированный сигнал из системы спонтанных сообщений;
   - нежелательная реакция, известная для другого активного вещества этого же класса или вытекающая из фармакологических свойств данного лекарственного препарата.
3. *Важная отсутствующая информация* (*important missing information*) — значимые пробелы в имеющихся знаниях по определенным аспектам безопасности лекарственного препарата или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат: на определенный момент нет информации о безопасности лекарственного препарата при его применении, например у детей, беременных, кормящих грудью матерей, или по неизученному показанию, что ограничивает использование данного медикамента на рынке.

Необходимо, чтобы в сборе информации о лекарственных препаратах принимали участие все заинтересованные лица (представители официальных регуляторных органов, фармацевтических компаний, производители ЛС, специалисты здравоохранения и пациенты) и было правильно выстроено их взаимодействие. Раннее распознавание рисков, связанных с применением лекарственных препаратов, позволяет управлять этими рисками: вносятся изменения в соответствующие разделы инструкции по медицинскому применению ЛС, при неблагоприятном изменении соотношения польза—риск препарат отзывается с фармацевтического рынка. Данные меры позволяют минимизировать риски применения лечебных препаратов и обеспечить безопасность больного.

Метод спонтанных сообщений. Далее более подробно рассматривается метод спонтанных сообщений, т.к. именно он считается основным методом фармаконадзора во всех странах мира, включая Российскую Федерацию, и эффективность этого метода во многом определяется активным участием в данной работе субъектов обращения ЛС, и прежде всего практических врачей.

Метод спонтанных сообщений, как и любой другой метод, имеет свои преимущества и ограничения (*табл. 8.3*).

В свое время с помощью метода спонтанных сообщений удалось выявить теперь хорошо известные нежелательные реакции. Так, при приеме цизаприда и астемизола характерно удлинение интервала *QT,* левомицетина — «серый синдром новорож-

Таблица 8.3

Достоинства и недостатки метода спонтанных сообщений

Достоинства	Недостатки
◆ Предоставляется информация обо всех препаратах, использующихся на рынке ◆ Учитываются нежелательные реакции (НР) у всех групп больных ◆ Не ограничены сроки изучения ◆ Реальные условия наблюдения ◆ Возможно выявление очень редких и непредвиденных НР ◆ Подходит для выработки первоначальной гипотезы о связи НР с лекарственным препаратом ◆ Достаточно прост ◆ Сравнительно недорог	◆ Низкий показатель регистрации НР (10% от выявляемых) — проблема «недосообщения» ◆ Возможны неполные и неточные сведения (некачественные сообщения) ◆ Нельзя определить частоту встречаемости НР ◆ Не выявляются отсроченные НР ◆ Возникающие гипотезы часто требуют проверки в специальных исследованиях ◆ Вероятность ложных сигналов

денных», фенилбутазона — агранулоцитоз, оральных контрацептивов — тромбоэмболии, фенфлурамина — поражение клапанов сердца, вигабатрина — нарушение полей зрения и др.

Главная задача метода спонтанных сообщений — это выявление сигнала безопасности. Термин «сигнал» в фармаконадзоре определяется как информация о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и приемом ЛС, о которой ранее не было ничего известно или сведения были недостаточно информативными. Сигнал — это новая информация о возможном риске применения лекарственных препаратов. Сигналами могут быть еще неизвестная нежелательная реакция или новая информация об уже известной реакции.

Для успешной работы метода спонтанных сообщений требуется определенная активность сообщающих и достаточная мощность базы (т.е. количество сообщений). Так, критериями эффективности метода считаются поступление в структуры фармаконадзора 100 сообщений на 1 тыс. врачей в год (показатель, характерный для Великобритании, Канады, Швеции, Австралии, Новой Зеландии и некоторых других стран) или примерно 600 сообщений на 1 млн жителей (рекомендовано ВОЗ в 2012 г.). При этом минимальным показателем, при котором метод спонтанных сообщений работает, т.е. позволяет выявлять новые проблемы безопасности, связанные с применением лекарственных препаратов, считается 100 сообщений на 1 млн жителей.

В мире существует много национальных и объединенных электронных баз спонтанных сообщений, которые содержат уже миллионы таких сообщений. Так, Международная Уппсальская база нежелательных реакций (WHOdatabase — Vigibase) включает сегодня более 9 млн сообщений (информация 2013 г.). Для сравнения приводим данные по АИС Росздравнадзора (*рис. 8.2, цв. вкл.*).

Следует отметить, что за 6 лет (база начала функционировать в конце 2008 г.) количество ежегодно поступающих в Росздравнадзор сообщений постоянно увеличивается, однако остается по-прежнему существенно ниже, чем в Европейском союзе или в США. Только в 2013 г. среднее число сообщений на 1 млн жителей страны составило 96, т.е. приблизилось к минимальному эффективному уровню, но при этом

эксперты, работающие с АИС, отмечают, что приходит довольно много сообщений ненадлежащего качества. Общее количество спонтанных сообщений в базе «Фармаконадзор» на конец 2014 г. превысило 80 тыс. Приведенные данные показывают, что российская национальная база нежелательных реакций сегодня не может функционировать эффективно, в частности активно выявлять новые риски применения отечественных ЛС. Для подтверждения новой информации о безопасности зарубежных ЛС требуется обращение к более крупным базам (например, Vigibase).

Таким образом, для обеспечения эффективного и безопасного лечения пациентов на территории нашей страны необходимо дальнейшее совершенствование метода спонтанных сообщений, что требует совместных усилий всех заинтересованных сторон, и прежде всего сотрудников практического здравоохранения.

8.5. Организация системы фармаконадзора в медицинских организациях и перспективы ее развития

Основные принципы фармаконадзора, важные для клинициста. Необходимо понимать, что первыми встречаются с нежелательными реакциями на лекарственный препарат практикующие врачи. Сегодня специалисты здравоохранения сообщают далеко не обо всех осложнениях при применении лекарственных препаратов, с которыми они сталкиваются в своей работе. Во многом это обусловлено недостатком времени, недостаточными знаниями о фармаконадзоре, опасениями административных санкций за развитие нежелательных реакций, недооценкой значимости направляемой информации.

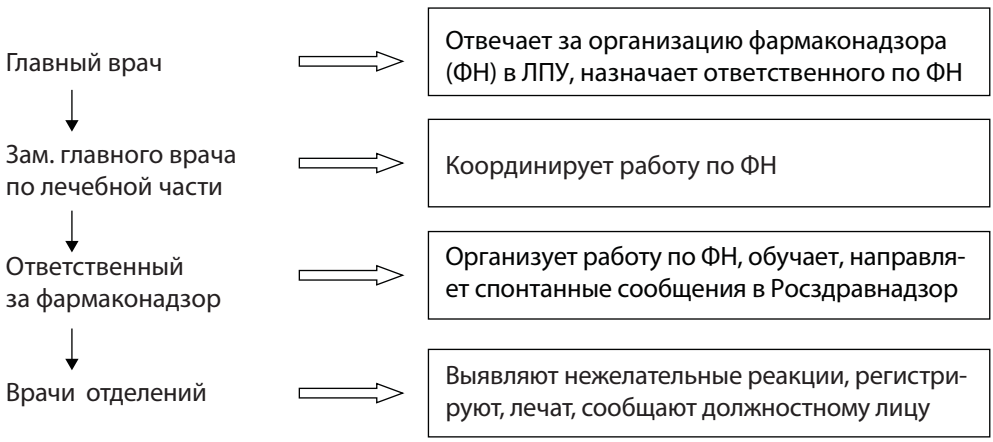
В то же время эффективное функционирование национальной системы фармаконадзора напрямую зависит от исполнения медицинскими организациями законодательных требований к мониторингу безопасности лекарственных препаратов. Прежде всего необходимо, чтобы каждый врач рассматривал работу по выявлению нежелательных реакций на лекарственный препарат, правильную их регистрацию и информирование соответствующих регуляторных органов как важную профессиональную обязанность, закрепленную Федеральным законом № 61-ФЗ (гл. 13 ст. 64 п. 3, 6) и Федеральным законом № 323-ФЗ (ст. 73 п. 5).

Полезно знать два основных международных принципа метода спонтанных сообщений. Во-первых, сообщающий не должен решать, точно ли подозреваемый препарат вызвал данную нежелательную реакцию, необходимо лишь предполагать наличие хотя бы минимальной причинно-следственной связи «лекарственный препарат — нежелательная реакция». Во-вторых, спонтанное сообщение о нежелательной реакции не может быть основанием для наказания и преследования врача (в частности, не может быть использовано при возникновении судебных исков в связи с врачебными ошибками). Безусловно, что многие нежелательные реакции не считаются результатом именно врачебной ошибки.

Организация системы фармаконадзора на уровне администрации медицинской организации. Как правило, за организацию мониторинга безопасности лекарственных препаратов в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) отвечает руководитель этого учреждения, координация данной работы возлагается на заместителя главного врача по лечебной части. В целях обеспечения эффективной

реализации законодательных требований к отслеживанию эффективности и безопасности лекарственной терапии Росздравнадзор рекомендует руководителям медицинских организаций соответствующим приказом по учреждению назначить ответственного за сбор, обработку и представление информации о выявляемых нежелательных реакциях (ответственного по фармаконадзору) из числа лиц с высшим медицинским образованием (*схема 8.2*).

Схема 8.2. **Фармаконадзор в ЛПУ**



Деятельность медицинской организации по выявлению нежелательных реакций и информированию о них Росздравнадзора предпочтительно регламентировать внутренними документами (приказы, инструкции, стандартные операционные процедуры, наличие контактных данных об ответственных по фармаконадзору в территориальных органах Росздравнадзора). Администрация ЛПУ отвечает за знание сотрудниками законодательства в сфере здравоохранения, и в частности разделов, качающихся вопросов фармаконадзора; доступность для всех врачей «карт-извещений» о нежелательных реакциях.

Следует учитывать, что в настоящее время в ходе проведения контрольно-надзорных мероприятий, в частности при проверках соблюдения лицензионных требований и условий, а также при проверках качества оказания медико-социальной помощи населению, специалисты территориальных органов Росздравнадзора в обязательном порядке оценивают работу системы фармаконадзора в ЛПУ (Методические рекомендации по осуществлению управлениями Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, утверждены 16.01.2012). При выявлении случаев непредставления или несвоевременного представления медицинскими учреждениями сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты управления Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации направляют информацию в прокуратуру соответствующего района для принятия мер к должностным лицам, допустившим данное нарушение (в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ и Кодексом Российской Федерации об административных правонарушениях, см. выше).

Ответственный по фармаконадзору в медицинской организации. Как правило, таким ответственным лицом сегодня выступает врач — клинический фармаколог (Приказ Минздрава России от 05.05.1997 № 131 «О введении специальности "Клиническая фармакология"»). Вопросы организации системы фармаконадзора входят в программу обучения, должностные инструкции и обязанности именно этих специалистов (Приказ МЗ РФ от 22.10.2003 № 494 «О совершенствовании деятельности врачей — клинических фармакологов», Приказ МЗиСР РФ от 22.11.2010 № 1022 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Клиническая фармакология"»). При отсутствии в штате врача — клинического фармаколога ответственный по фармаконадзору врач должен пройти соответствующий тематический цикл повышения квалификации.

На первом этапе часто требуется проведение серьезной разъяснительной работы среди врачей о значении спонтанных сообщений о нежелательных реакциях для повышения безопасности лекарственной терапии и улучшения качества оказания медицинской помощи. Далее ответственный за фармаконадзор сотрудник помогает врачам выявлять нежелательные реакции, выяснять все условия их развития (иногда для этого необходимы дополнительные исследования, в частности определение концентрации подозреваемого препарата в крови), в обязательном порядке правильно и полно регистрировать нежелательные реакции в истории болезни/амбулаторной карте, заполнять утвержденную «карту-извещение».

Клинический фармаколог консультирует пациентов в сложных случаях, при высоком риске развития тяжелых и/или серьезных нежелательных реакций. Именно данный специалист сообщает в установленном порядке в региональные и/или федеральные центры фармаконадзора о выявляемых в ЛПУ нежелательных реакциях, а также информирует медицинский персонал о наиболее важных результатах работы регуляторных органов отечественного и международного фармаконадзора, в частности о принятых решениях об отзыве препаратов с рынка или введении ограничений на их использование в Российской Федерации и других странах.

Результаты мониторинга безопасности препарата в конкретном ЛПУ должны активно использоваться клиническим фармакологом/ответственным за фармаконадзор для целенаправленного консультирования и обучения врачей и среднего медицинского персонала. Знание рисков, связанных с применением лекарственных препаратов, позволяет выработать у врачей умение прогнозировать развитие нежелательной реакции, а значит, и возможность их предупреждать, в т.ч. в результате рационального использования лечебных препаратов и их комбинаций. Однако не все нежелательные реакции можно предупредить, поэтому важным моментом считается умение медицинского персонала купировать нежелательные реакции в случае их развития (особое внимание следует уделить лечению таких серьезных нежелательных реакций, как анафилактический шок, тяжелые анафилактоидные реакции, тяжелые аритмии, злокачественный гипертермический синдром и др.). Полученные в процессе мониторинга применяемых ЛС данные также позволяют вносить изменения в формулярный список ЛПУ и корректировать политику по закупкам медикаментов.

В целом комплекс перечисленных мероприятий, как показывает практика, приводит к снижению частоты развития нежелательных реакций и более безопасному лечению пациентов в учреждениях здравоохранения.

Порядок направления информации о нежелательных реакциях в Росздравнадзор. *О чем следует информировать Росздравнадзор в обязательном порядке.* Метод спонтанных сообщений и современное российское законодательство требуют информирование специалистами здравоохранения соответствующих регуляторных органов (в Российской Федерации — Росздравнадзора) о выявляемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат. К ним прежде всего относятся непредвиденные и серьезные нежелательные реакции, случаи индивидуальной непереносимости, отсутствия эффективности лекарственного препарата, а также неблагоприятных потенциально опасных лекарственных взаимодействий. Определение непредвиденной и серьезной нежелательной реакции приводится в ст. 4 Федерального закона № 61-ФЗ (см. лекцию 5).

В соответствии с приказом Минздрава России от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (в ред. Приказа Минздрава России от 02.12.2013 № 886н) эпизоды индивидуальной непереносимости лекарственных средств, явившиеся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговому названию в рамках программ льготного лекарственного обеспечения, подлежат направлению в Росздравнадзор врачебными комиссиями. Порядок направления указанной информации установлен Приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 757н.

Наряду с этим целесообразно уведомлять Росздравнадзор об обнаружении многих фактов и обстоятельств при применении лекарственных препаратов, связанных с угрозой жизни или здоровью человека. К ним относятся выявление:

1) риска угрозы жизни и здоровью матери и/или плода при применении лекарственного препарата в период беременности и лактации, в т.ч. о случаях применения на фоне беременности ЛС, противопоказанных при беременности;
2) резистентности возбудителя инфекционных заболеваний при применении антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов;
3) случаев передачи инфекционных заболеваний через лекарственный препарат;
4) информации об отсутствии клинического эффекта жизненно важных лекарственных препаратов, вакцин и препаратов, применяемых в целях контрацепции, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и/или спецификой его заболевания;
5) ошибок применения лекарственного препарата специалистами здравоохранения и/или пациентами вследствие неправильной интерпретации сведений его инструкции по применению;
6) случаев злоупотребления препаратом, случаев умышленной передозировки препарата или использования препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и/или здоровью человека;
7) особенностей взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, имеющих определенную или вероятную причинно-следственную связь с применением данной комбинации, неописанных в инструкции по применению препарата и представляющих угрозу для жизни и здоровья человека либо делающих невозможным применение данного лекарственного препарата с другим лекарственным препаратом (фармацевтическая несовместимость);

8) поступившей информации о побочном действии, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, вызванных применением фальсифицированных, контрафактных лекарственных препаратов или лекарственных препаратов, качество которых не соответствует установленным требованиям.

В международной практике принято (и это поддерживается Росздравнадзором) сообщать в регуляторные органы обо всех нежелательных реакциях на новые ЛС (как правило, к ним относят лекарства, применяемые на рынке менее 5 лет).

Дополнительно с представлением информации о выявленных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов в Росздравнадзор медицинские работники вправе проинформировать о них держателей и владельцев регистрационных удостоверений. Следует помнить, что ограничения на посещение представителями фармацевтических компаний медицинских и фармацевтических работников в рабочее время, установленные ст. 74 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», не распространяются на мероприятия, связанные с получением информации по мониторингу безопасности лекарственных препаратов.

Сроки предоставления информации о нежелательных реакциях в Росздравнадзор. Сроки сообщения в Росздравнадзор установлены Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 26.08.2010 № 757н: не позднее 15 календарных дней со дня, когда отправителю стала известна соответствующая информация. О летальных нежелательных реакциях на препарат рекомендовано информировать Росздравнадзор в течение 24 ч после получения сведений (информационное письмо Росздравнадзора от 11.04.2012 № 04И-266).

Способы предоставления информации о нежелательных реакциях в Росздравнадзор подробно описаны в информационном письме Росздравнадзора от 02.04.2012 № 04И-232/12 «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственный препарат».

1. Заполнение утвержденной карты *«Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства».* Карта-извещение должна быть доступна для каждого врача ЛПУ в бумажном виде. Следует знать, что карта размещена на интернет-сайте Росздравнадзора. Карта может быть распечатана и заполнена «от руки», но желательно заполнять ее в электронном виде (доступна электронная версия). Далее карта может быть направлена в центральный аппарат Росздравнадзора (по почте на адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1; по факсу 8(495)-689-25-73, по электронной почте *pharm@roszdravnadzor.ru)* или в его территориальные органы. Перечень ответственных специалистов территориальных органов Росздравнадзора в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов с их контактными данными представлен на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (в разделе «Лекарственные средства» подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов»).
2. Дистанционно через Интернет напрямую в подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. В настоящее время этот способ рассматрива-

ется как предпочтительный и более удобный, особенно для крупных ЛПУ с большим количеством коек (стационары) или большим количеством посещений (поликлиники). Теоретически доступ к АИС при желании может получить любой специалист здравоохранения, но наиболее распространена практика, когда Росздравнадзор предоставляет для каждого ЛПУ один доступ к электронной базе, который выделяется сотруднику, ответственному за мониторинг безопасности ЛС в данном учреждении. Порядок получения персонифицированного доступа в АИС Росздравнадзора приведен в информационном письме Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 02.12.2008 № 01И-752/08, опубликованном на интернет-сайте Росздравнадзора (раздел «Лекарственные средства» подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов» рубрика «Информационные письма» вкладка «2008 год»).

Для получения персонифицированного доступа в АИС следует отправить со своего *e-mail* запрос по адресу *pharm@roszdravnadzor.ru* с информацией о Ф.И.О. уполномоченного по фармаконадзору и реквизитами организации. Логин и пароль придут на электронную почту, указанную в запросе. На текущий момент специалист, зарегистрированный в АИС, имеет доступ только к своим сообщениям с возможными комментариями эксперта Росздравнадзора.

Правила заполнения регистрационных форм о нежелательных реакциях. Ранее уже обсуждалась проблема важности количества сообщений для эффективной работы метода спонтанных сообщений. Однако международная практика показывает, что хотя «недосообщение» о нежелательной реакции выступает слабым звеном данного метода, но все-таки качество этих сообщений важнее их количества.

Международные и российские требования определяют минимальную информацию, которая должна содержаться в спонтанных сообщениях и позволяющую:

1) идентифицировать отправителя (источник) сообщения;
2) идентифицировать пациента (по инициалам, дате рождения, возрастной группе или полу);
3) установить хотя бы один лечебный препарат, с которым предположительно связана нежелательная реакция;
4) установить подозреваемую нежелательную реакцию.

При этом если сообщаются только исход или следствие (например, пациент умер, госпитализирован или произведен аборт после 12 нед. беременности по медицинским показаниям без дополнительной информации), то за исключением случаев внезапной смерти, такие спонтанные сообщения считаются неполными (не идентифицируют подозреваемую нежелательную реакцию) и не подлежат дальнейшему анализу.

Электронная карта-извещение, которая заполняется в АИС Росздравнадзора, имеет свои особенности. Например, название подозреваемого препарата и описание нежелательной реакции вводятся не вручную, а выбираются из встроенных справочников. Более подробно с правилами заполнения всех пунктов извещения можно ознакомиться, изучив прилагаемую инструкцию.

В современных условиях, когда осуществляется автоматизированная обработка информации, содержащейся в спонтанных сообщениях, крайне важно соблюдать единую терминологию при описании нежелательной реакции.

В международной практике разработаны два документа для стандартизации сведений о нежелательной реакции: медицинский словарь нормативной правовой деятельности/*Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs* (MedDRA) и терминология ВОЗ по нежелательным реакциям/*Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART).

В нашей стране пока не утверждена единая терминология нежелательной реакции (хотя в электронной базе «Фармаконадзор» используется адаптированная терминология ВОЗ для выбора нежелательной реакции).

Практическому врачу при заполнении и направлении в Росздравнадзор «карты-извещения» на бумажном носителе следует помнить, что осложнения лекарственной терапии, в т.ч. значительное число побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций ЛС, а также патологических состояний, вызванных лекарственными взаимодействиями, включены в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ВОЗ, введенную в учреждениях здравоохранения Российской Федерации Приказом Минздрава России от 27.05.1997 № 170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра». В связи с этим при описании нежелательной реакции рекомендуют использовать термины МКБ-10.

Для качественного сообщения характерно полное и профессиональное заполнение всех граф извещения. Кроме этого, в разделе «Значимая дополнительная информация» необходимо предоставить достаточную информацию об анамнезе и диагнозе пациента, условиях развития нежелательной реакции. Часто требуется указать результаты лабораторных и инструментальных исследований, а в случае смерти пациента привести данные аутопсии. В разделе «Другие лекарственные средства» необходимо предоставить информацию о сопутствующей терапии/препаратах.

Поскольку сроки информирования Росздравнадзора о выявляемых нежелательных реакциях ограничены, особенно при летальном исходе для пациента в результате развившейся реакции, часто это не позволяет врачу сразу предоставить данные в полном объеме. В этом случае посылается первичное спонтанное сообщение, которое должно содержать минимальную указанную выше информацию. Далее при получении важной дополнительной медицинской информации, которая может повлиять на оценку случая, причинно-следственную связь, указать исход, в АИС Росздравнадзора вводится повторное сообщение (их может быть несколько и специально разработанная кодировка позволяет идентифицировать все эти сообщения как относящиеся к одному случаю). Практика работы экспертов показывает, что врачи ЛПУ гораздо реже, чем сотрудники фармацевтических компаний, присылают повторные сообщения, что сказывается на возможности качественной оценки случаев нежелательных реакций.

Необходимо обратить особое внимание, что информация о нежелательных реакциях подлежит представлению в Росздравнадзор с соблюдением законодательства Российской Федерации о защите персональных данных (в частности, в сообщениях следует указывать только инициалы пациента).

Пациенты, самостоятельно выявившие нежелательные реакции, вправе потребовать от лечащего врача заполнения «карты-извещения» и направления ее в Росздравнадзор.

Оценка причинно-следственной связи между применением подозреваемого препарата и развитием нежелательной реакции. Хотя данная оценка проводится на всех

уровнях работы со спонтанными сообщениями, всегда остается важна ее первоначальная оценка врачом, поэтому не следует пропускать эту графу в сообщении. Для оценки причинно-следственной связи врач может полагаться на свой профессиональный опыт или воспользоваться рекомендуемыми алгоритмами: Наранжо, Karch или ВОЗ.

Данные способы оценки причинно-следственной связи описаны в Методических рекомендациях Росздравнадзора от 02.10.2008 «Определение степени достоверности причинно-следственной связи "Неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство" (классификация и методы)», опубликованных на сайте Росздравнадзора.

Для примера в *табл. 8.4.* представлен алгоритм ВОЗ по оценке причинно-следственной связи.

Таблица 8.4

Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарство–нежелательная реакция»: критерии ВОЗ

Определенная	Клинические проявления нежелательных реакций (НР), нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата
Вероятная	Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна
Возможная	Клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная
Сомнительная	Клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения
Условная	Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к неблагоприятным побочным реакциям, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки или же эти данные в настоящее время анализируются
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемой НР нельзя оценить, т.к. нет достаточной информации или же она противоречива

Перспективы развития службы фармаконадзора. В Приказе Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. и плана ее реализации» представлены основные направления развития службы фармаконадзора, которые в т.ч. включают дальнейшее совершенствование общероссийской базы данных о нежелательных побочных действиях ЛС, введение процедуры оперативного изменения статуса ЛС (приостановление/отзыв регистрационного удостоверения) и внесение

изменений в стандарты медицинской помощи при выявлении серьезных и/или непредвиденных побочных эффектов; организацию системы постоянного мониторинга проведения КИ на территории Российской Федерации на предмет выявления нежелательных реакций на ЛС; оперативное информирование медицинских работников о выявленных побочных действиях ЛС и изменении профиля безопасности лекарств (посредством интернет-ресурсов, медицинских периодических изданий и т.д.).

Данные положения становятся особенно актуальными в условиях проводимого реформирования отечественной фарминдустрии, которое предусматривает замещение импортных ЛС отечественными аналогами и разработку собственных оригинальных препаратов. Оценить риски, связанные с их применением, безопасность и соотношение польза–риск можно будет только при эффективном функционировании национальной российской системы фармаконадзора на всех уровнях, включая мотивированную и активную работу в этом направлении клинических фармакологов, врачей всех других специальностей, а также фармацевтов.

Ранее уже упоминалось, что Российская Федерация, наряду со всеми странами, в настоящее время входящими в Таможенный союз, с 1998 г. является официальным участником международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС, поэтому многие аспекты деятельности по выявлению, анализу и оценке безопасности лекарственных препаратов в нашей стране проходят постоянный процесс гармонизации с международными стандартами; вырабатываются единые правила надлежащей практики фармаконадзора в рамках стран Евразийского экономического союза.

Лекция 9

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

(*Е.О. Борисова*)

Наряду с установлением диагноза правильный выбор терапии — одна из важных составляющих практической деятельности любого врача. В каждом конкретном случае при принятии решения о выборе одного или нескольких препаратов, пути их введения, лекарственных форм, дозы и режима назначения приходится учитывать множество факторов, таких как этиологические и патогенетические механизмы развития заболевания, его тяжесть, сопутствующие заболевания, механизмы действия препаратов, спектр их терапевтических и побочных эффектов, их фармакокинетические особенности, а также уровень доказанности эффекта.

Для облегчения процесса выбора полезно подойти к решению этой задачи поэтапно, сгруппировав значимые для выбора терапии факторы в определенном порядке. Выбор препаратов на каждом этапе начинается с оценки тех факторов, которые характеризуют состояние пациента, и только потом как следующий шаг этого этапа выбора препаратов с подходящими фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками.

Алгоритм выбора. ***Этап 1.*** Развитие многих клинически схожих симптомов и синдромов обусловлено различными этиологическими факторами и механизмами патогенетических процессов. Так, приступ стенокардии может быть результатом как чрезмерного, относительно доставки кислорода, повышения работы сердца, так и повышениого тонуса коронарных артерий. Синдром бронхообструкции — проявление быстро развившейся бронхоконстрикции или следствие постепенно нарастающего отека слизистой бронхов. Также развитие отечного синдрома может быть обусловлено различными патогенетическими механизмами: повышением гидростатического давления в большом и/или малом круге кровообращения, снижением экскреции натрия на уровне почечных канальцев, повышением активности РААС с последующим повышением синтеза альдостерона, а также гипоальбуминемией.

Различные патогенетические механизмы приводят к повышению АД, развитию анемии, острой сердечной недостаточности и многих других клинических симптомов и синдромов. Клинические проявления воспалительного процесса обусловлены разными этиологическими факторами: инфекционными (патогенными бактериями, вирусами, грибами) или неспецифическими.

Очевидно, что ЛС может оказать терапевтический эффект только в том случае, если его механизм фармакологического действия направлен именно на те этиологические или патогенетические факторы, которые привели к развитию данных симптомов или синдромов у конкретного больного. Поэтому первый шаг к выбору терапии — выявление того патогенетического механизма, который лежит в основе клинического состояния у вашего больного.

Вывод или предположение о патогенетических механизмах основано на знании их клинических и лабораторно-инструментальных проявлений. Так, возникновение приступа стенокардии во время повышенной физической нагрузки говорит о том, что в генезе этого приступа лежит увеличение работы сердца. Приступ, развившийся в покое без повышения ЧСС и АД, свидетельствует в пользу того, что его причиной послужило повышение тонуса коронарной артерии с ограничением доставки крови к миокарду. Известно, что при бронхоспазме создаются условия для возникновения высокотональных сухих хрипов, а при отечности слизистых бронхиол и продукции вязкой мокроты — для низкотональных. Часто о наиболее вероятных возбудителях воспалительных заболеваний как этиологическом факторе можно судить по характеру гнойного отделяемого из раны, по условиям заражения (амбулаторная и госпитальная пневмония, легионеллез, травматический и нетравматический остеомиелит и др.), возрасту пациентов, тяжести сопутствующих заболеваний и по состоянию иммунной системы и многим другим факторам. На этом основан эмпирический выбор антимикробных ЛС.

Только после выявления патогенетических механизмов развития клинического состояния у данного конкретного больного или обнаружения наиболее вероятного возбудителя заболевания можно провести первичный отбор тех групп ЛС, механизмы действия которых направлены против развития этих патогенетических процессов. Очевидно, что в лечении стенокардии, развившейся из-за поднятия тонуса коронарной артерии, эффективны будут только те группы ЛС, которые благодаря своему механизму действия способны снижать тонус коронарных сосудов или предотвращать его повышение. Известно, что таким механизмом действия обладают блокаторы кальциевых каналов и нитраты, а вот β-адреноблокаторы при назначении их в монотерапии не только не снижают тонус коронарных сосудов, но могут его несколько повысить и тем самым ухудшить состояние больного. При стенокардии, вызванной повышением работы сердца, эффективными окажутся ЛС, способные снижать работу сердца, прямо оказывая отрицательное инотропное действие (β-адреноблокаторы, верапамил) или вызывая гемодинамическую разгрузку миокарда (нитраты, блокаторы кальциевых каналов).

Результатом первого этапа выбора считается первичный список групп ЛС, фармакологический механизм действия которых направлен против патогенетического механизма развития клинического симптома у данного больного.

Этап 2. Помимо основного пациент может иметь и ряд других заболеваний, возможно, не требующих лечения в настоящее время. Важно быть уверенным, что ЛС,

выбранные по результатам 1-го этапа выбора, не ухудшат их течения и не спровоцируют их обострение. Необходимо также оценить возможные неблагоприятные влияния выбранных ЛС на гемодинамические особенности пациентов (например, усиление брадикардии или гипотонии). Так, сопутствующая тахикардия у больного стенокардией не позволит назначить дигидропиридиновые производные блокаторы кальциевых каналов, которые сами могут вызвать учащение сердечных сокращений. При сопутствующем синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW-синдром) необходимо исключить назначение сердечных гликозидов, которые способны провоцировать развитие пароксизмов наджелудочковой тахикардии на фоне этой патологии. Сопутствующая бронхиальная астма станет противопоказанием для назначения β-адреноблокаторов.

К факторам, которые могут быть причиной исключения ЛС, выбранных на 1-м этапе, относятся данные о непереносимости или аллергических реакциях. Например, придется отказаться от нитратов, если они ранее вызывали непрекращающуюся головную боль, от ингибиторов АПФ, если они ранее вызывали сухой кашель, от других ЛС, если ранее они вызывали кожный зуд, крапивницу, отек Квинке или другие аллергические реакции.

Наличие у больной беременности также приведет к исключению из первичного списка тех групп ЛС или отдельных препаратов, которые способны оказывать эмбриотоксический, тератогенный или органотоксический эффект на плод, или потенциально опасных ЛС, чей эффект на плод еще неизвестен.

Тяжелые заболевания печени и почек, а также возрастные особенности их функционирования серьезно изменяют фармакокинетические параметры некоторых ЛС, что необходимо учитывать при выборе их режима назначения или отказаться от них в пользу других ЛС из первичного списка. Большого внимания требует назначение ЛС пожилым пациентам. Даже при отсутствии у них выраженных заболеваний печени и почек скорость элиминации назначаемых ЛС замедлена. У маленьких детей, особенно у новорожденных, скорость элиминации также понижена из-за незрелости ферментов, принимающих участие в их метаболизме или экскреции, а также из-за более низкой фильтрационной функции почек.

Таким образом, *на 2-м этапе выбора происходит исключение из первичного списка тех ЛС, которые могут ухудшить состояние больного в связи с имеющимися у него сопутствующими заболеваниями, физиологическими особенностями* (*гемодинамика, возраст, беременность и лактация*), *нарушением функций экскреторных органов, известной непереносимостью этих ЛС или аллергическими реакциями на них.*

Этап 3. Выбор ЛС на этом этапе проводится в зависимости от целей терапии. Если цель терапии заключается в купировании патологического состояния, то из списка ЛС, сформированного по итогам 2-го этапа, выбирают такие препараты, которые по скорости наступления терапевтического эффекта соответствовали бы потребностям клиники. При необходимости в профилактике или лечении какого-либо состояния следует выбирать ЛС с такой продолжительностью действия, которая бы обеспечивала достаточный терапевтический эффект на протяжении необходимого времени при минимальной кратности назначения. Поскольку скорость и продолжительность действия ЛС до определенной степени зависят от лекарственной формы препарата и пути его введения, на 3-этапе выбора происходит уточнение и этих характеристик ЛС. Например, при лечении бронхоспазма у больного, недав-

но перенесшего острый инфаркт миокарда, в списке ЛС, способных воздействовать на патогенетический механизм бронхообструкции и в то же время не ухудшающих течение сопутствующих заболеваний, оказываются селективные β-адреномиметики и м-холинолитики. Для купирования приступа из этих групп необходимо выбрать те ЛС, бронхолитическое действие которых начинается быстро (в течение первых 5 мин). Этим требованиям отвечают сальбутамол, фенотерол и формотерол, назначенные в виде ингаляций. Известно, что при приеме внутрь действие этих же средств отсрочено на 30–40 мин. Эффект салметерола начинается к 10-й минуте после его ингаляции, а эффект м-холинолитиков развивается через 15–30 мин после ингаляции. Таким образом, в результате 3-го этапа выбора список ЛС, удовлетворяющих требованиям клиники, в нашем примере сократился до трех препаратов из группы селективных β-адреномиметиков, действующих максимально быстро при ингаляционном способе введения.

Лекарственные средства для профилактики повторяющихся приступов бронхообструкции должны обладать не столько быстротой, сколько достаточной продолжительностью действия, позволяющей назначать препараты 2–3 р./день. Для этой цели из группы селективных β-адреномиметиков подходят салметерол, формотерол и кленбутерол при любом пути введения. М-холинолитики (ипратропий, тровентол), действующие в течение 6 ч, также удовлетворяют целям терапии, но при их назначении 3–4 р./день, что не всегда удобно пациентам. При выборе ЛС следует учесть, что кратность применения препаратов является важным фактором приверженности больных к лечению (комплаентности), определяющей эффективность длительного лечения.

При лечении тяжело протекающих заболеваний, таких как сепсис, эндокардит, тяжелая пневмония, острая сердечная недостаточность и др., необходимо использовать парентеральные пути введения ЛС (предпочтительно внутривенно), т.к. именно они способны обеспечить быстрое достижение максимальной концентрации в крови и наиболее полную биодоступность ЛС при тяжелой патологии.

В результате 3-го этапа выбора первичный список ЛС сокращается до нескольких конкретных препаратов, путь введения и лекарственная форма которых удовлетворяют потребностям терапии данного больного.

Этап 4. На этом этапе решается вопрос о целесообразности проведения монотерапии или комбинированного лечения, а также проводится ориентация в дозе в зависимости от тяжести состояния больного.

Обычно при назначении комбинированной терапии больным разной степени тяжести пользуются официальными рекомендациями, которые являются обобщением предшествующего опыта лечения данной патологии. Так, известно, что для достижения хорошего клинического эффекта при стенокардии II функционального класса (ф.к.) достаточно назначения одного антиангинального препарата, для стенокардии III ф.к. желательно назначение уже двух антиангинальных средств, а для эффективного лечения стенокардии IV ф.к. потребуется три препарата и более. Инфекционные воспалительные заболевания умеренной и средней тяжести при известном возбудителе предпочтительно лечить одним антибактериальным препаратом, обладающим максимальной активностью против этого возбудителя. При лечении тяжелых и очень тяжелых состояний целесообразно назначение двух антибиотиков и более. В настоящее время рекомендации по объ-

ему терапии в зависимости от тяжести имеются для многих заболеваний (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, ХСН, артериальной гипертензии и др.).

Одновременное назначение двух ЛС и более проводят с целью максимально полного воздействия на все механизмы, поддерживающие патологический процесс. Для этого комбинируют ЛС с однонаправленным терапевтическим действием, но обладающие различными механизмами его реализации. Например, β-адреноблокатор и диуретик; ингибитор АПФ и диуретик; цефалоспорин и аминогликозид.

Комбинированную терапию можно применять и с целью улучшения переносимости лечения. Так, если назначение одного ЛС в большой дозе невозможно из-за побочных эффектов, следует использовать два ЛС в уменьшенных и хорошо переносимых дозах. Однонаправленность их действия обеспечит необходимый уровень терапевтического эффекта, а умеренные дозировки — хорошую переносимость. Желательно, чтобы комбинируемые ЛС не обладали однонаправленными побочными эффектами, что повышает риск их возникновения и выраженность (α-адреноблокаторы и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы карбоангидразы и калийсберегающие диуретики).

На этапе выбора терапии можно дать лишь общую ориентацию в дозах ЛС. Назначение малых доз связано с малым риском развития побочных эффектов, но одновременно и с низкой вероятностью того, что эта доза окажет достаточное терапевтическое действие. Высокие дозы, скорее всего, будут эффективными, но с большей вероятностью вызовут развитие побочных эффектов. Поэтому в большинстве случаев терапию начинают со средних дозировок, корректируя их по достаточности эффекта и по безопасности. Исключение составляют больные, которые из-за снижения скорости элиминации ЛС или из-за повышенной чувствительности к ним принадлежат к группам риска по развитию побочных эффектов. К этим группам относятся маленькие дети, старики и беременные женщины. Терапию у этих категорий больных начинают с низких доз, повышая их по переносимости и безопасности до терапевтически адекватных. С малых доз назначают терапию препаратами с низким терапевтическим индексом.

Итак, в результате всех проведенных этапов алгоритма выбора можно иметь несколько альтернативных ЛС, отвечающих основным требованиям клинической картины. К таким ЛС относят те, которые:

- оказывают воздействие на этиологический или патофизиологический механизм развития данного симптома у конкретного больного;
- не ухудшают состояния больного в связи с наличием у него сопутствующих заболеваний и состояний;
- соответствуют цели терапии на текущий момент.

В практике могут встретиться трудные ситуации, когда уже на 2-м этапе выбора оказывается, что все препараты в большей или меньшей степени способны ухудшить состояние больного. Например, при стенокардии напряжения, сопровождающейся гипотонией, все антиангинальные препараты могут еще больше снизить АД. В подобных случаях следует ориентироваться на ЛС с наименее выраженным нежелательным эффектом, начинать терапию с низких доз, с постепенным их повышением, контролируя переносимость и безопасность.

Представленный алгоритм выбора ЛС имеет определенные ограничения. В случаях, когда этиологический фактор или патогенетический механизм развития сим-

птома неизвестны или их трудно выявить, 1-й этап алгоритма выбора провести невозможно. Тогда в выборе ЛС ориентируются на клинический опыт или идут на последовательное назначение имеющихся для лечения этого состояния средств. Последующие этапы алгоритма — 2–4-й — сохраняют свое значение во всех случаях.

Препараты, воздействующие на прогноз заболевания. Лечение симптомов заболевания, направленное на облегчение состояния пациента, безусловно, считается важной задачей терапии. Однако основная цель лечения состоит в улучшении прогноза заболевания: замедлении прогрессирования болезни, профилактике осложнений и смертности от нее. Известно, что не все ЛС, уменьшающие клинические проявления заболевания, способны одновременно воздействовать и на его прогноз. Так, нитраты, относящиеся к эффективным средствам для купирования и лечения приступов стенокардии, не влияют на течение ИБС и не улучшают прогноз этого заболевания. Сердечные гликозиды и диуретики, средства совершенно необходимые для лечения декомпенсации сердечной недостаточности, при длительном назначении могут даже повышать смертность больных, способствуя возникновению фатальных нарушений ритма. Препараты, контролирующие уровень АД при гипертонии, — короткодействующие блокаторы кальциевых каналов, α-адреноблокаторы, симпатолитики — не защищают больных от развития осложнений артериальной гипертензии и не повышают их выживаемости.

Другие ЛС могут не оказывать непосредственного влияния на клинические проявления болезни, тем не менее способны продлевать жизнь больного, замедляя прогрессирование заболевания (протективный эффект на органы-мишени) или снижая риск его осложнений. Благодаря результатам РККИ были получены доказательства способности ряда ЛС улучшать прогноз (исход) таких заболеваний, как ИБС (стенокардия), сердечная недостаточность, АГ, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.

Влияние этих средств на исход заболеваний обусловлен их действием на ранние этапы патогенеза, которые далеко не всегда хорошо изучены, или на механизмы развития фатальных и нефатальных осложнений этих заболеваний. Показано, что действие ЛС на прогноз развивается при раннем и длительном их назначении и нарастает очень медленно. Протективный и профилактический эффекты не могут быть оценены у каждого отдельного пациента, а выявляются только в крупных РККИ с привлечением статистических методов анализа. Поэтому назначение этих ЛС следует проводить, ориентируясь на те дозы, режимы и комбинации препаратов, для которых в РККИ был доказан положительный эффект.

Лекарственные средства с доказанным влиянием на исход заболевания *рекомендуются к применению вне зависимости от генеза клинических симптомов*, поскольку их действие реализуется на более ранних этапах патогенеза, чем те, которые обуславливают развитие клинических проявлений заболевания. Например, при сердечной недостаточности доказана способность ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов и антагонистов рецепторов АТ II улучшать прогноз заболевания. В связи с этим данные препараты отдельно или в комбинациях друг с другом считаются обязательной составляющей лечебных программ, несмотря на отсутствие у них способности непосредственно улучшать гемодинамику. Доказанная в РККИ способность статинов и антиагрегантов улучшать прогноз стенокардии считается основанием для назначения этих ЛС всем больным стенокардией вне зависимости от ее генеза.

Таким образом, терапия заболевания складывается из ЛС, способных:

- купировать и уменьшать клинические проявления болезни. Выбор этих ЛС проводят по:
  - их способности воздействовать на механизмы развития заболевания,
  - отсутствию способности ухудшать сопутствующие заболевания и состояния,
  - соответствию ЛС задачам терапии;
- оказывать влияние на исход заболевания. Эти ЛС назначаются вне зависимости от механизмов развития клинических симптомов заболевания в тех дозах и режиме, для которых был доказан их протективный и профилактический эффект.

Лекция 10

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

(*С.К. Зырянов*)

10.1. История развития клинико-экономического анализа

Клинико-экономический анализ — методология сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Применимо к лекарственным способам лечения данный метод анализа называется *фармакоэкономическим.*

Комплексный клинико-экономический анализ результатов применения медицинских вмешательств обязан своим появлением на свет параллельному развитию двух наук: экономики здравоохранения и клинической эпидемиологии.

Первое документированное исследование в области экономики здравоохранения относится к XVII столетию, когда W. Petty оценил стоимость человеческой жизни в 60–90 английских фунтов стерлингов. В XIX в. W. Farr в своих работах рассчитал экономические выгоды от медицинской помощи, оказываемой рабочим во время эпидемий, на основе анализа потерь, связанных с недопроизводством продукции и отсутствием заработной платы в период болезни (много позднее этот подход в зарубежной литературе был усовершенствован и получил название «человеческого капитала»). Однако эти попытки были, скорее, исключением, чем правилом, и до середины XX в. систематический экономический анализ в медицине не использовался.

Только в 1950-х гг. американские экономисты K. Arrow и M. Fridmann начали изучать возможность использования общей экономической теории в медицине и здравоохранении. Они видели два пути практического применения экономических знаний: в качестве информационной поддержки при принятии решений по распределению ресурсов и в качестве катализатора социальных реформ.

Непрекращающийся рост цен на медицинские услуги и медикаменты в 60–70-х гг. привел администраторов, принимающих решения, к мысли о необходимости разработки механизмов контроля за ценами. Начали обсуждаться проблемы удешевления оказываемой помощи, и появился термин «экономическая эффективность», вначале подразумевавший простое соотношение затрат на входе и результата на выходе (например, число и соответственно стоимость койко-дней, приходящихся на одну операцию). Первые примеры экономического анализа, получившего позже название «анализ стоимости болезни», принадлежат американским ученым Clarmann, Fane и Rice и были посвящены расчету стоимости «бремени болезней» для общества, в частности дорожно-транспортных травм, психических и инфекционных болезней.

В 1970-х гг. экономисты стали предпринимать попытки адаптировать традиционно использующийся в экономике анализ «затраты–выгода» к потребностям и особенностям здравоохранения. Сущность анализа состоит в определении соотношения между затратами и полученным эффектом: экономически целесообразным считается то, что приносит больше прибыли на вложенную денежную единицу. Современный уровень социального и нравственного развития общества, наличие в большинстве стран законодательства, закрепляющего ответственность государства за здоровье нации, традиционные гуманистические идеалы медицины не позволяли откровенно жертвовать качеством медицинской помощи в пользу экономической выгоды и заставляли искать компромисс между качеством и стоимостью.

Одновременное развитие клинической эпидемиологии с усовершенствованием методологии оценки эффективности и безопасности медицинских вмешательств способствовало появлению и внедрению в клиническую практику концепции «медицины, основанной на доказательствах». Под «доказательствами» при этом понимают результаты проведенных по определенной научно обоснованной методике исследований. Сущность внедрения медицины, основанной на доказательствах, заключается в том, что к использованию в клинической практике рекомендуются вмешательства, доказавшие свою эффективность и безопасность в убедительных исследованиях, как клинических, так и эпидемиологических.

В конце 1970-х гг. получает развитие метод анализа «затраты–эффективность», основанный на определении затрат, приходящихся на достигнутый желаемый клинический эффект. Несколько позднее параллельно с клиническим эффектом стали использовать медико-социальный показатель — число лет сохраненной жизни. Наконец, в 1980-х гг. разработка нового интегрального критерия оценки последствий медицинских вмешательств (сохраненные годы качественной жизни/*quality adjusted life years* — QALYs), объединившего количественные и качественные аспекты, привела к выделению из метода «затраты–эффективность» отдельного специфического вида анализа «затраты–полезность (утилитарность)» (расчет затрат, приходящихся на достижение «полезного» с точки зрения пациента или общества результата, — утилитарного).

В настоящее время рост потребности в медицинской помощи, связанный с постарением населения (уже через 15–20 лет, по прогнозам, до 30% населения будут составлять пенсионеры), научно-техническим прогрессом и растущими ожиданиями пациентов, неизбежно приводит менеджеров всех систем к необходимости рационализации использования ресурсов. Несмотря на существенные различия в организации и финансировании здравоохранения, во всех развитых странах можно

выделить несколько общих тенденций, определяющих формирование стратегии развития системы.

- Ни одна страна мира не может обеспечить удовлетворение всех потребностей населения в медицинских услугах.
- Очевидно, что вред приносит как недостаток квалифицированной помощи, так и применение излишних процедур без должных показаний.
- Пациенты, как правило, не в состоянии адекватно оценить необходимость применения тех или иных вмешательств самостоятельно, без помощи специалиста-медика, благодаря чему свободный доступ к специализированной помощи отнюдь не способствует рациональному расходованию средств.

В связи с рассмотренным ранее в 80-х гг. XX в. было начато внедрение стратегии контроля над качеством медицинской помощи, отражающей возросшие ожидания пациентов. Основной задачей управления здравоохранением на этом этапе было «делать вещи правильно», т.е. контроль за выполнением технологий. Однако, как постепенно выяснилось, этого недостаточно — контроль над выполнением медицинских услуг (контроль над тем, насколько «правильно» они выполняются) отнюдь не гарантирует успеха. Необходимо прежде всего выбирать, что именно делать. На смену лозунгу: «Делать вещи правильно» приходит другой: «Правильно делать правильные вещи».

В последние 20 лет развитие клинической эпидемиологии привело к появлению и внедрению в практику медицины, основанной на доказательствах. Существенную часть доказательств можно использовать не только на индивидуальном, но и на популяционном уровне при управлении здравоохранением. Таким образом, получила право на жизнь и новая стратегия принятия решений — управление, основанное на доказательствах. При этом научной основой для принятия решений становятся данные грамотно проведенных исследований с привлечением экономического анализа, психологии и других областей научного знания.

Первым опытом практического внедрения фармакоэкономики в управление здравоохранением были разработка и внедрение на основе научных доказательств перечней лекарственных средств, подлежащих оплате в рамках государственно-регулируемой системы здравоохранения. Одними из первых разработали и внедрили стандарты экономического анализа лекарственных средств Австралия и Канада.

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.08.2002 № 163 утвержден отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения», целью которого является нормативное обеспечение реализации Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан и других нормативных правовых актов в области здравоохранения. Данный ОСТ разработан для решения следующих задач:

- унификации подходов к проведению и использованию результатов клинико-экономических исследований;
- обеспечения безопасности, охраны прав и здоровья испытуемых при проведении клинико-экономических исследований;
- охраны прав исследователей;
- обоснования выбора лекарственных средств и медицинских технологий для разработки нормативных документов, обеспечивающих их рациональное применение;

- унификации разработок базовых программ обязательного медицинского страхования;
- формирования взаимосвязанных клинических и экономических требований к эффективности, безопасности, совместимости и взаимозаменяемости медицинских вмешательств и критериев их оценки;
- научного обоснования разработки единой системы взаимосвязанных оценок клинических и экономических показателей эффективности медицинских услуг, установления научно обоснованных требований к их номенклатуре и объему;
- экономического обоснования актуализации нормативных документов системы стандартизации в субъектах Федерации, учреждениях здравоохранения, медицинских организациях.

10.2. Экономическая оценка альтернативных путей лечения

Цели клинико-экономического исследования. Цель экономической оценки заключается в определении затратной эффективности альтернативных путей лечения. Другими словами, при ограничении в средствах необходимо выбрать способ действия с максимально положительным результатом — если два варианта лечения эквивалентны по эффективности, необходимо выбрать тот, который обеспечит оптимальное расходование средств.

Детализация исследуемой проблемы помогает уяснить точку зрения исследователя. Если исследование осуществляется для держателя бюджета (министерство здравоохранения, страховые компании, бюджет территории), то основной упор необходимо сделать на экономические аспекты, а не на эффективность терапии и качество жизни. Мнение пациента о стоимости и эффективности может отличаться от мнения руководителей здравоохранения и клиницистов. В идеале оценка должна учитывать влияние ЛС на общество в целом, но это не всегда представляется возможным и удобным.

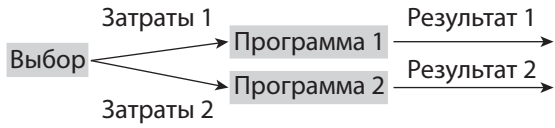
Выбор альтернативы. Экономический анализ в здравоохранении — это всегда сравнение различных медицинских подходов. Ограниченность ресурсов и часто отсутствие возможности проводить оптимальную (иногда необходимую) терапию приводят к ситуации, когда врач должен выбирать наиболее целесообразную альтернативу именно на основании соотношения затрат и результатов. Этот выбор осуществляется с учетом множества факторов, иногда объективного характера, но чаще субъективных. Задача проводимых экономических исследований — максимально объективизировать и придать «весовое» значение принимаемым во внимание критериям.

На *схеме 10.1* в общих чертах представлен дизайн всех экономических исследований, проводимых с целью выявления, измерения, оценки и сравнения затрат и результатов существующих альтернативных подходов в клинической практике.

При проведении клинико-экономического анализа сравнение исследуемого ЛС рекомендуется проводить с:

- лекарственным препаратом, чаще всего использующимся по аналогичным показаниям;

Схема 10.1. **Модель экономических исследований**



- лекарственным препаратом, являющимся на современном уровне развития медицины оптимальным (наиболее эффективным);
- наиболее дешевым ЛС, использующимся по аналогичным показаниям;
- «типичной практикой»;
- лекарством, рекомендуемым стандартом;
- отсутствием лечения (тогда, когда отсутствие лекарственной терапии может иметь место в клинической практике).

Наиболее полно учитывает сложившуюся структуру потребления ресурсов выбор в качестве альтернативы так называемой типичной практики, поскольку это позволяет в полной мере отразить сложившиеся подходы к лечению пациентов с данным заболеванием.

Данные об эффективности сравниваемых технологий. Нет смысла оценивать затратную эффективность того или иного метода лекарственной терапии, если его эффективность и безопасность подробно не изучены и не доказаны. Для определения клинической эффективности могут быть использованы данные отдельных КИ, систематического обзора нескольких КИ или сочетание данных, полученных из нескольких источников. «Золотым стандартом» оценки эффективности лечения считается двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование.

Возможность применения результатов, полученных в исследовании данной популяции, к другим популяциям — важный фактор оценки результатов КИ, определяющий их применимость для экономической оценки. Факторы, которые могут снизить возможность экстраполяции результатов исследования, включают в себя:

- национальные различия или различия систем здравоохранения;
- затраты и результаты, которые свойственны только протоколу данного исследования и могут не возникнуть на практике;
- нереалистично высокий уровень выполнения пациентами назначений.

Данные исследований «типичной практики» обычно более пригодны для распространения на другие популяции и поэтому более предпочтительны для проведения экономической оценки.

Измерение и оценка результатов. Для клинико-экономического анализа используются следующие критерии оценки эффективности медицинских технологий.

1. *Суррогатные* (*промежуточные, клинические точки*):
   - непосредственные клинические эффекты (*табл. 10.1*);
   - частота осложнений;
   - частота предотвращенных отрицательных исходов.

Необходимо помнить, что экономические расчеты требуют учитывать наряду с положительным влиянием медицинских технологий на течение болезни и отрицательные (побочные) действия. Осложнения могут привести к преждевременному отказу от лечения с использованием данной технологии, а в некоторых случаях потребовать применения дополнительных, нередко дорогостоящих методов коррекции.

Таблица 10.1

Выбор суррогатных точек при различных нозологиях

Заболевание	Исследуемый показатель эффективности
Гипертония	Уменьшение АД, мм рт. ст.
Гиперхолестеринемия	Уменьшение фракций холестерина или ЛПНП, %
Бронхиальная астма	Уменьшение числа приступов или увеличение числа дней межприступного периода и показателей пикфлоуметрии
Эпилепсия	Снижение числа приступов
Пневмония, другие инфекции	Снижение числа дней лихорадки, сокращение сроков нормализации показателей клинического анализа крови
Диагностика тромбоэмболии легочной артерии	Число диагностируемых случаев

2. *Конечные* (*твердые, параклинические*) *точки:*
   - исход заболевания;
   - приобретенные (сохраненные) годы жизни;
   - число лет сохраненной жизни с поправкой на качество жизни;
   - частота инвалидизации;
   - летальность.
3. *Статистические и социально-демографические показатели.*
4. *Экономические и бюджетные издержки.*

В настоящее время продолжаются споры о том, должны ли учитываться результаты в виде изменения производительности труда при оценке затратной эффективности ЛС. Некоторые аналитики считают, что это вносит неравенство между программами с участием людей, которые могут вернуться к продуктивной деятельности, и теми, кто этого уже не может сделать. Другие исследователи озабочены возможностью двойного учета при измерении косвенных результатов наряду с другими методами оценки улучшенного здоровья. Наконец, некоторые исследователи сомневаются в стандартных методах измерения результатов в виде прироста продуктивности, определяющих рабочие дни через сумму заработной платы. Таким образом, для объективизации получаемых данных косвенные затраты и связанные с ними косвенные результаты должны отражаться отдельно.

Оценка затрат. При проведении клинико-экономического исследования максимально учитывают все затраты, предполагающиеся при использовании сравниваемых технологий.

Затраты классифицируют следующим образом:

- прямые (*direct costs* — DC);
- непрямые/косвенные (*indirect costs* — IC);
- неочевидные/неосязаемые, нематериальные (*intangible costs*).

В свою очередь, прямые затраты подразделяют на:

- прямые медицинские;
- прямые немедицинские.

К прямым медицинским затратам относится привлечение финансовых ресурсов системой здравоохранения, пациентом или иным плательщиком, обществом в целом непосредственно в процессе оказания медицинской помощи (медицинские

услуги, лекарственные средства, расходные материалы, амортизационные и коммунальные платежи и т.д.).

К прямым немедицинским затратам относят расходы организаций, пациентов и членов их семьи, непосредственно не относящиеся к оказанию медицинской помощи, но необходимые в процессе использования той или иной медицинской технологии (затраты на перемещение личным или общественным транспортом, затраты на питание и проживание при проведении обследования в клинико-диагностическом центре и т.д.).

Непрямые* (*косвенные*) *затраты связаны с нетрудоспособностью или смертью пациента в связи с заболеванием или же с производственными потерями, которые несут ухаживающие за пациентом члены его семьи или друзья. Учет косвенных затрат представляет собой более сложную и противоречивую задачу, поскольку их определение означает, что работающие являются более ценными членами общества. Это может навести на мысль о том, что лечение работающей части населения более приоритетно, чем неработающей. Возможность такой неэтичной ситуации заставила некоторых экономистов выступить против учета производственных потерь или рекомендовать дополнительно учитывать потери домохозяйств, связанные с уходом за неработающим пациентом.

Неочевидные* (*неизмеримые, нематериальные*) *затраты представляют собой такие факторы, которые сегодня нельзя точно количественно измерить и представить в денежном выражении (боль, страдания, тревога, депрессия, изменения в проведении досуга, изоляция, зависимость). В настоящее время существуют только косвенные подходы к оценке неочевидных затрат, как один из вариантов рассматривается использование критериев оценки качества жизни (QALYs). Однако необходимо подчеркнуть, что в соответствии с одним из последних нормативных документов FDA (2006) клинические свойства медицинского продукта, описанные в его инструкции и доказанные путем проведения специальных исследований, должны быть подтверждены отдельными методами оценок результатов лечения самими пациентами. При этом подобные исследования должны проводиться с помощью специально подготовленных и адаптированных инструментов, а их результаты должны удовлетворять требованиям как врачей, назначающих лечение, так и пациентов, являющихся конечными его потребителями.

Определение стоимости. При определении стоимости количество затраченных ресурсов учитывают отдельно от цены за единицу ресурсов, при этом обязательно указывают методы оценки количества ресурсов и источники цен за одну единицу, валюту на день оценки, а также возможные поправки на инфляцию и обменный курс.

При анализе схемы лечения в амбулаторных условиях необходимо ориентироваться на розничные цены на лекарственные препараты, а в стационарных — на оптовые (цены фирм-дистрибьютеров). Поскольку существует большой разброс цен на лекарственные средства, нужно использовать несколько подходов для достижения наиболее достоверных результатов анализа:

- проанализировать все цены за короткий промежуток времени, желательно за 1 день;
- учесть цены конкретных лекарств конкретных производителей;
- при анализе амбулаторного этапа лечения включать в анализ среднюю цену из всех имеющихся источников;

- при анализе лекарственных средств, примененных в стационаре, включать в анализ среднюю цену, рассчитанную из цен 2–3 наиболее крупных дистрибьютеров, занимающих большую долю рынка;
- цены на лекарственные препараты определять для того региона, в котором выполнялось исследование; в случае межрегиональных исследований наиболее удобным является расчет по ценам Москвы;
- проводить дополнительный анализ (анализ чувствительности) с включением максимальной и минимальной цены для обнаружения устойчивости обнаруженной закономерности.

Определение стоимостных характеристик медицинских услуг может быть произведено в соответствии с временной Инструкцией по расчету стоимости медицинских услуг, утвержденной Министерством здравоохранения РФ и президентом Российской академии медицинских наук 10.11.1999 г. Так, расчет стоимости 1 койко-дня должен осуществляться по формуле:

$$С = З_т + Н_з + М + П + И + О + С_к,$$

где С — стоимость; $З_т$ — расходы на оплату труда; $Н_з$ — начисления на заработную плату; М — расходы на медикаменты и перевязочные средства; П — расходы на питание; И — износ мягкого инвентаря; О — износ оборудования; $С_к$ — косвенные расходы.

К сожалению, на сегодняшний день эти методы расчета не используются при планировании расходов на здравоохранение в государственной системе в связи с до сих пор существующим принципом остаточного его финансирования.

Для определения стоимости медицинских услуг также могут быть использованы тарифы обязательного медицинского страхования (ОМС). Однако учитывая тот факт, что в этих тарифах заложены расходы только на заработную плату, начисления на заработную плату, лекарства и питание (для стационаров), мягкий инвентарь, то становится понятно, что для полного учета всех расходов необходимо введение поправочного коэффициента на тариф, равный соотношению размеров местного бюджета здравоохранения и территориального фонда ОМС. Современные исследования демонстрируют, что подобный поправочный коэффициент должен быть как минимум равен 3, а если учесть средства, которые тратятся непосредственно пациентами, то этот коэффициент должен быть увеличен вдвое.

Поправки на неопределенность и инфляцию. Учет показателей инфляции и дисконтирование результатов проводят в том случае, если затраты и получаемые эффекты разнесены по времени или лечение длится более 1 года.

Инфляция влияет на финансовые показатели, касающиеся ресурсов. Для учета ее искажающего влияния экономисты оценивают ресурсы в «реальном» выражении после корректировки с учетом инфляции и дают оценку издержек на базе годовых расчетов. Это означает, что цены, указанные для предыдущих или последующих лет, корректируются с учетом инфляции для получения сопоставимых показателей. Подобная корректировка позволяет производить соответствующие сравнения стоимости ресурсов.

Дисконтирование — несколько более сложная процедура, чем корректировка с учетом инфляции. Дисконтирование важно потому, что не все издержки и прибыли реализуются одновременно. Это поясняется тем, что внесение платежей и получе-

ние прибыли происходит неравномерно. Так, прибыль предпочтительнее получить немедленно. В то же время в силу жизненных обстоятельств людям приходиться откладывать внесение денежных средств, вместо того чтобы уплатить вперед.

Во многих случаях при врачебном вмешательстве издержки и прибыль реализуются в разное время. Например, затраты на антитромботические или гипохолестеринемические препараты реализуются сейчас, а прибыль от сокращения числа инсультов и инфарктов может быть получена только в будущем. Аналогичным образом фармацевтические компании вкладывают значительные средства в разработку новых препаратов, но прибыль от них получают только спустя несколько лет.

Экономисты считают, что издержкам и прибылям в будущем следует придавать меньшее значение, учитывая временные предпочтения общества. Процедура оценки будущих издержек и прибылей называется *дисконтированием.* В общих чертах оно состоит в подсчете чистой современной стоимости, исходя из которой издержки и результаты, фиксируемые каждый год, дисконтируются назад к их нынешней стоимости при помощи ставки годового процента (дисконта).

Расчет дисконтированных затрат производится по следующей формуле:

$$P = C_1/(1 + r) + C_2/(1 + r)2 + C_3/(1 + r)3 + \ldots C_n/(1 + r)n,$$

где P — значение затрат на настоящий момент с учетом дисконтирования; C — затраты в 1-й, 2-й, 3-й… n-й год; r — уровень дисконтирования.

Существуют различные точки зрения, какую годовую ставку дисконта следует использовать. В Австралии предлагается ставка в размере 5%, в то время как английское казначейство рекомендует 6%. При экономических оценках лекарственных средств, как правило, практикуется проверка чувствительности результатов к различным дисконтным ставкам. Дебатируется также вопрос о самой необходимости дисконтировать результаты деятельности сферы медицинского обслуживания, поскольку они, вообще говоря, не являются рыночным товаром. Так, например, мы не можем отдать год жизни теперь, чтобы получить дополнительные годы жизни в будущем. В интересах более точной оценки эта неопределенность (следует ли дисконтировать эту сферу деятельности) должна быть исследована в рамках анализа чувствительности доверительного интервала значений нормы дисконтирования.

10.3. Методы фармакоэкономического анализа

Среди основных методов фармакоэкономического анализа выделяют следующие.

Анализ **«затраты–эффективность»** — тип фармакоэкономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Анализ **«минимизация затрат»** — частный случай анализа «затраты–эффективность», при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Данный вид анализа рекомендуется применять при сравнительном исследовании разных форм или разных условий применения одного ЛС или одной медицинской технологии.

Анализ **«затраты–полезность (утилитарность)»** — вариант анализа «затраты–эффективность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи (например, качество жизни); при этом наиболее часто используется интегральный показатель QALYs.

Анализ **«затраты–выгода»** — тип клинико-экономического анализа, при котором как затраты, так и результаты представлены в денежном выражении. Это дает возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в разных единицах.

К вспомогательным видам клинико-экономического анализа относят:

- анализ **«стоимость болезни» —** метод изучения всех затрат, связанных с ведением пациентов с определенным заболеванием как на определенном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью;
- **моделирование** — способ изучения различных объектов, процессов и явлений, основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой упрощенное формализованное описание изучаемого объекта (пациента, заболевания, эпидемиологической ситуации) и его динамику при использовании медицинских вмешательств.

  Моделирование осуществляют при необходимости:
  - дополнить результаты КИ данными из других источников (нерандомизированные исследования, исследования-наблюдения, экспертное мнение и др.), когда в КИ не изучались опосредованные и отдаленные результаты лечения;
  - использовать результаты исследований, проведенных в других странах, для принятия клинических и управленческих решений в России;
  - сделать заключение о целесообразности применения лекарственных средств, схем и методов лечения у групп пациентов, не включавшихся ранее в исследования (например, пациенты с осложненным течением заболевания);
  - учесть различия в потреблении ресурсов в исследовании и на практике;
- **ABC/VEN-анализ** — метод оценки рационального использования денежных средств по трем группам (классам) в соответствии с их фактическим потреблением за определенный предыдущий период времени;
- анализ чувствительности.

10.3.1. Основные (стандартизированные) методы

Анализ «затраты–эффективность». Базисным методом фармакоэкономических исследований является анализ «затраты–эффективность»/*cost-effectiveness analysis* (CEA). При проведении данного вида анализа для каждой медицинской технологии рассчитывают показатель затратной эффективности по следующей формуле:

$$CER = (DC + IC)/Ef,$$

где CER (*cost-effectiveness ratio*) — соотношение затраты–эффективность; DC — прямые затраты; IC — непрямые затраты.

Данный вид анализа позволяет определить, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности, а также выбрать наиболее предпочтительную альтернативу, при которой соотношение затраты–эффективность будет минимальным.

Пример. Применение препарата А позволяет снизить диастолическое АД в течение 4 нед. на 10 мм рт. ст., а препарата В — на 15 мм рт. ст. Стоимость эффективной суточной дозы препарата А — 10 руб., препарата В — 12 руб. Оценить фармакоэкономическую приемлемость применения препаратов.

CER A = 10 руб./10 мм рт. ст. = 1 руб./мм рт. ст.
CER B = 12 руб./15 мм рт. ст. = 0,8 руб./мм рт. ст.

Таким образом, несмотря на изначально более высокую стоимость эффективной суточной дозы препарата В, данная лекарственная технология будет доминантной (т.е. более фармакоэкономически приемлемой).

Для оценки дополнительных затрат, связанных с дополнительными клиническими исходами, рассчитывают маржинальный (инкрементный) показатель, который позволит оценить, насколько повышение эффективности предлагаемой лекарственной терапии связано с дополнительными издержками. Как следует из определения, расчет маржинального показателя необходим, когда предлагаемая новая лекарственная технология и более эффективна, и более затратна.

Рассчитывают инкрементный показатель по следующей формуле:

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

где CER_{incr} — инкрементный показатель; DC_1 — прямые расходы при применении лекарственной технологии 1; IC_1 — непрямые расходы при применении лекарственной технологии 1; DC_2 — прямые расходы при применении лекарственной технологии 2; IC_2 — непрямые расходы при применении лекарственной технологии 2; Ef_1 — эффективность лекарственной технологии 1; Ef_2 — эффективность лекарственной технологии 2.

Пример. Рассчитаем инкрементный показатель для оценки экономической эффективности применения препаратов А и В (условия см. выше):

$$CER_{incr\ B-A} = (12 \text{ руб.} - 10 \text{ руб.})/(15 \text{ мм рт. ст.} - 10 \text{ мм рт. ст.}) = 0{,}4 \text{ руб./мм рт. ст.}$$

Таким образом, для дополнительного снижения диастолического АД препаратом В по отношению к препарату А необходимо затратить 0,4 руб. на каждый дополнительный мм рт. ст. снижения АД.

Анализ «затраты–эффективность» считается весьма объективным методом экономической оценки ЛС и используется более чем в 50% клинико-экономических исследований, но при этом он обладает двумя основными недостатками, ограничивающими его применение в определенных условиях. Эти ограничения состоят в следующем:

- будучи одномерным, анализ «затраты–эффективность» не может быть использован для сравнения различных видов врачебного вмешательства, которые оказали разлное влияние на состояние здоровья;

- указывая наиболее эффективный путь действия, данный метод не позволяет определить свою общественную полезность.

Анализ «минимизация затрат». Частным случаем анализа «затраты–эффективность» выступает анализ «минимизация затрат»/*cost-minimization analysis* (CMA), который используют для сравнения двух или более методов лечения, дающих одинаковые клинические результаты. Тождественность клинических результатов считается очень существенным условием и должна быть документирована в ходе серьезных КИ. После подтверждения одинаковой эффективности препаратов последняя перестает быть предметом изучения и на первый план выходит экономический аспект с целью оценки стоимости проводимой терапии. Анализ минимизации затрат выявляет наиболее экономичный метод лечения с аналогичной клинической эффективностью. Окончательное решение зависит лишь от стоимости препарата и его применения, в т.ч. безопасности, использования дополнительных расходных материалов и т.д.

Результат анализа всегда выражается в денежных единицах, при этом применяют следующую формулу:

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

где CMR — показатель разницы затрат; DC_1 — прямые затраты при применении технологии 1; DC_2 — прямые затраты при применении технологии 2; IC_1 — непрямые затраты при применении технологии 1; IC_2 — непрямые затраты при применении технологии 2.

Наиболее простой пример применения анализа минимизации затрат — сравнение нескольких клинически идентичных генериков или сравнение удобства и в конечном счете стоимости применения различных форм назначения одного и того же лекарственного препарата. Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что идентичные по своей эффективности лекарственные технологии встречаются крайне редко (например, обозначенные выше генерики или разные лекарственные формы одного и того же лекарственного вещества также отличаются друг от друга по своей эффективности), а потому данный вид фармакоэкономического анализа малоприменим на практике.

Анализ «затраты–полезность». Для случаев, когда врачебное вмешательство дает многомерные результаты, экономисты разработали метод анализа по критерию «затраты–полезность», пытаясь интегрировать данные измерений различных эффектов в одну шкалу.

Анализ «затраты–полезность»/*cost-utility analysis* (CUA) представляет собой тип клинического исследования по критерию эффективности затрат, который переводит клинический исход лечения в плоскость его полезности. Последняя определяется как некая преференция (предпочтение, преимущество) пациента. Для измерения полезности затрат широко применяется критерий отношения количества лет продленной жизни к ее качеству (QALYs), который отражает продолжительность жизни пациента и ее качество в зависимости от характера медицинского вмешательства.

Качество жизни/*quality of life* (*QoL*) — это интегральная оценка физического, психологического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии. Таким образом, анализ «затраты–полезность» — это единственная методология фармакоэкономического анализа, отражающая предпочтения индивида в отношении того или иного результата лечения.

Для определения качества жизни пациента существует целый ряд шкал и опросников. Все измерительные инструменты (шкалы, анкеты, опросники) могут быть классифицированы как:

- *общие* (позволяют широко охватить компоненты, неспецифичные для данного заболевания, исследования проводятся с определенной периодичностью, могут быть сравнены результаты исследований при лечении различных нозологий);
- *специфические* (более чувствительны и надежны, чем общие, позволяют оценить компоненты качества жизни, специфичные для данной патологии, что приводит к выявлению даже небольших изменений состояния);
- *основанные на предпочтениях* (единый итоговый балл, определяется суммарный индекс качества жизни, могут быть использованы при оценке качества жизни большинства нозологий, наименее чувствительны).

Основные характеристики широко применяемых опросников качества жизни приведены в *табл. 10.2*.

Таблица 10.2

Характеристики наиболее распространенных общих опросников QoL

Методика	Изучаемые аспекты качества жизни	Способы и время заполнения
Sickness Impact Profile	*Физические:* способность к самообслуживанию, мобильность, независимость от постельного режима *Психосоциальные:* социальные контакты, участие в общественной жизни, уровень тревожности в поведенческих реакциях *Прочие аспекты:* сон, отдых, прием пищи, трудовая деятельность, ведение домашнего хозяйства, проведение досуга	Интервью или заполнение пациентом, 30 мин
McMaster Health Index Question Naire	*Физические:* мобильность, самообслуживание, участие в общественной жизни, общее физическое функционирование *Социальные*: общее благополучие, трудовая деятельность, выполнение социальных ролей, социальная поддержка, общее социальное функционирование *Эмоциональные:* чувство самоуважения, оценка качества взаимоотношений с другими людьми, оценка личных перспектив, негативные обстоятельства жизни, общее эмоциональное функционирование	Заполнение самим пациентом, 20 мин
Nottingham Health Profile	*Содержит 6 основных разделов, отражающих следующие аспекты:* болевые ощущения, физические способности, сон, эмоциональные реакции, энергичность, социальная изоляция; 6 дополнительных разделов, отражающих влияние состояния здоровья на трудовую деятельность, ведение домашнего хозяйства, взаимоотношение с другими людьми, личную жизнь, половую жизнь, любимые занятия, увлечения, активный отдых	Заполнение самим пациентом, 10 мин
Psychological General Well Being Index	*Содержит 6 основных разделов, отражающих* степень свободы от дистресса, связанного с состоянием здоровья, удовлетворенность жизнью, энергичность, степень благоприятного состояния от дистресса, степень расслабленности или тревоги, уровень самоконтроля	Интервью или заполнение самим пациентом, 12 мин

Продолжение ⇩

Окончание табл. 10.2

Методика	Изучаемые аспекты качества жизни	Способы и время заполнения
General Health Rating Index	*Содержит 6 разделов, включающих следующие аспекты:* восприятие своего здоровья в прошлом и настоящем, а также перспективы состояния здоровья, тревога и беспокойство по поводу состояния своего здоровья, степень устойчивости к болезням, тенденция к восприятию болезни как части своей жизни	Интервью или заполнение самим пациентом, 7 мин
Quality of Well Being Scale	*Измерение реальной активности и предпочтений пациентов.* Рассматриваются следующие аспекты: степень самообслуживания, социальная активность, важнейшие симптомы заболевания, основные психологические показатели	Интервью, проводимое специально обученным персоналом (время не лимитируется)
Quality of Life index	*Состоит из пяти разделов,* включающих активность, степень самообслуживания, восприятие состояния своего здоровья, перспективы состояния здоровья	Интервью или заполнение пациентом (время не лимитируется)
SF-36	*Психосоциальные:* жизнеспособность, социальная активность, ролевое эмоциональное функционирование, социальное функционирование *Физические:* физическая активность, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье	Интервью или заполнение пациентом (время не лимитируется)

Наиболее распространенные опросники по оценке QoL при определенных нозологиях приведены в *табл. 10.3*.

Таблица 10.3

Опросники по оценке QoL при определенных нозологиях

Гастроэнтерология	Gastrointestinal Assessment Profile; IBD QoL Questionnaire; Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)
Гинекология	Menstrual Distress Questionnaire (MDQ); Woman's Health Questionnaire
Кардиология	APQLQ; MLHF; Seattle Angina Questionnaire
Онкология	EORTC QLQ — C30; Fact — G
Паллиативная медицина	McGill QoL Questionnaire
Ревматология	AIMS — 2; HAQ; OPAQ
Боль	BPI; McGill Pain Questionnaire
Респираторные заболевания	Adult asthma QoL Measure; ETBB; BAS
Эндокринология	Diabetes Quality of life Measure (DQOL); IWQOL

Независимо от метода получения данных о QoL они всегда выражаются в баллах и лежат в границах от 0,0 до 1,0 (от минимального до максимального уровня). Так, с использованием шкалы оценки состояния здоровья EQoL-5D авторы Н.В. Мясоедова и Ю.Б. Белоусов (2004) изучили динамику качества жизни при применении различных гипотензивных препаратов — оригинальных амлодипина, эналаприла, ирбесартана и генерического метопролола (*табл. 10.4*).

Таблица 10.4

Результаты исследования динамики качества жизни на фоне лечения гипотензивных препаратов

Уровень показателя QoL	Метопролол	Амлодипин	Эналаприл	Ирбесартан
	Балльная оценка			
Исходно	0,64 ± 0,032	0,68 ± 0,027	0,65 ± 0,038	0,65 ± 0,056
Через 12 нед.	0,65 ± 0,038	0,68 ± 0,034	0,69 ± 0,041	0,67 ± 0,068
Через 24 нед.	0,68 ± 0,028 $p = 0,06$	0,72 ± 0,033 $p = 0,054$	0,71 ± 0,053 $p = 0,053$	0,76 ± 0,064 $p = 0,001$

Как видно из *табл. 10.4*, на фоне использования ирбесартана отмечается достоверное улучшение качества жизни пациентов.

Полученный показатель QoL в дальнейшем используется для расчета соотношения продолжительности жизни и ее качества в виде различных интегрированных показателей:

- эквивалентные годы здоровья/*healthy year equivalents* (HYEs);
- годы сохраненной трудоспособности/*disability adjusted life years* (DALYs);
- сохраненные годы качественной жизни/*quality adjusted life years* (QALYs);
- эквивалент спасенной молодой жизни/*saved young live equivalent* (SAVEs).

Как уже упоминалось ранее, наиболее часто в расчетах используют показатель QALY — величину, количественно обобщающую качество и продолжительность жизни, получаемую умножением длительности рассматриваемого интервала времени, выраженного в годах, на стандартизированный коэффициент или вес (QALY *weight или standardized weight или preference score*), принимающую значение от 0,0 до 1,0 и отражающую связанное со здоровьем качество жизни пациента на этом интервале времени.

Пример. Использование лекарственной технологии А позволяет продлить жизнь пациента на 6 лет, при этом показатель QoL в первые 2 года составит 0,9, последующие 3 года — 0,6. QALY в данном случае будет рассчитано следующим образом:

$$QALY = 2 \times 0,9 + 3 \times 0,6 = 3,6.$$

Таким образом, интегрированная оценка качества жизни QALY в данном примере составит 3,6. Другими словами, из сохраненных 5 лет жизни при применении данной лекарственной технологии пациент проживет с максимальным качеством жизни 3,6 года.

Заключительный этап метода «затраты–полезность» состоит в расчете соотношения стоимости лечения к QALY по формуле:

$$CUR = (DC + IC)/Ut,$$

где CUR (*cost-utility ratio*) — показатель затраты–полезность; DC — прямые затраты при применении данной лекарственной технологии; IC — непрямые затраты при применении данной лекарственной технологии; Ut (utility) — показатель полезности.

Пример. Рассчитаем показатель полезности для препарата А (условия — см. выше), если известно, что 1 год лечения данным препаратом обходится в 7200 руб.

$$CUR = (7200 \text{ руб.} \times 5 \text{ лет})/3{,}6 = 36\,000/3{,}6 = 10\,000 \text{ руб./QALY}.$$

Таким образом, при лечении препаратом А 1 год возвращенной полноценной жизни будет стоить 10 000 руб.

Каким образом могут быть оценены полученные данные?

Западные экономисты считают, что значение соотношения менее 20 тыс. долл. США/QALY говорит о том, что предлагаемая лекарственная технология экономически эффективна, 20–40 тыс. долл. США/QALY — экономически приемлема. 40–60 тыс. долл. США/QALY — пограничный уровень экономической приемлемости, более 60 тыс. долл. США/QALY — дорого, свыше 100 тыс. долл. США/QALY — экономически нецелесообразно.

Представленные стоимостные границы адаптированы для высокоразвитых стран и целиком зависят от развития экономики и степени инвестиций в медицину (*табл. 10.5*).

Таблица 10.5

Границы допустимых затрат на год сохраненной качественной жизни в различных странах

Страна	Допустимый барьер затрат на год сохраненной качественной жизни
Австралия	42–76 тыс. австрал. долл.
Канада	20–100 тыс. канад. долл.
Нидерланды	20 тыс. евро
Швеция	500 тыс. шведских крон
Великобритания	30 тыс. фунтов стерлингов
США	50–100 тыс. долл. США

Анализ «затраты–выгода». При расчетах с использованием данного метода фармакоэкономического анализа как затраты, так и результаты лечения оцениваются в денежном выражении.

Результаты анализа «затраты–выгода»/*cost-benefit analysis* (CBA) представляются либо в виде показателя соотношения выгоды и затрат, либо абсолютной разницы между затратами и выгодой в денежном выражении.

Формулы расчетов:

$$BCR = B/C \text{ или } CBD = C - B,$$

где BCR (*benefit-cost ratio*) — соотношение выгода/затраты; B — выгода (в денежном выражении); C — затраты; CBD (*cost-benefit difference*) — абсолютная разница между затратами и выгодой в денежном выражении.

Пример. Внедрение профилактической программы А позволяет снизить заболеваемость определенной нозологией до 0, экономический эффект от ее внедрения составляет 250 000 руб., стоимость самой программы — 100 000 руб. Затраты на лечение заболевания (без проведения профилактической программы) составят 300 000 руб.

BCR = (250 000 – 100 000)/300 000 = 0,5 или CBD = 300 000 – 150 000 = 150 000 руб.

Таким образом, внедрение данной профилактической программы приводит к двукратной экономии финансовых ресурсов, что в абсолютном выражении составит 150 000 руб.

Использование метода «затраты–выгода» позволяет отчасти компенсировать недостаток метода «затраты–эффективность», связанный с невозможностью оценить общественную ценность ЛС. Использование данного вида фармакоэкономического анализа позволяет сравнивать прямые затраты на лечение с денежным выражением непосредственного эффекта от клинического результата. Такой способ сравнения представляется логичным, однако не совсем понятной в данном случае представляется оценка полученных результатов — как, например, в денежном выражении представить сохраненную жизнь или дополнительные годы жизни. В силу этих и многих других трудностей данный вид фармакоэкономического анализа используется достаточно редко.

10.3.2. Дополнительные методы клинико-экономического анализа

Анализ «стоимость болезни». Данный вид фармакоэкономического анализа относится к дополнительному методу, поскольку получаемые данные выражаются в денежных единицах, а сам метод является несравнительным. Анализ «стоимость болезни»/*cost-of-illness analysis* (CoI) используется для учета и описания всех видов затрат при той или иной патологии на всех этапах ее лечения.

Рассчитывают стоимость болезни по следующей формуле:

$$CoI = (DC_1 + IC_1) + (DC_2 + IC_2) + (DC_3 + IC_3) + ...$$

где CoI — стоимость болезни; DC — прямые затраты; IC — непрямые затраты; 1, 2, 3 — разные этапы лечения (амбулаторный, стационарный, реабилитационный и т.д.).

Таким образом, при анализе «стоимости болезни» результаты оказываемой медицинской помощи, ее эффективность в расчет не принимаются. Данный метод необходим для организаторов здравоохранения и страховых компаний, поскольку он определяет общие стоимостные границы заболевания, выход за пределы которых свидетельствует либо о неполноценности проводимого лечения, либо об его избыточности.

При анализе «стоимости болезни» могут быть использованы результаты проведенных ранее фармакоэкономических исследований основного типа. Так, например, оценка затратности лечения АГ показала, что прямые расходы, представляющие собой индикатор объема вмешательств и медицинской помощи для обеспечения максимального контроля АГ, в разных странах составляют 50–70% общей стоимости этого заболевания. В США доля прямых расходов на лечение АГ достигает 75%.

В России доля прямых и непрямых расходов на стационарном этапе лечения АГ (*табл. 10.6*) составляет соответственно 60 и 40%. Причинами такого соотношения могут быть высокая частота обращения больных АГ за медицинской помощью, значительные расходы на лекарственные препараты и в меньшей степени пожилой возраст больных, доля участия которых в создании валового внутреннего продукта (ВВП) невелика. Расходы на лекарственные препараты в статье прямых расходов на лечение АГ достигают 60–70% и считаются наибольшими среди всех сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 10.6

Расходы на стационарное лечение больных АГ в России
(*экономическое моделирование, 2000*)

Виды расходов	Сумма, млрд руб./год
Прямые расходы:	
◆ общие расходы на стационарное лечение АГ	7,5
◆ общие расходы на стационарное лечение заболеваний, ассоциированных с АГ (ИБС, цереброваскулярные заболевания)	35,14
Непрямые расходы:	
◆ потери вследствие временной нетрудоспособности при АГ	4,7
◆ потери вследствие временной нетрудоспособности в связи с заболеваниями, ассоциированными с АГ	34,14

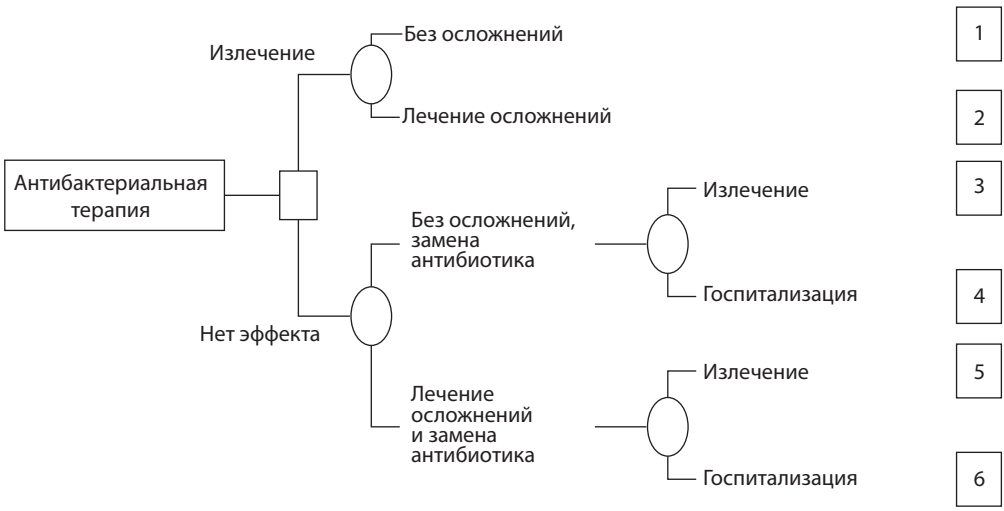
Исходя из полученных данных, может быть разработана целевая программа по лечению АГ, направленная на максимальное снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Моделирующие исследования. «*Древо решений*». Параллельно с изучением литературы и анализом статистических отчетов и исследований в ранних стадиях цикла разработки новых лекарственных препаратов, а также при предварительной оценке фармакоэкономических результатов и показателей используется метод моделирующих исследований. Создание модели течения того или иного заболевания в зависимости от возможных вариантов становится выполнимым при тщательном изучении данных специальной литературы. Результат этого метода так называемое «древо решений» — схема или алгоритм всех прогнозируемых вариантов течения конкретного заболевания.

На *схеме 10.2* представлена упрощенная модель проведения курса антибактериальной терапии амбулаторных больных, в которой учитываются возможность возникновения побочных эффектов от антибиотиков, а также необходимость госпитализации при отсутствии клинического эффекта. Справа представлены шесть возможных исходов проводимой терапии. Экономическая оценка каждого из них с учетом вероятности их развития позволяет прогнозировать вероятные затраты на одного больного и с учетом статистических данных по населению в целом. В то же время создание такой модели позволяет определить, какие данные и о какой «ветви» данного древа не будут достаточными и требуют последующего уточнения. Также компьютерная программа, в основу которой положена такая модель, позволяет прогнозировать экономические затраты в любом медицинском учреждении, вводя специфические для данного региона или стационара коэффициенты. Данный метод

моделирующих исследований используют для изучения затратной эффективности различных антибактериальных режимов.

Схема 10.2. **Курс антибактериальной терапии (упрощенная модель)**



Экономическая оценка должна быть основана на ясных вариантах и надежных эпидемиологических и клинических данных, чтобы объективизировать анализ и выбор будущей стратегии расходования выделяемых на здравоохранение средств. При экономическом анализе необходимо учитывать как входные характеристики (все виды затрат), так и получаемые результаты терапии (клинические и экономические данные).

Предложенная технология моделирования позволяет избежать искажений (различия как затрат, так и результатов), неизбежно возникающих при экстраполировании данных, полученных в одних условиях, на другие. Модель, учитывающая исходные данные, более достоверна и специфична для реальной ситуации, но, как и любая другая модель, является достаточно общей.

Модель Маркова. Построение «древа решений» не считается единственным методом моделирования. В связи с тем что моделирование с построением «древа решений» не позволяет учитывать временной фактор (при этом количество ветвей при изучении ряда состояний может достигать нескольких сотен, что снижает удобство обсчета получаемых данных), при изучении затратной эффективности хронических заболеваний более удобно применять модель Маркова.

Марковский анализ рекомендуют использовать в тех случаях, когда время наступления эффекта может повлиять на его «полезность» (например, раннее диагностирование рака по сравнению с поздним выявлением), когда время наступления события точно не определено или когда клинические решения влияют на исходы, имеющие место на различных этапах жизни больного.

Модель допускает, что пациент всегда находится в одном из конечного количества состояний здоровья, которые называют *состояниями Маркова,* при этом с течением времени возможен переход из одного состояния в другое с известной вероятностью. Временной интервал исследования разделяется на равные отрезки времени (*или циклы Маркова*). Обычно цикл Маркова принимается за 1 год. Для того чтобы

марковский процесс прекратился, в нем должно присутствовать по крайней мере одно состояние здоровья, выйти из которого пациент не сможет. Так как после прохождения достаточного количества циклов весь изучаемый контингент пациентов переходит в замкнутое состояние (т.е. абсорбируется им), подобные состояния именуются *абсорбирующими состояниями*.

Марковский процесс определяется распределением вероятностей между стартовыми состояниями и степенью вероятности переходов, допустимых для отдельных групп пациентов (т.е. процент пациентов каждой стадии заболевания, которые выздоравливают, переносят осложнения или умирают). Типичным методом представления марковских моделей выступает «древо марковских циклов». Каждое состояние отображается в нем в виде ответвлений от марковского узла.

ABC- и VEN-анализы. Наиболее простыми и информативными в условиях ЛПУ считаются ABC- и VEN-анализы.

***Метод функционального учета затрат/Activity Based Costing* (*ABC*)** на протяжении ряда последних лет находится на пике своей популярности. Причина весьма широкого распространения данного метода заключается в том, что с его помощью можно структурированно воссоздать картину формирования стоимости на любом предприятии и предоставить соответствующую информацию в самых различных разрезах (по клиентам, подразделениям, процессам и т.п.). При этом точность определения формирования стоимости представляет собой варьируемую величину и с очевидностью влияет на цену внедрения технологии ABC на предприятии (в процессе соответствующего инжиниринга необходимо, по сути, решать задачу минимизации соотношения цена внедрения/точность определения стоимости), тогда как использование элементов этого метода в практической деятельности дистрибьютерских компаний и аптечных сетей не является особо затратным.

Использование данного вида клинико-экономического анализа в практике ЛПУ позволяет изучить структуру применяющихся в них медикаментов и соответствие расходов на ЛС степени их необходимости.

По результатам проведенного анализа можно ответить на вопросы: целесообразно ли тратятся финансовые средства на лекарства в конкретном ЛПУ; какие шаги необходимо предпринять, чтобы рационализировать лекарственные закупки; какие препараты в первую очередь следует рассмотреть на предмет включения в формуляр, соответствуют ли финансовые затраты данным анализа структуры заболеваемости.

В зависимости от интересов (угла зрения, позиции) исследования можно проводить ABC-анализ следующих видов.

1. Анализ закупок различных препаратов на уровне лечебного учреждения, региона, службы или ведомства, страны.
2. Анализ применяемых при определенной патологии препаратов.
3. Анализ закупок и применения различных групп ЛС, оптимальное распределение по фармакотерапевтическим группам.
4. Анализ использования определенных препаратов внутри одной фармакотерапевтической группы (например, антибиотики) или анализ с точки зрения оригинального и генерических форм одного ЛС.

Несмотря на то что в классическом варианте ABC-анализ проводится по торговым наименованиям, в ряде ситуаций для повышения информативности возможно проведение данного вида анализа по международным непатентованным наименованиям.

Простота и информативность ABC- и VEN-анализов позволяет использовать их при оценке эффективности финансовых затрат в каждом ЛПУ. С 2003 г. в связи с изданием Приказа МЗ РФ от 22.10.2003 № 494 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» данные клинико-экономические анализы должны проводиться в ЛПУ не менее 1 р./год.

Схема проведения ABC- и VEN-анализов

1. Составление таблицы с данными об использованных лекарственных препаратах за определенный промежуток времени (наименование, форма, стоимость упаковки, годовой расход и общая стоимость).

В качестве временного интервала, учитывая сезонные колебания заболеваемости и особенности выделения финансовых ресурсов, целесообразнее выбирать 1 год.

Для определения стоимостных характеристик используют несколько источников информации. Если ЛС используются в амбулаторных условиях, то необходимо рассчитывать затраты по розничным ценам. Желательно использовать усредненные цены аптек, т.к. разница в цене может быть существенной (среднюю, или медиану). Чаще выписывают все цены на анализируемый препарат и берут среднеарифметическое значение или цену, оказавшуюся в середине ценовой матрицы (медиана). Использование медианы оправданно в том случае, если имеется бимодальная кривая распределения цен: цены оказываются в очень дорогой и очень дешевой группе.

Если анализ проводится для ЛС, использованных в стационаре, используется значение среднеарифметической величины цены ЛС, определяемое по бухгалтерским документам.

2. Сортировка строк таблицы в порядке убывания. Расчет расходов учреждения в процентах на каждый отдельный препарат по отношению к общей сумме всех затрат на ЛС по формуле:

$$\text{доля препарата} = \text{общая стоимость препарата} \times 100\%/\text{итого}.$$

3. Расчет кумулятивного процента, который вычисляется последовательным суммированием процентов расходов на каждый лекарственный препарат в порядке убывания их доли в общей сумме расходов.

4. Распределение всех лекарственных препаратов по трем категориям жизненной важности:

Жизненно важные (*vital*)	Лекарства, важные для спасения жизни (например, вакцины); имеющие опасный для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни (инсулины, стероиды, пропранолол и т.п.)
Необходимые (*essential*)	Лекарства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний
Второстепенные (*non-essential*)	Лекарства для лечения легких заболеваний, лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие лекарства с симптоматическими показаниями

VEN-анализ был предложен ВОЗ около 20 лет назад. При использовании этого вида анализа в практике проведения клинико-экономического анализа в нашей стране стало очевидным, что возможно использовать два подхода — формальный

(проверка на соответствие нормативным документам) и экспертный (оценка значимости с позиции конкретного заболевания).

Формальный подход, отражающий воззрение менеджеров, состоит в отнесении препарата к группе V, E или N с точки зрения внесения препаратов в списки, перечни, регулирующие лекарственное обеспечение (например, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств). Для этого рассматривается весь спектр использованных за определенный период препаратов безотносительно к какой-либо патологии. При этом лекарства, входящие в нормативные документы, получают индекс V, тогда как не входящие в указанные документы — индекс N. Индекс E при формальном VEN-анализе не присваивается, т.к. в отечественных нормативных документах эта позиция не нашла своего отражения.

При экспертном анализе специалисты оценивают препараты и медицинские услуги с точки зрения их назначения для диагностики и лечения конкретной патологии.

В настоящее время делаются попытки провести научные обоснования под выбор тех или иных препаратов при присвоении им индексов VEN. Этот подход реализует принципы медицины доказательств: доказанным эффектом, позволяющим отнести препарат к группе V, является результат достоверных исследований (впрочем, препарат с доказанной эффективностью может оказаться и в группе E, если при данной патологии показания к его назначению относительны, и в группе N, если он противопоказан). Таким образом, доказательства эффективности — это не абсолютные условия присвоения препаратам индекса V.

При проведении экспертизы можно ориентироваться на показатели, предлагаемые в *табл. 10.7*.

Таблица 10.7

Экспертиза ЛС по степени жизненной необходимости

№	Критерий	Уровень критерия в зависимости от класса жизненной важности препарата		
		V	E	N
1	Удельный вес больных, получающих данное ЛС	Более 3%	1–3%	Менее 1%
2	Опасность для жизни состояния, на которое действует препарат	Да	Иногда	Редко
3	Потеря трудоспособности из-за состояния, на которое действует препарат	Да	Иногда	Редко
4	ЛС лечит серьезные заболевания	Да	Да	Нет
5	Препарат действует на легкие, самостоятельно проходящие симптомы и состояния	Нет	Возможно	Да
6	Эффективность ЛС установлена	Всегда	Обычно	Необязательно

Таким образом, важной становится информация не только о том, сколько денег было истрачено на приобретение того или иного ЛС, но и скольким больным был назначен препарат и насколько применение данного препарата соответствует современным рекомендациям при лечении определенной нозологии у конкретного пациента.

Ни ABC-, ни VEN-анализы не отвечают на все вопросы относительно рациональности использования ЛС или медицинских услуг. Очевидно, что из-за высокой стоимости одного препарата он может занимать доминирующее положение среди всех назначаемых препаратов группы А, будучи использованным лишь у 1–2% больных.

Таким образом, для получения комплексной оценки целесообразности использования финансовых ресурсов ABC- и VEN-анализы могут быть дополнены частотным анализом и анализом рациональности назначений с использованием критерия *on/off label*.

Частотный показатель — это число пациентов, которым был назначен данный препарат или у которых была применена определенная медицинская услуга.

Если источником информации служит бухгалтерская документация, то этих сведений — о частоте применения технологии — найти не удастся. Информацию о частоте заболевания собирают из первичной документации. При этом необходимо вносить в таблицу только основные диагнозы (хотя при определенных условиях и определенном интересе — и данные о сопутствующей патологии или данные об осложнениях).

Часть препаратов может назначаться тысячам пациентов, часть — двум-трем десяткам. Эта информация крайне важна в данном случае, т.к. позволит принять соответствующее решение с учетом частоты применения ЛС. Очевидно, что препарат, назначаемый массово, не может быть безболезненно исключен из формуляра датируемых лекарств, тогда как препарат, назначаемый единичным больным, может быть легче из него выведен. При этом необходимо исключить возможность исчезновения из формуляра «сиротских лекарств», назначаемых редко, но абсолютно необходимых пациенту. В противном случае нарушится основополагающий принцип справедливости, и в угоду интересам большинства будут принесены интересы меньшинства.

Распределение изучаемой группы лекарственных препаратов по критерию *on/off label* позволит решить, насколько соответствовало назначение данного ЛС конкретному пациенту требованиям типовой клинико-фармакологической статьи (ТКФС).

Off label-назначения классифицируются следующим образом:

- использование противопоказанного препарата;
- назначение ЛС по новым, незарегистрированным показаниям;
- использование в дозах, отличных от указанных в инструкции к препарату;
- использование у детей в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению;
- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- выбор неоговоренного в инструкции пути введения.

Как и в случае частотного анализа, информация о рациональности использования ЛС может быть получена только из первичной документации (медицинская карта амбулаторного или стационарного больного).

В качестве примера сказанного ранее могут быть приведены данные исследования, посвященного изучению эффективности использования финансовых ресурсов при лечении внебольничной пневмонии в стационарных условиях (Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., 2005).

В результате проведенного исследования было сформировано итоговое распределение использованных препаратов по классам A, B и C и группам V, E и N, которое может быть представлено следующим образом (*табл. 10.8*).

Таблица 10.8

ABC- и VEN-анализы фармакотерапии внебольничной пневмонии

Группа	Всего затраты, руб.	Процент от итоговых затрат	Кумулятивный процент	Класс	VEN	Затраты на *off label*	
						руб.	процент от итоговых затрат
Антибактериальные препараты	408 056,13	80,0	80,0	A	V	206 507,88	40,5
Плазмозамещающие и перфузионные растворы	48 102,39	9,4	89,4	B	V	4658,30	0,9
Другие	14 593,23	2,9	92,3	B	N	14 593,23	2,9
Витамины	8003,07	1,6	93,9	B	E	8003,07	1,6
Отхаркивающие	7797,87	1,5	95,4	B	E	1685,57	0,3
Противокашлевые	6751,35	1,3	96,7	C	E	6751,35	1,3
Иммунокорректоры	4976,10	1	97,7	C	N	4259,52	0,8
Антиастматические	4655,88	0,9	98,6	C	E	4655,88	0,9
Антигистаминные	3603,69	0,7	99,3	C	E	2489,61	0,5
Анальгетики-антипиретики	3460,86	0,7	100	C	E	404,66	0,1
Итого	510 000,57	100				254 009,07	49,8

Как видно из *табл. 10.8*, наиболее затратна группа антибактериальных препаратов, на которую использовано 80% всех средств. На втором месте по затратности стала группа плазмозамещающих и перфузионных растворов, на третьем — так называемые другие ЛС. По степени необходимости к группе N (*non-essential,* второстепенные) в связи с недоказанной эффективностью отнесены ЛС из групп «Иммунокорректоры» и «Другие». Таким образом, при проведении ABC- и VEN-анализов по общепринятой методике установлено, что нерационально израсходовано 3,7% выделенных финансовых средств.

Однако при подсчете средств, использованных на *off label*-назначения, установлено, что эффективными были только около половины затрат, поскольку 49,8% средств было израсходовано на приобретение медикаментов, назначение которых в комплексе фармакотерапии пациентов с внебольничной пневмонией не соответствовало указаниям типовой клинико-фармакологической статьи (ТКФС).

Таким образом, использование дополнительного критерия *on/off label* позволяет определить не только объем использованных финансовых ресурсов на закупку определенных ЛС, но и сопоставить полученные данные с рациональностью использования лекарственных препаратов.

Пример. В больнице в основном используется 28 лекарственных препаратов (отдельные лекарственные препараты закупаются в нескольких лекарственных формах). В результате последовательного преобразования данных о закупках в соответствии с вышеприведенной схемой таблица данных приобретает следующий вид (*табл. 10.9*).

Проводим анализ полученных результатов**.**

Больница израсходовала на закупку лекарственных препаратов сумму, равную 695 878,8 рублей. В больнице использовалось 28 препаратов (отдельные лекарственные препараты закупались в нескольких лекарственных формах). При распределении по системе VEN в группу жизненно важных (**V**) вошли 7 препаратов (*сандиммун-неорал, кальция глюконат, кальция хлорид, натрия хлорид, преднизолон, дексаметазон, реополиглюкин)*. В группу необходимых (E) вошло 8 препаратов (*грандаксин, супрастин, орунгал, дипросалик, целестодерм, целестодерм с гарамицином, аспирин, низорал*). Группа второстепенных препаратов была представлена 13 препаратами (*но-шпа, солкосерил, эссенциале, гемодез, димедрол, витамин Е, баралгин, метилурацил, фестал, кавинтон, циклоферон, лидаза, витамин* B_1).

Далее полученный список разделяют на три класса:

- к л а с с A — лекарства, на которые затрачено до 80% объема финансирования;
- к л а с с B — лекарства, на которые затрачено 15% объема финансирования;
- к л а с с C — лекарства, на которые затрачено 5% объема финансирования.

Проведенные ABC- и VEN-анализы показали, что основной объем средств (79%) был израсходован на закупку 14 препаратов (класс А — до 80% расходов). При анализе препаратов этого класса было выявлено, что в него вошли как жизненно важные препараты (сандиммун-неорал, кальция глюконат, реополиглюкин, преднизолон — израсходовано 51,9% средств бюджета), так и второстепенные препараты (эссенциале, солкосерил, гемодез, димедрол — 15,2% средств).

Таблица 10.9

Препарат	Использовано, кол-во упаковок	Цена, руб.	Общая стоимость, руб.	Процент расходов	Кумулятивный процент	VEN
Сандиммун-неорал, 100 мг № 50 капс.	20	12 235,25	24 4705	35,16489	35,16489	V
Кальция глюконат, 10% 10 мл № 10 амп.	1000	55,62	55 620	7,992771	43,15766	V
Эссенциале Н, 5 мл № 5 амп.	200	212,26	42 452	6,100488	49,25815	N
Преднизолон, 5 мг № 100 таб.	1000	30,67	30 670	4,407377	53,66552	V
Реополиглюкин, 400 мл фл.	500	60,56	30 280	4,351332	58,01686	V
Грандаксин, 0,05 № 20 таб.	300	89,15	26 745	3,843342	61,8602	E
Солкосерил, 20% 5 г гель	200	88,72	17 744	2,549869	64,41007	N
Но-шпа, 40 мг 2 мл № 25 амп.	100	167,03	16 703	2,400274	66,81034	N
Эссенциале Н, форте 300 мг № 30 капс.	100	160,27	16 027	2,303131	69,11347	N
Супрастин, 25 мг № 20 таб.	300	52,82	15 846	2,277121	71,39059	E
Гемодез, 6% 400 мл фл.	500	31,24	15 620	2,244644	73,63524	N
Димедрол, 1% 1мл № 10 амп.	2200	6,34	13 948	2,004372	75,63961	N
Экзифин, 1% 10 г крем	100	122,90	12 290	1,766112	77,40572	E
Супрастин, 2% 1 мл № 5 амп.	200	60,63	12 126	1,742545	79,14827	E
Витамин Е, 200 мг № 100 капс.	100	115,12	11 512	1,654311	80,80258	N
Орунгал, 100 мг № 15 капс.	10	1 131,58	11 315,8	1,626117	82,42869	E
Дексаметазон, 0,5 мг № 50 таб.	1000	11,17	11 170	1,605165	84,03386	V
Дипросалик мазь, 30,0	70	149,99	10 499,3	1,508783	85,54264	E
Натрия хлорид, 0,9% 500 мл фл.	500	17,89	8945	1,285425	86,82807	V
Кальция хлорид, 10% 10 мл № 10 амп.	500	17,76	8880	1,276084	88,10415	V
Целестодерм В, 0,1% 15 г мазь	100	86,06	8606	1,23671	89,34086	E
Но-шпа, 40 мг № 100 таб.	100	81,72	8172	1,174342	90,5152	N
Дексаметазон, 4 мг 1 мл № 25 амп.	50	136,69	6834,5	0,982139	91,49734	V
Баралгин, 0,5 № 100 таб.	50	135,20	6760	0,971434	92,46877	N
Аспирин, 0,5 № 100 таб.	50	133,29	6664,5	0,95771	93,42648	E
Метилурацил, 500 мг № 50 таб.	300	22,00	6600	0,948441	94,37493	N
Фестал, 200 мг № 100 таб.	50	126,58	6329	0,909497	95,28442	N
Кавинтон, 5 мг № 50 таб.	50	118,65	5932,5	0,852519	96,13694	N
Целестодерм В с гарамицином, 0,1% 30 г крем	50	117,38	5869	0,843394	96,98034	E
Циклоферон, 12,5% 2 мл № 5 амп.	50	116,98	5849	0,84052	97,82086	N
Низорал, 200 мг № 30 таб.	10	582,52	5825,2	0,8371	98,65796	E
Лидаза, 64 ЕД № 10 амп.	200	23,52	4704	0,67598	99,33394	N
Витамин B_1, 5% 1 мл № 10 амп.	500	9,27	4635	0,666064	100	N

На препараты классов B и C израсходовано 20,85% бюджета.

Проведенный анализ показывает структуру расходов больницы на закупку лекарственных препаратов, позволяет провести реформы в политике закупок и направить основные средства на закупку жизненно важных препаратов.

Сокращение использования таких малоэффективных препаратов, как эссенциале, солкосерил, гемодез, димедрол и др., указанных выше, позволит рационализировать использование 22,7% всех средств лечебного учреждения, выделенных на закупку медикаментов.

Таким образом:

1. ABC- и VEN-анализы позволяют пересмотреть структуру закупок препаратов за счет бюджета в сторону увеличения доли жизненно важных и необходимых. Следует подчеркнуть, что проведение подобного анализа не требует значительных финансовых затрат и позволяет лечебному учреждению рационально использовать имеющиеся средства.
2. Результаты ABC- и VEN-анализов можно использовать как для определения стратегии закупок препаратов, так и для формирования их оптимальных запасов на складе. Например, для группы препаратов с высокой стабильной скоростью продаж возможна высокая точность прогноза, что исключает необходимость в больших запасах на складе. Для группы препаратов, скорость продаж которых изменяется в зависимости от сезона, целесообразно периодическое формирование запасов.
3. Использование дополнительных методик анализов (частотный анализ, определение частоты *off label*-назначений) позволяет повысить информационную ценность получаемых результатов.

Приведенный пример ABC- и VEN-анализов наглядно показывает, что его использование в практике лечебного учреждения может стать хорошей основой для определения приоритетных направлений и оптимизации закупочной политики.

Следовательно, проведение клинико-экономических исследований в ЛПУ, и в первую очередь ABC- и VEN-анализов, составляет неотъемлемую часть внедрения системы управления качеством в здравоохранении и позволяет оптимизировать использование материальных ресурсов, внедрять современные технологии и мониторировать получаемые результаты для проведения последующей их корректировки.

Анализ чувствительности. Экономическая оценка обоснованности применения ЛС, основанная на результатах клинических или другого вида исследований, не дает права надеяться на учет всех возможных факторов, которые могут оказать влияние на сделанные выводы.

Неизбежно существует некоторая погрешность в отношении точности полученных данных. Например, не всегда ясно, какая цена должна быть использована для отражения истинной стоимости программы, если затраты среди пациентов широко варьируют. Из выборки пациентов, участвующих в исследовании, мы можем предсказать в доверительном интервале 95%, что фактические издержки находятся в наблюдаемых пределах.

В таких ситуациях должен быть проведен анализ чувствительности доверительного интервала значений затрат, чтобы узнать о том, чувствительны ли сделанные выводы (т.е. меняются ли они) в соответствии с выбранными величинами издержек

и эффективности. При проведении анализа чувствительности необходимо провести несколько этапов:

- определение меняющихся параметров (стоимость препарата, койко-дня, средняя заработная плата и т.д.);
- определение вероятных колебаний выбранных параметров;
- проведение вычислений, основанных на лучших прогнозах, более и менее консервативных предположениях (например, мы можем проанализировать результаты, предполагая, что фактические издержки равны нижнему значению диапазона, среднему или верхнему значению).

Таким образом, анализ чувствительности доверительного интервала значений меняющихся параметров указывает на неопределенность оценок и свидетельствует о степени достоверности сделанных заключений.

Пример. В клиническом исследовании было установлено, что эффективность применения лекарственной технологии А составляет 90 ± 5%, лекарственной технологии В — 45 ± 5%. Суммарные затраты при применении технологии А равны 600 руб., технологии В — 350 руб.

1. Рассчитаем затратную эффективность препаратов А и В на основании среднего значения клинической эффективности:

$$\text{CER A} = 600/90 \approx 6{,}67 \text{ руб./\%},$$
$$\text{CER B} = 350/45 \approx 7{,}78 \text{ руб./\%}.$$

Следовательно, при эффективности лекарственной технологии А 90% и лекарственной технологии В 45% технология А является доминантной.

2. Предположим, что эффективность технологии А — 85% (минимально возможное значение в пределах доверительного интервала ±5%), а эффективность технологии В — 50% (максимально возможное значение в пределах доверительного интервала ±5%). Рассчитаем затратную эффективность препаратов А и В на основании указанных значений клинической эффективности:

$$\text{CER A} = 600/85 \approx 7{,}06 \text{ руб./\%},$$
$$\text{CER B} = 350/50 = 7{,}0 \text{ руб./\%}.$$

Значит, при условии, что эффективность технологии А снизится на 5% от величины среднего значения, а технологии В — повысится на 5%, доминантной станет лекарственная технология В.

Итак, применение фармакоэкономических методов оценки различных подходов в лечении заболеваний представляет собой технологию, позволяющую определить место тех или иных лекарственных препаратов в существующем многообразии рекомендаций, формуляров и стандартов лечения. Безусловное преимущество этого подхода заключается в том, что выводы, полученные в таких исследованиях, основаны не только на клинической эффективности, но и на экономической целесообразности. Получение таких данных, несомненно, имеет большое практическое значение, т.к. позволяет формировать реально доступные формуляры лекарственных препаратов, адаптированные для любой системы здравоохранения, исходя из возможностей ее финансирования и обеспечения. Использование результатов экономической оценки органами здравоохранения могло бы упорядочить, скоординировать и объективизировать процесс принятия решений о лекарственном обеспечении.

Тема 2

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лекция 11

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

(*Н.А. Егорова*)

Структура, типы и локализация β-адренорецепторов. β-адреноблокаторы — препараты, действие которых обусловлено блокирующим действием на β-адренорецепторы в различных органах и тканях. Препараты широко применяются в клинической практике с начала 1960-х годов, обладают гипотензивным, антиангинальным, антиишемическим, антиаритмическим и органопротективными эффектами.

Особенности молекулярной структуры β-адренорецепторов обеспечивают каскад активности G-протеина и фермента аденилатциклазы, образование циклического АМФ из АТФ-активации протеинкиназы. Под действием протеинкиназы происходит повышение фосфорилирования кальциевых каналов с увеличением тока ионов Ca^{2+} внутрь клетки в период вольтажиндуцированной деполяризации, а также Ca^{2+}-индуцированное высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазмотического ретикулума с повышением уровня цитозольного кальция, что в результате сопровождается увеличением частоты и эффективности проведения импульса, силы сокращения и дальнейшего расслабления.

Различают два типа β-адренорецепторов — β_1 и β_2, соотношение их неодинаково в различных органах и тканях. Эффекты стимуляции разных типов β-адренорецепторов представлены в *табл. 11.1*.

Фармакодинамика β-адреноблокаторов. Действие β-адреноблокаторов ограничивает β-адренорецепторы сердца от влияния эндогенных агонистов, обеспечивая отрицательные хроно-, дромо-, батмо- и инотропный эффекты.

Фармакодинамические эффекты преимущественной блокады β_1-адренорецепторов:

- уменьшение ЧСС (отрицательное хронотропное, брадикардитическое действие);
- снижение АД (снижение постнагрузки, гипотензивное действие);

Таблица 11.1

Локализация и соотношение β-адренорецепторов в органах и тканях

Орган или ткань	Рецептор	Эффекты стимуляции
Окончания синаптических нервов	β_2	Увеличение высвобождения норадреналина
Окончания холинергических нервов	β_2	Увеличение высвобождения ацетилхолина
Глаза	β_1	Увеличение образования внутриглазной жидкости
Слезные железы	β_2	Увеличение секреции слезной жидкости
Сердце (миокард)	$\beta_1 > \beta_2$	Увеличение частоты и силы сокращений, увеличение AV-проведения: повышение возбудимости миокарда
	β_2	Увеличение частоты и силы сердечных сокращений
Сосуды	$\beta_{1,2}$	Расширение коронарных артерий
	β_2	Расширение других артерий и вен
Почки (юкстагломерулярный аппарат)	$\beta_{1,2}$	Увеличение секреции ренина Ингибирование канальцевой реабсорбции натрия
Бронхи	$\beta_2 > \beta_1$	Бронходилатация
Слюнные железы	β_1	Увеличение секреции амилазы
Пищевод	β_1 и β_2	Ослабление перистальтики, снижение тонуса нижнего сфинктера пищевода
Желудок	β_1 и β_2	Ослабление перистальтики, уменьшение секреции соляной кислоты
Кишечник	β_1 и β_2	Ослабление перистальтики
Мочевой пузырь	β_2	Сокращение детрузора
Матка	β_2	Расслабление (при беременности)
Скелетные мышцы	$\beta_2 > \beta_1$	Усиление гликогенолиза, усиление тремора
Печень	$\beta_2 > \beta_1$	Усиление гликогенолиза и глюконеогенеза (повышение уровня глюкозы в крови)
Поджелудочная железа	$\beta_2 > \beta_1$	Увеличение секреции инсулина, глюкагона, соматостатина; торможение внешнесекреторной функции
Жировые клетки	β_2	Усиление липолиза

- замедление AV-проводимости (отрицательное дромотропное действие);
- снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное, антиаритмическое действие);
- снижение сократительной способности миокарда (отрицательное инотропное, антиаритмическое действие);
- снижение давления в системе воротной вены (за счет уменьшения печеночного и мезентериального артериального кровотока);
- уменьшение образования внутриглазной жидкости (снижение внутриглазного давления);
- психотропные эффекты для β-адреноблокаторов, проникающих через ГЭБ (слабость, сонливость, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации и т.д.);

- синдром отмены в случае внезапного прекращения приема короткодействующих β-адреноблокаторов (гипертензивная реакция, обострение коронарной недостаточности, включая развитие нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда или внезапной смерти).

Фармакодинамические эффекты частичной или полной блокады β_2-адренорецепторов:

- повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, включая крайнюю степень ее выраженности — бронхоспазм;
- нарушение мобилизации глюкозы из печени в кровь вследствие торможения гликогенолиза и глюконеогенеза, оказывая потенцирующее гипогликемизирующее действие инсулина и других гипогликемических препаратов;
- повышение тонуса гладкой мускулатуры артерий — артериальная вазоконстрикция, вызывающая увеличение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), коронароспазм, уменьшение почечного кровотока, снижение кровообращения в конечностях, гипертензивную реакцию на гиперкатехоламинемию при гипогликемии, феохромоцитоме, после отмены клонидина, во время операции или в послеоперационном периоде.

К определяющим фармакологическим свойствам β-адреноблокаторов относятся β_1-селективность (кардиоселективность) и степень селективности, внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА), мембраностабилизирующее действие, дополнительные вазодилатирующие свойства, степень липофильности и длительность действия препарата.

Кардиоселективность β-блокатора оценивают степенью ингибирования β-адренорецепторов по ЧСС, АД, тремору пальцев, тонусу бронхов в сравнении с эффектами пропранолола, селективность которого принята за 1. Преимущественная блокада β_1-адренорецепторов определяет индекс селективности β-блокаторов, уменьшение эффектов блокады β_2-адренорецепторов, снижая вероятность побочных эффектов. Степень селективности отражает интенсивность связи с β-адренорецептором и определяет выраженность силы и длительности действия β-блокатора (*табл. 11.2*).

Таблица 11.2

Индекс кардиоселективности β-адреноблокаторов

Препарат	Отношение Ci/β_1 / Ci/β_2		Препарат	Отношение Ci/β_1 / Ci/β_2
Пропранолол	1,8:1 (неселективный)		Бетаксолол	1:35
Метопролол	1:20		Бисопролол	1:75
Атенолол	1:35		Небиволол	1:300

Длительный прием β-блокаторов способствует увеличению количества β-рецепторов, что определяет постепенное нарастание эффектов β-адреноблокады и значительно выраженный синдром отмены в случае внезапной отмены, особенно короткодействующих β-блокаторов.

К первому поколению относят β-блокаторы, в одинаковой степени вызывающие блокаду β_1- и β_2-адренорецепторов (неселективные), — пропранолол, надолол. Определенное преимущество имеют неселективные β-адреноблокаторы без ВСА.

Ко второму поколению относят селективные β_1-адреноблокаторы (кардиоселективные) — атенолол, бисопролол, бетаксолол, метопролол, небиволол, талинолол, окспренолол, ацебутолол, целипролол. В низких дозах β_1-селективные препараты мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими β_2-адренорецепторами (тонус бронхов, тонус сосудов, матки, секрецию инсулина, гликонеогенез), поэтому имеют преимущества по выраженности гипотензивного действия, меньшей частоте побочных эффектов по сравнению с неселективными. Высокий уровень селективности β_1-адреноблокады дает возможность применения у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, курильщиков, за счет менее выраженной реакции на катехоламины, пациентов с гиперлипидемиями, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, нарушениями периферического кровообращения по сравнению с неселективными и менее селективными β-адреноблокаторами.

Степень селективности β-адреноблокаторов определяет влияние на ОПСС как один из компонентов гипотензивного эффекта. Селективные β_1-адреноблокаторы не оказывают существенного влияния на ОПСС. Неселективные β-адреноблокаторы за счет блокады β_2-рецепторов сосудов могут усиливать вазоконстрикторный эффект и повышать ОПСС.

Состояние селективности β_1-адреноблокаторов дозозависимо: увеличение дозы кардиоселективного препарата сопровождается уменьшением селективности действия и клиническими проявлениями блокады β_2-адренорецепторов, в больших дозах β_1-селективные препараты утрачивают селективность.

Выделяют β-адреноблокаторы, обладающие дополнительным вазодилатирующим действием (3-е поколение). Учитывая разные механизмы развития вазодилатирующего эффекта, эту группу β-адреноблокаторов называют препаратами с комбинированным механизмом действия. К ним относят лабеталол (неселективный β-блокатор) с дополнительным α_1-адреноблокирующим действием, карведилол (неселективный β-блокатор) с дополнительным α_1-адреноблокирующим действием, дилевалол (неселективный β-блокатор) с частичным агонизмом к β_2-адренорецепторам сосудов, небиволол (β_1-адреноблокатор) с активацией эндотелиального NO.

В зависимости от степени селективности и наличия вазодилатирующих свойств M.R. Bristow в 1998 г. была предложена классификация β-адреноблокаторов (*табл. 11.3*).

Некоторые β-адреноблокаторы обладают способностью к частичной активации β-адренорецепторов, т.е. частичной агонистической активности (ВСА) — алпренолол, ацебуталол, окспренолол, пенбутолол, пиндолол, талинолол, практолол. Наиболее выражена собственная симпатомиметическая активность у пиндолола. ВСА β-блокаторов ограничивает уменьшение ЧСС в покое, что находит применение у пациентов с исходно низкой ЧСС.

Мембраностабилизирующее действие некоторых β-блокаторов (пропранолол, бетаксолол, бисопролол, окспренолол, пиндолол, талинолол) характеризуется блокированием быстрых натриевых каналов, проявляя антиаритмическое действие.

Фармакокинетика β-адреноблокаторов. Различия в продолжительности действия β-адреноблокаторов зависят от особенностей химического строения, липофильности и путей элиминации. Выделяют гидрофильные, липофильные и амфофильные препараты.

Липофильные препараты, как правило, метаболизируются в печени и имеют сравнительно короткий период полувыведения ($T½$). Липофильность сочетается

Таблица 11.3

Классификация β-адреноблокаторов
(*по M.R. Bristow, 1998*)

Поколение	Свойства	Типичный представитель
1-е	Неселективные: $\beta_1/\beta_2 = 1$	Пропранолол, тимолол
2-е	Кардиоселективные: $\beta_1/\beta_2 > 10$	Метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол
3-е β-блокаторы с вазодилатирующими свойствами	Неселективные Селективные	Карведилол Небиволол

с печеночным путем элиминации. Липофильные препараты быстро и полностью (более 90%) всасываются в ЖКТ. Биодоступность большинства липофильных β-блокаторов (пропранолол, метопролол, алпренолол и др.) в связи с эффектом «первого прохождения» через печень составляет немногим больше 10–40%, а их метаболизм в печени достигает 80–100% (*табл. 11.4*).

Состояние печеночного кровотока влияет на скорость метаболизма, на величины разовых доз и кратность приема липофильных препаратов. Это необходимо учитывать при лечении пожилых пациентов, больных ХСН, при циррозе печени. При тяжелой печеночной недостаточности скорость элиминации снижается пропорционально снижению функции печени. Липофильные препараты при длительном применении могут сами уменьшать печеночный кровоток, замедлять свой собственный метаболизм и метаболизм других липофильных препаратов. Этим объясняются увеличение *T½* и возможность уменьшения разовой (суточной) дозы и кратности приема липофильных препаратов, нарастание эффекта, угрозы передозировки.

Существенно влияние уровня микросомального окисления на метаболизм липофильных препаратов. Препараты, индуцирующие микросомальное окисление липофильных β-блокаторов (злостное курение, алкоголь, рифампицин, барбитураты, дифенин), значительно ускоряют их элиминацию, снижают выраженность эффек-

Таблица 11.4

Фармакокинетические параметры липофильных β-адреноблокаторов

Препарат	β_1-селективность	ВСА/α-адреноблокада	*T½*, ч	Связь с белками плазмы, %	Элиминация	
					печенью, %	почками, %
Пропранолол	0	0/0	2–5	93	100	0
Окспренолол	0	$+2\beta_1 = \beta_2$	1–4	80	100	0
Тимолол	0	0/0	4–5	10	80	20
Бетаксолол	+2	0/0	16–22	50	85	15
Метопролол	+2	0/0	3–4	10	100	0
Лабетолол	0	$+1\beta_2/+2$	3–4	50	100	0
Карведилол	+1	0/+1	6–7		100	0
Небиволол	+8	0/0	10–50	98	99,5	0,5

та. Противоположное влияние оказывают ЛС, замедляющие печеночный кровоток, уменьшающие скорость микросомального окисления в гепатоцитах (циметидин, хлорпромазин).

Среди липофильных β-адреноблокаторов применение бетаксолола не требует коррекции дозы при печеночной недостаточности, однако при применении бетаксолола требуется коррекция доз препарата при тяжелой ХПН и проведении диализа. Коррекция дозы метопролола проводится при тяжелых нарушениях функции печени.

Липофильность β-блокаторов способствует их проникновению через ГЭБ, в камеры глаза.

Гидрофильные β-блокаторы выводятся преимущественно почками в неизмененном виде и имеют более продолжительный *T½*. Гидрофильные препараты не полностью (30–70%) и неравномерно (0–20%) всасываются в ЖКТ, экскретируются почками на 40–70% в неизмененном виде либо в виде метаболитов, имеют больший *T½* (6–24 ч), чем липофильные β-блокаторы (*табл. 11.5*).

Таблица 11.5

Фармакокинетические параметры гидрофильных β-адреноблокаторов

Препарат	β_1-селективность	ВСА/α-адреноблокада	*T½*, ч	Связь с белками плазмы, %	Элиминация	
					печенью, %	почками, %
Атенолол	+2	0/0	6–9	5	10	90
Надолол	0	0/0	14–24	25	0	100
Пенбутолол	0	+1/0	24–27	98	5	95
Соталол	0	0/0	7–18	0	20	80
Талинолол	+2	+1/0			10	90
Эсмолол	+2	0/0	9 мин	55	0	0

Сниженная скорость клубочковой фильтрации (у пожилых больных, при ХПН) уменьшает скорость экскреции гидрофильных β-блокаторов, что требует уменьшения дозы и кратности приема. Ориентироваться можно по сывороточной концентрации креатинина, уровень которой повышается при снижении скорости клубочковой фильтрации (менее 50 мл/мин). В этом случае кратность назначения гидрофильного β-блокатора должна быть через день. Из гидрофильных β-блокаторов только пенбутолол не требует коррекции дозы при нарушении функции почек. Надолол не снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, оказывая вазодилатирующий эффект на почечные сосуды. Влияние уровня микросомального окисления на метаболизм гидрофильных β-блокаторов несущественно.

β-блокаторы сверхкороткого действия разрушаются эстеразами крови и используются исключительно для внутривенных инфузий. Их *T½* очень короткий, и действие заканчивается через 30 мин после прекращения инфузии. Такие препараты используются для лечения острой ишемии, пароксизма наджелудочковой тахикардии в период операции или в послеоперационном периоде. Кратковременность действия делает более безопасным их применение у больных гипотонией, при сердечной недостаточности, а β_1-селективность препарата (эсмолол) — при явлениях бронхообструкции.

Амфофильные β-блокаторы растворяются в жирах и воде (ацебутолол, бисопролол, пиндолол, целипролол) и имеют два пути элиминации: печеночный метаболизм и почечную экскрецию (*табл. 11.6*).

Таблица 11.6

Фармакокинетические параметры амфофильных β-адреноблокаторов

Препарат	β_1-селективность	ВСА/α-адреноблокада	*T½*, ч	Связь с белками плазмы, %	Элиминация	
					печенью, %	почками, %
Ацебутолол	+1	$+1\beta_1/0$	3–4	25	60	40
Бисопролол	+3	0/0	10–12	30	50	50
Пиндолол	0	$+3\beta_2$	3–4	57	60	40
Целипролол	+2	$+2\beta_2/+1$	5–6	30	40	60

Сбалансированный клиренс этих препаратов определяет безопасность их применения у больных с умеренной почечной и печеночной недостаточностью, низкую вероятность взаимодействия с другими ЛС. Скорость элиминации препаратов снижается только при тяжелой почечной и печеночной недостаточности (при тяжелой почечной или печеночной недостаточности суточные дозы необходимо уменьшить в 1,5–2 раза). Амфофильный β-адреноблокатор пиндолол при ХПН может повысить почечный кровоток.

Дозирование β-адреноблокаторов. Дозы β-блокаторов необходимо подбирать индивидуально, ориентируясь на клинический эффект, уровни ЧСС и АД. Начальная доза β-блокатора должна составлять $^1/_8$–$^1/_4$ средней терапевтической разовой дозы, при недостаточном эффекте дозу увеличивают через каждые 3–7 дня до средней терапевтической разовой дозы. ЧСС в покое в вертикальном положении должна быть в пределах 55–60 уд./мин, систолическое АД — не ниже 100 мм рт. ст. Максимальная выраженность β-адреноблокирующего эффекта наблюдается через 4–6 нед. регулярного приема препарата, особенного контроля в эти сроки требуют липофильные β-блокаторы, способные замедлять свой собственный метаболизм. Кратность приема препарата зависит от частоты ангинозных приступов и длительности действия β-адреноблокатора.

Следует учитывать, что продолжительность брадикардитического и гипотензивного действия β-адреноблокаторов значительно превышает их *T½*, а продолжительность антиангинального действия меньше, чем продолжительность отрицательного хронотропного эффекта.

Терапевтический эффект β-блокаторов. *Механизмы антиангинального и антиишемического эффектов β-адреноблокаторов при лечении стенокардии.* Улучшение баланса между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его по коронарным артериям может быть достигнуто за счет увеличения коронарного кровотока и путем снижения потребности миокарда в кислороде.

В основе антиангинального и антиишемического действия β-адреноблокаторов лежит их способность влиять на гемодинамические параметры — снижать потребление кислорода миокардом за счет уменьшения ЧСС, сократительной способно-

сти миокарда и системного АД. β-адреноблокаторы, уменьшая ЧСС, увеличивают продолжительность диастолы. Доставка кислорода к миокарду левого желудочка осуществляется в основном в диастолу, т.к. в систоле коронарные артерии сдавливаются окружающим миокардом и продолжительность диастолы определяет уровень коронарного кровотока. Снижение сократительной способности миокарда наряду с удлинением времени диастолического расслабления при снижении ЧСС способствует удлинению периода диастолической перфузии миокарда. Уменьшение диастолического давления в левом желудочке за счет снижения сократительной способности миокарда при снижении системного АД способствует увеличению градиента давления (разницы диастолического давления в аорте и диастолического давления в полости левого желудочка), обеспечивающего коронарную перфузию в диастолу.

Снижение системного АД определяется уменьшением сократительной способности миокарда со снижением сердечного выброса на 15–20%, торможением центральных адренергических влияний (для препаратов, проникающих через ГЭБ) и антирениновым (до 60%) действием β-адреноблокаторов, что вызывает снижение систолического АД, а затем диастолического АД.

Снижение ЧСС и уменьшение сократительной способности миокарда в результате блокады β-адренорецепторов сердца приводит к увеличению объема и конечного диастолического давления в левом желудочке, что корригируется сочетанием β-адреноблокаторов с препаратами, уменьшающими венозный возврат крови к левому желудочку (нитровазодилататоры).

Рекомендуемые российскими рекомендациями Комитета экспертов ВНОК (2004) антиангинальные дозы и кратность приема β-адреноблокаторов у больных стабильной стенокардией и эквивалентные суточные дозы представлены в *табл. 11.7*.

Таблица 11.7

Препараты β-адреноблокаторов в лечении стенокардии

Препарат	Селективность	ВСА	Средняя доза, мг/сут	Кратность приема
Пропранолол	Нет	Нет	20–80*	4
Метопролол	β_1	Нет	25–200 50–200*	1 2
Атенолол	β_1	Нет	50–200*	1–2
Бисопролол	β_1	Нет	10	1
Бетаксолол	β_1	Нет	10–20	1
Ацебутолол	β_1	Да	200–600*	2
Тимолол	Нет	Нет	10*	2
Надолол	Нет	Нет	40–80	1
Пиндолол	Нет	Да	2,5–7,5*	3
Небиволол	β_1	Нет	2,5–5	1
Карведилол	Нет	Нет	25–50*	2

Примечание: β_1 — селективный препарат; ВСА — внутренняя симпатомиметическая активность; * — разовая доза.

Метаанализ N. Freemantle (1999) 31 РКИ, включавших длительное применение β-блокаторов у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, показал снижение смертности на 23% (ОР = 0,77). Причем липофильные β-блокаторы вне зависимости от селективности в большей степени оказывают протективное влияние при длительном применении, уменьшая риск повторного инфаркта миокарда, внезапной смерти и общей смертности этой группы пациентов (*табл. 11.8*). Такие свойства отмечены у метопролола, пропранолола (исследование BHAT, 3837 больных), тимолола (Norwegian MSG, 1884 больных). Липофильные β-блокаторы с ВСА имеют меньшую профилактическую антиангинальную эффективность. Эффекты карведилола и бисопролола по кардиопротективным свойствам сопоставимы с эффектами ретардированой формы метопролола. Гидрофильные β-блокаторы — атенолол, соталол — не влияли на общую летальность и частоту внезапной смерти у пациентов ИБС.

Таблица 11.8

Кардиопротективная эффективность β-адреноблокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда

Суммированные группы β-блокаторов	Снижение риска смерти, %
Гидрофильные β-блокаторы (атенолол и соталол, 3 РКИ)	10
β-блокатор с ВСА (алпренолол, окспренолол, пиндолол, практолол; 11 РКИ)	11
β-блокатор без ВСА (14 РКИ)	28 ($p < 0,05$)
Неселективные β-блокаторы (пропранолол, соталол, тимолол, 6 РКИ)	27 ($p < 0,05$)
β-селективные β-блокаторы (атенолол и метопролол, 8 РКИ)	31 ($p < 0,05$)
Липофильные β-блокаторы (метопролол, пропранолол, тимолол, 11 РКИ)	30 ($p < 0,05$)

Недавний метаанализ D.F. Shu (2012), посвященный оценке отдаленных эффектов β-блокаторов у больных стабильной стенокардией (26 РКИ, $n = 6108$), показал достоверный эффект по влиянию на прогноз в сравнении с отсутствием лечения, тогда как их влияние на прогноз было сопоставимым с другими антиангинальными препаратами (антагонистами кальция) (*табл. 11.9*). Вместе с тем применение β-блокаторов остается важным при лечении стабильной стенокардии и после перенесенного острого инфаркта миокарда (Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК), 2013).

Таблица 11.9

Влияние β-блокаторов на прогноз у больных стабильной стенокардией

Исход	Относительный риск против		
	отсутствия лечения	плацебо	антагонистов кальция
Общая смертность	0,40*	0,93	0,84
Фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда	—	0,82	1,08
Потребность в реваскуляризации	—	—	1,36
Нестабильная стенокардия	0,14	3,32	—

* Статистическая значимость.

Для вторичной профилактики β-адреноблокаторы показаны всем пациентам, перенесшим *Q*-зубцовый инфаркт миокарда в течение как минимум 3 лет при отсутствии абсолютных противопоказаний к назначению препаратов этого класса, особенно пациентам старше 50 лет, с инфарктом передней стенки левого желудочка, ранней постинфарктной стенокардией, высокой ЧСС, желудочковыми нарушениями ритма сердца, явлениями стабильной ХСН.

Механизмы действия и клиническая эффективность β-блокаторов при ХСН. Терапевтический эффект β-блокаторов при ХСН связан с прямым антиаритмическим действием, позитивным влиянием на функцию левого желудочка, уменьшением хронической ишемии дилатированного желудочка даже при отсутствии ИБС, подавлением процессов апоптоза миокардиоцитов, активируемых в условиях β_1-адренергической стимуляции.

Как известно, при ХСН в плазме крови повышается уровень базального норадреналина. Это поясняется тем, что увеличивается продукция данного норадреналина окончаниями адренергических нервов, растет скорость поступления в плазму крови и уменьшается клиренс норадреналина из плазмы крови, при котором повышается допамин и часто адреналин. Концентрация базального уровня норадреналина плазмы крови становится независимым предиктором смерти при ХСН. Первоначальное повышение активности симпатоадреналовой системы при ХСН носит компенсаторный характер и приводит к повышению сердечного выброса, перераспределению регионарного кровотока в сторону сердца и скелетной мускулатуры. Почечная вазоконстрикция способствует улучшению перфузии жизненно важных органов. В дальнейшем повышение активности симпатоадреналовой системы приводит к росту потребности кислорода миокардом, усилению ишемии, нарушению ритма сердца, прямым влияниям на кардиомиоциты — ремоделированию, гипертрофии, апоптозу и некрозу.

При длительном повышенном уровне катехоламинов β-адренорецепторы миокарда переходят в состояние сниженной чувствительности к нейромедиаторам (состояние десинситизации) за счет сокращения числа рецепторов на плазматической мембране, нарушения сопряжения рецепторов с аденилатциклазой. Плотность β-адренорецепторов миокарда уменьшается наполовину, степень снижения рецепторов пропорциональна тяжести ХСН, сократимости миокарда и фракции выброса; меняется соотношение β_1/β_2-адренорецепторов в сторону увеличения β_2-адренорецепторов. Нарушение сопряжения β-адренорецепторов с аденилатциклазой приводит к прямым кардиотоксическим эффектам катехоламинов, перегрузке митохондрий кардиомиоцитов ионами кальция, нарушению процессов рефосфорилирования АДФ, истощению запасов креатинфосфата и АТФ. Активация фосфолипаз и протеаз способствует разрушению клеточной мембраны и гибели кардиомиоцитов. Снижение плотности β-адренорецепторов в миокарде сочетается с истощением локальных запасов норадреналина, нарушению адекватной нагрузке адренергической поддержки миокарда, прогрессированию заболевания.

Положительными эффектами β-блокаторов при ХСН считаются снижение симпатической активности, уменьшение ЧСС, антиаритмический эффект, улучшение диастолической функции, уменьшение гипоксии миокарда и регрессия гипертрофии левого желудочка, уменьшение некроза и апоптоза кардиомиоцитов, уменьшение выраженности застойных явлений за счет блокады РААС.

На основании данных РКИ с применением бисопролола (CIBIS II, более 2600 больных), карведилола (COPERNICUS, более 2200 больных) и метопролола сукцината в форме с замедленным высвобождением (MERIT-HF, 4000 больных) о достоверном снижении риска смерти на 35%, уменьшении частоты госпитализаций указанные выше β-блокаторы рекомендованы больным ХСН всех функциональных классов (*уровень доказанности А*). Результаты исследования SENIORS с применением небиволола показало небольшое, но достоверное суммарное снижение частоты госпитализаций и смертей у больных ХСН старше 75 лет, что позволило рекомендовать небиволол для лечения больных ХСН старше 70 лет (*уровень доказанности В*). Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН противопоказано (*уровень доказанности А*).

Тяжесть декомпенсации ХСН, пол, возраст, уровень исходного давления (систолическое АД не менее 85 мм рт. ст.) и исходная ЧСС не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов. Назначение β-блокаторов начинается с $^1/_8$ терапевтической дозы пациентам с достигнутой стабилизацией состояния ХСН. β-адреноблокаторы в лечении ХСН не относятся к препаратам «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации. Начальная терапия β_1-адреноблокатором может быть оправданна в клинических ситуациях преобладания выраженной тахикардии при невысоком АД с последующим присоединением ингибитора АПФ.

Тактика назначения β-адреноблокаторов у больных ХСН представлена в *табл. 11.9*. В первые 2–3 мес. применение даже малых доз β-блокаторов вызывает повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение систолической функции миокарда, что требует титрования дозы назначаемого больному ХСН β-блокатора, динамического наблюдения за клиническим течением заболевания. В этих случаях рекомендуется увеличение доз диуретиков, ингибиторов АПФ, применение положительных инотропных препаратов (малых доз сердечных гликозидов или сенситизаторов кальция — левосимендана), более медленное титрование дозы β-адреноблокатора.

Противопоказания к назначению β-адреноблокаторов при ХСН:

- бронхиальная астма или тяжелая патология бронхов, сопровождающаяся нарастанием симптомов бронхообструкции при назначении β-адреноблокатора;
- симптомная брадикадия (менее 50 уд./мин);
- симптомная гипотония (менее 85 мм рт. ст.);
- AV-блокада II степени и выше;
- тяжелый облитерирующий эндартериит.

Абсолютно показанным считается назначение β-адреноблокаторов пациентам с ХСН и сахарным диабетом 2-го типа. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются при наличии сахарного диабета. Применение некардиоселективного β_1- и β_2-адреноблокатора с дополнительными свойствами α_1-адреноблокатора карведилола у таких пациентов может быть средством выбора за счет улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину (*степень доказанности А*).

Дозы β-ареноблокаторов для лечения больных ХСН, закрепленные Национальными рекомендациями ВНОК и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), представлены в *табл. 11.10*.

Таблица 11.10

Стартовые и целевые дозы β-адреноблокаторов для лечения больных ХСН

Препарат	Стартовая доза		Целевая доза	
	мг	кратность	мг	кратность
Бисопролол	1,25	1	10	1
Метопролола сукцинат CR/XL (беталок ЗОК)	12,5	1	100	1
Карведилол	3,125	2	25	2
Небиволол (старше 70 лет)	1,25	1	10	1

Требуется дальнейшее уточнение эффективности препаратов этой группы у отдельных демографических групп пациентов, пожилых пациентов, у больных мерцательной аритмией.

Механизмы гипотензивного действия β-адреноблокаторов. β-адреноблокаторы относятся к препаратам стартовой терапии в лечении АГ. β-адреноблокаторы считаются препаратами первого ряда в лечении АГ у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда, страдающих стабильной стенокардией, ХСН, у лиц с непереносимостью ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов АТ II, у женщин детородного возраста, планирующих беременность.

В результате блокады β-адренорецепторов сердца снижаются ЧСС и сократительная способность миокарда, уменьшается сердечный выброс. Блокада β-адренорецепторов в клетках юкстагломерулярного аппарата почек приводит к тому, что сокращаются секреция ренина и образование ангиотензина, замедляется ОПСС. Уменьшение продукции альдостерона способствует уменьшению задержки жидкости. Изменяется чувствительность барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, угнетается высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон; торможение центральных адренергических влияний (для β-адреноблокаторов, проникающих через ГЭБ).

Применение β-адренорблокаторов способствует снижению систолического и диастолического АД, контролю АД в ранние утренние часы, нормализации суточного профиля АД. β-адреноблокаторы в результате снижения активности симпатоадреналовой системы и РААС способствуют регрессу ГЛЖ, хотя и уступают антигипертензивным препаратам других классов. Опосредованное снижение уровня альдостерона ограничивает симуляцию фиброза миокарда, улучшая диастолическую функцию левого желудочка.

Степень селективности β-адреноблокаторов определяет влияние на ОПСС: β_1-адреноблокаторы не оказывают существенного влияния на ОПСС, неселективные за счет блокады β_2-рецепторов сосудов могут усиливать вазоконстрикторный эффект и повышать ОПСС. β-адреноблокаторы с дополнительным вазодилатирующим действием или α-β-адреноблокатор лабетолол относятся к препаратам выбора при угрозе расслаивания аневризмы аорты на фоне повышения АД. Лабетолол — препарат выбора в лечении гипертонического криза, осложненного острой коронарной недостаточностью, парентеральное введение неселективного β-адреноблокатора показано при развитии тахикардии или нарушениях ритма сердца. Лабетолол и эсмолол считают препаратами выбора ведения больных с черепно-мозговыми травмами, осложненными гипертоническими кризами.

Лабетолол и окспренолол — препараты выбора для контроля уровня АД у беременных в случае непереносимости метилдопы. Эффективность пиндолола сравнима с окспренололом и лабетололом. При длительном применении атенолол снижает массу новорожденного и плаценты, что связано со замедлением фетоплацентарного кровотока.

В *табл. 11.11* представлены основные дозы и кратность приема β-адреноблокаторов для лечения АГ.

Таблица 11.11

Суточные дозы и кратность приема β-адреноблокаторов для лечения АГ

Препарат	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема	Препарат	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема
Атенолол	25–100	1–2	Надолол	40–160	1
Ацебутолол	200–800	1–2	Небиволол	2,5–5	1
Бетаксолол	10–20	1	Окспренолол	60–200	2–3
Бисопролол	2,5–10	1	Пиндолол	10–40	2–3
Карведилол	25–75	2	Пропранолол	60–160	2–3
Лабетолол	200–800	2–3	Соталол	80–160	1–2
Метопролол	50–200	2–3	Целипролол	200–500	1–2

Контроль терапии β-адреноблокаторами при АГ. Эффективная ЧСС на максимуме ожидаемого действия очередной дозы β-адреноблокатора (обычно через 2 ч после приема) составляет 55–60 уд./мин. Стабильный гипотензивный эффект наступает через 3–4 нед. регулярного приема препарата. Учитывая возможность замедления AV-проводимости, необходим контроль ЭКГ, особенно в случаях более значительного снижения ЧСС. Важно следить за состоянием больных с симптомами скрытой недостаточности кровообращения. Таким пациентам необходимо более длительное титрование дозы β-адреноблокатора из-за угрозы развития признаков декомпенсации (появление утомляемости, прибавка массы тела, одышка, хрипы в легких).

Показания к назначению β-адреноблокаторов. Основные показания: ИБС в форме стенокардии напряжения, после перенесенного острого инфаркта миокарда (уровень доказательности А), АГ (уровень доказательности А), ХСН (уровень доказательности А), нарушения ритма сердца — фибрилляция предсердий, суправентрикулярные тахикардии, желудочковые аритмии (уровень доказательности А).

Другие показания: тиреотоксикоз (для устранения его симптомов), профилактика мигрени.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов. Определяются их преимущественным блокирующим влиянием на тот или иной вид рецепторов. Уровень липофильности показывает на наличие побочных эффектов со стороны ЦНС (*табл. 11.12*).

К основным побочным эффектам β-адреноблокаторов относятся синусовая брадикардия, развитие или нарастание степени AV-блокады, манифестация скрытой застойной сердечной недостаточности, обострение бронхиальной астмы или других обструктивных заболеваний легких, гипогликемия, нарушение половой функции у мужчин, различные проявления ангиоспазма, общая слабость, сонливость,

Таблица 11.12

Характеристика побочных эффектов β-адреноблокаторов

Механизм развития	Описание
β_1-блокада	*Клинические:* похолодание конечностей, сердечная недостаточность, редко бронхоспазм и брадикардия *Биохимические:* небольшое изменение содержания калия в крови, мочевой кислоты, сахара и триглицеридов, повышение инсулинорезистентности, небольшое уменьшение ЛПВП
β_2-блокада	*Клинические:* слабость, похолодание конечностей, бронхоспазм, гипертензивные реакции *Биохимические:* повышение сахара и триглицеридов в крови, мочевой кислоты и калия, снижение ЛПВП, повышение инсулинорезистентности
Липофильность	Расстройства ЦНС (нарушение сна, депрессия, кошмарные сновидения)

депрессия, головокружение, снижение быстроты реакции, возможность развития синдрома отмены (главным образом для препаратов короткой продолжительности действия).

Противопоказания к применению β-адреноблокаторов. Препараты нельзя применять при выраженной брадикардии (менее 48 уд./мин), артериальной гипотонии (систолическое АД < 100 мм рт. ст.), бронхиальной астме, синдроме слабости синусового узла, нарушениях AV-проводимости высокой степени.

Относительные противопоказания: сахарный диабет в стадии декомпенсации, выраженные нарушения периферического кровообращения, выраженная недостаточность кровообращения в состоянии декомпенсации, беременность (для β-адреноблокаторов, не обладающих вазодилатирующим эффектом).

В *табл. 11.3* рассмотрены β-адреноблокаторы и их результаты взаимодействия.

Таблица 11.13

Лекарственные взаимодействия β-адреноблокатаров

Препарат	Результат взаимодействия
Нитраты	Потенцирование их антиангинального и антиишемического действия, при этом уменьшается выраженность побочного действия каждого из препаратов (сердцебиение и головная боль вследствие приема нитратов, брадикардия и похолодание конечностей вследствие приема β-адреноблокаторов)
Сердечные гликозиды, клонидин	Потенцируется влияние на проводимость и ЧСС (отрицательное хроно- и дромотропное действие β-адреноблокатора)
Антагонисты кальция — верапамил, дилтиазем, антиаритмики	Потенцируется влияние на проводимость, сократимость, сердечный ритм (опасность асистолии, AV-блокады высокой степени, брадикардии, коллапса, развития сердечной недостаточности)

Продолжение ⇗

Окончание табл. 11.13

Препарат	Результат взаимодействия
Диуретики, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, α-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1-рецепторов ангиотензина	Потенцируется гипотензивное действие
Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)	Риск развития нарушений проводимости, коллапса, повышения АД (применение β-адреноблокаторов возможно только через 15 дней после отмены ингибиторов МАО)
Инсулин, гипогликемические препараты	Усиление действия, нивелирование симптомов гипогликемии (тахикардии, потливости, мышечного тремора)
Йод-контрастные вещества	Снижение сердечно-сосудистых компенсаторных реакций при гипотонии
НПВП, кортикостероиды, симпатомиметики	Уменьшение гипотензивного эффекта
Нейролептики, антидепрессанты	Усиление гипотензивного эффекта
Индукторы печеночного метаболизма (курение, алкоголь, рифампицин, барбитураты, дифенин)	Усиление метаболизма липофильных препаратов, снижение эффекта β-блокаторов
Ингибиторы печеночного метаболизма (циметидин, хлорпромазин)	Уменьшение скорости микросомального окисления в гепатоцитах, повышение эффекта β-блокаторов
Средства для наркоза (кроме фторотана)	Усиление β-блокирующего эффекта

Лекция 12

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

(*М.В. Леонова*)

Антагонисты кальция (АК) используются в клинической практике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с 1970-х гг. Они обладают атигипертензивным, антиангинальным и антиишемическим, антиаритмическим эффектами, а также рядом органопротективных эффектов.

Механизм действия, классификация и фармакодинамика. АК — селективные блокаторы медленных кальциевых каналов (L-типа, или потенциалзависимых), локализованных в синоатриальных, AV-путях, волокнах Пуркинье, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и других органов, скелетных мышцах.

По химическому строению выделяют три группы АК: фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем), дигидропиридины (нифедипин и его производные — амлодипин, нитрендипин, нимодипин, фелодипин, никардипин и др.). Различиями в химическом строении обусловлено избирательное взаимодействие внутри кальциевых каналов с соответствующими местами связывания (аффинность) для фенилалкиламинов, бензотиазепинов и дигидропиридинов. Результатом этих особенностей отмечается избирательная тропность действия АК на разные ткани (тканевая селективность), что определяет их фармакологические свойства. Так, верапамил и дилтиазем имеют тропность действия одновременно на миокард и сосуды, дигидропиридины — преимущественную тропность к сосудам, возможна избирательная тропность к коронарным (нисолдипин) и мозговым сосудам (нимодипин) сосудам (*табл. 12.1*).

Блокирование медленных кальциевых каналов в кардиомиоцитах, проводящих путях сердца приводит к кардиодепрессивным эффектам, в гладкой мускулатуре сосудистой стенки — к периферической вазодилатации. Верапамил оказывает отрицательный хронотропный, дромотропный и инотропный эффекты, наряду с умеренной вазодилатацией; нифедипин — минимальное кардиодепрессивное влияние,

Таблица 12.1

Тканевая селективность АК

Препарат	Кардиомиоциты	Проводящая система сердца	Гладкая мускулатура сосудов
Верапамил	+	+	+
Дилтиазем	+	+	+
Нифедипин	+	–	++
Нитрендипин	+	–	+++
Никардипин	+	–	++++
Нисолдипин	+	–	++++ (коронарные)
Нимодипин	+	–	++++ (мозговые)
Фелодипин	+	–	++++
Амлодипин	+	–	++++
Лацидипин	+	–	++++
Лерканидипин	+	–	++++

но выраженную артериальную вазодилатацию, фармакологические эффекты дилтиазема занимают промежуточное положение между верапамилом и нифедипином, проявляющиеся сочетанием умеренного кардиодепрессивного эффекта с периферической вазодилатацией (*табл. 12.2, 12.3*).

Таблица 12.2

Фармакодинамические эффекты АК

Эффект	Верапамил	Нифедипин	Дилтиазем
Автоматизм синусового узла	↔↓	↑(↔*)	↓
Сократимость миокарда	↓↓	↔	↓
Проводимость в AV-узле	↓↓	↔	↓
Периферическая вазодилатация	↑	↑↑	↑

Примечание: ↓ — угнетение, ↑ — увеличение, ↔ — нет влияния; * — для дигидропиридинов с пролонгированным действием.

Таблица 12.3

Относительная вазоселективность АК

Препарат	Коэффициент селективности (сосуды/миокард)	Дигидропиридины	Коэффициент селективности (сосуды/миокард)
Верапамил	0,92	Нитрендипин	3
Дилтиазем	8,9	Фелодипин	6
Нифедипин	20	Амлодипин	95
Нитрендипин	80	Лацидипин	193
Амлодипин	80	Лерканидипин	730
Фелодипин	103		

В соответствии с различиями в химической структуре и тканевой селективности построена классификация АК (*табл. 12.4*). Различают I поколения АК: к ним относят лекарственные формы обычного (быстрого) высвобождения нифедипина, верапамила и дилтиазема. АК II поколения обладают более длительным действием и более высокой тканевой специфичностью; они подразделяются на две подгруппы — IIa и IIb.

Таблица 12.4

Классификация АК
(*по T. Toko-Oka, W.G. Nayer, 1995, в модификации*)

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридины артерии >> миокард	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Бензотиазепины артерии = миокард	Дилтиазем	Дилтиазем SR		
Фенилалкиламины артерии << миокард	Верапамил	Верапамил SR		

Примечание: SR — *sustained release*/замедленное высвобождение; ER — *extended release*/длительное высвобождение.

АК IIa подгруппы представлены лекарственными формами с модифицируемым высвобождением (контролируемым или замедленным высвобождением); в результате пролонгируются терапевтические эффекты препаратов, уменьшается кратность приема до 1–2 р./сут и улучшается переносимость препаратов (устранение концентрационно-зависимых побочных эффектов, связанных с резкой вазодилатацией). К таким лекарственным формам относятся ретардные таблетки (*slow-release, extended release*) и лекарственные терапевтические системы (гастроинтестинальная терапевтическая система/*gastrointestinal therapeutic system*, GITS). АК IIb подгруппы — их производные с большей продолжительностью действия.

АК III поколения представлены тремя препаратами дигидропиридинами. Основные отличия в фармакологии этих препаратов состоят в способности неизбирательно взаимодействовать одновременно со всеми местами связывания внутри кальциевых каналов. Также благодаря своим высоким липофильности и степени накопления в мембранах клеток они характеризуются наиболее высокой аффинностью и длительным периодом связывания среди других дигидропиридинов, что определяет их более высокий потенциал по эффективности (*табл. 12.5*).

Клинические эффекты АК. Последние обладают антиангинальным, антиишемическим, антиаритмическим, гипотензивным эффектами, оказывают органопро-

Таблица 12.5

Сравнительная характеристика фармакологических свойств АК III поколения

Свойство	Амлодипин	Лацидипин	Лерканидипин
Липофильность	Высокая	Высокая	Высокая
Кинетика связи с «рецепторами»	Медленная	Медленная	Медленная
Плавное начало действия и большая длительность действия	+	+	+
Отсутствие триггерного действия на симпатоадреналовую систему	+	+	+
Градиент давления в пре- и посткапиллярах	Высокий	Низкий	Низкий
Дополнительные свойства		Выраженный антиоксидантный эффект	Вазодилатация афферентных и эфферентных артериол почек

тективное (кардио-, нефро- и церебропротективное) и антиатерогенное действие, а также внекардиальные (экстракардиальные) эффекты.

Антиангинальное действие связано с прямыми фармакодинамическими эффектами АК — кардиодепрессивным и вазодилатирующим действием (включая коронарные сосуды), а также с влиянием на периферическую гемодинамику. АК блокируют поступление ионов кальция в кардиомиоцит, уменьшая его способность развивать механическое сокращение. В результате уменьшается сократимость миокарда, улучшается расслабление миокарда в диастолу. Вазодилатация коронарных сосудов ведет к увеличению коронарного кровотока, благодаря этому увеличивается снабжение миокарда кислородом, а влияние на периферические артерии (артериальная вазодилатация) приводит к снижению периферического сопротивления и АД (уменьшение постнагрузки), что уменьшает работу сердца и потребность миокарда в кислороде.

Для верапамила и дилтиазема имеется дополнительное пульсурежающее действие, что также приводит к уменьшению работы сердца. Антиангинальный эффект АК сочетается с кардиопротективным действием на *фоне ишемии миокарда,* в механизме которого лежит предотвращение нагрузки кардиомиоцитов ионами кальция.

Антиаритмическое действие оказывают верапамил и дилтиазем, составляющие IV группу антиаритмических препаратов. Они блокируют медленные кальциевые каналы кардиомиоцитов, ответственные за деполяризацию структур с «медленным» ответом. В результате подавляют автоматизм, замедляют проводимость и увеличивают рефрактерность синоатриального и AV-узлов и применяются при реципрокных аритмиях с вовлечением AV-узла (AV-узловая реципрокная тахикардия, реципрокные тахикардии по типу макрориентри при синдроме WPW). Поскольку препараты существенно не влияют на электрофизиологические свойства предсердного миокарда, они не восстанавливают синусовый ритм при фибрилляции или трепетании предсердий. Однако в силу того что препараты увеличивают рефрактерный период AV-узла, они могут урежать частоту желудочковых сокращений, не влияя на саму предсердную тахиаритмию.

Верапамил и дилтиазем не участвуют в деполяризации типичной миокардиальной клетки желудочков, поэтому неэффективны при реципрокных желудочко-

вых аритмиях. Однако медленные кальциевые каналы участвуют в развитии как ранних, так и поздних следовых деполяризаций. АК способны подавлять следовые деполяризации, поэтому могут быть полезны в лечении некоторых редких форм желудочковой тахикардии, в основе которых лежит поздняя последеполяризация (идиопатическая желудочковая тахикардия и желудочковая тахикардия, вызванная нагрузкой).

Гипотензивное действие связано с периферической вазодилатацией, при этом происходит не только снижение общего периферического сопротивления сосудов и АД, но и повышается приток крови к жизненно важным органам — сердцу, головному мозгу, почкам. Этот фармакодинамический эффект сочетается с умеренным натрийуретическим и диуретическим действием, что приводит к дополнительному снижению периферического сосудистого сопротивления и *объема циркулирующей крови*. Более того, АК оказывают благоприятное влияние на структурно-функциональные изменения в сосудистой стенке и других органах-мишенях АГ, обеспечивая органопротективное действие (кардиопротективное, нефропротективное, церебропротективное).

В результате снижения АД препараты АК могут оказывать триггерное влияние на симпатоадреналовую систему (САС) и РААС, приводя к развитию рефлекторной тахикардии (увеличению ЧСС). Особенно это свойственно короткодействующим формам нифедипина, которые вызывают тахикардию и даже могут провоцировать приступы стенокардии. Для преодоления этих недостатков используются пролонгированные лекарственные формы дигидропиридинов или дигидропиридины III поколения, которые в меньшей степени способствуют активации симпатоадреналовой системы.

Органопротективное действие. *Кардиопротективное действие* АК у больных АГ связано с их способностью приводить к регрессу ГЛЖ и улучшению диастолической функции миокарда. В основе этих эффектов лежат гемодинамическое действие АК (снижение постнагрузки) и уменьшение перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция. По результатам целого ряда метаанализов исследований по изучению степени регресса ГЛЖ у больных АГ препараты АК показали наличие выраженного эффекта (*табл. 12.6*).

Нефропротективное действие АК складывается из следующих механизмов: влияния на внутрипочечную гемодинамику (прямой вазодилатирующий эффект

Таблица 12.6

Сравнение эффектов разных классов антигипертензивных препаратов по регрессу ГЛЖ (результаты метаанализов)

Класс препаратов	Регресс ГЛЖ (снижение ИММЛЖ*, %)				
	109 КИ (1992)	39 КИ (1996)	32 КИ (1997)	50 КИ (1998)	80 КИ (2003)
АК	8,5	9	14,3	11,1	11
Ингибиторы АПФ	15	13	11,9	11,8	10
Диуретики	11,3	7	10,1	8,6	8
β-блокаторы	8	6	6,5	4,5	6

* ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

на почечные сосуды и опосредованный через блокирование вазоконстрикторного влияния АТ II), уменьшение гипертрофии и пролиферации мезангиальных клеток клубочка, предотвращение нефрокальциноза благодаря уменьшению перегрузки клеток почечной паренхимы ионами кальция.

Церебропротективное действие АК, преимущественно дигидропиридинов, проявляется в предупреждении развития инсультов у пациентов с АГ (*табл. 12.7*). Этот эффект объясняется влиянием АК на жесткость сосудистой стенки, как и на атеросклеротический процесс. В результате на фоне терапии АК снижается центральное аортальное давление, что и приводит к меньшей частоте мозговых исходов (исследование ASCOT). Кроме того, АК предотвращают развитие и прогрессирование сосудистой энцефалопатии и деменции у больных АГ (исследование SYST-EUR).

Таблица 12.7

Влияние АК на риск развития инсультов (результаты метаанализа 13 РКИ, *n* = 103 793 *F. Angeli, 2004*)

Группа АК	Относительный риск	Достоверность
Вся группа	0,90	*P* = 0,002
Дигидропиридины	0,90	*P* = 0,006
Недигидропиридины	0,92	Недостоверно

Антиатерогенное действие АК характеризуется как плейотропное и проявляется торможением прогрессии атеросклеротического процесса в каротидных артериях у больных АГ и в коронарных артериях при ИБС при длительном применении (*табл. 12.8*). Механизмами антиатерогенного действия АК являются антиоксидантное действие (уменьшение воспаления), антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки и образование внеклеточного матрикса, улучшение дисфункции эндотелия путем продукции NO.

Таблица 12.8

Влияние АК на толщину интима-медиа сонных артерий (результаты метаанализа *J.G. Wang, 2006*)

Группа сравнения	Число РКИ и число больных, *n*	Динамика толщины интима-медиа, мм/год
Антагонисты кальция против диуретиков и β-блокаторов	4 РКИ *n* = 3619	–0,007 (*p* = 0,007)
Антагонисты кальция против ингибиторов АПФ	5 РКИ *n* = 287	–0,023 (*p* = 0,02)

В исследовании ELSA у больных АГ с каротидным атеросклерозом лацидипин в дозах 4–6 мг в течение 4 лет (в отличие от атенолола) приводил к торможению увеличения толщины интимы-медии в области бифуркации сонной артерии (по данным трехмерного дуплексного ультразвукового сканирования). В исследовании INSIGHT было показано, что нифедипин GITS по сравнению с тиазидными диуретиками предупреждал прогрессирующее увеличение толщины интимы-медии сонных артерий. В исследовании PREVENT добавление амлодипина к стандартной

терапии пациентов с ИБС приводило к регрессу толщины интимы-медии каротидных артерий, а в исследовании CAMELOT — к регрессу атеросклероза в коронарных артериях по данным внутрикоронарного ультразвукового исследования.

Из внекардиальных (*экстракардиальных*) *эффектов* наиболее важным выделяется способность некоторых АК (больше дигидропиридинов) снижать давление в легочной артерии и вызывать дилатацию бронхов, уменьшать агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика антагонистов кальция. Большинство АК назначаются внутрь; верапамил, дилтиазем, нифедипин, нимодипин имеют формы для парентерального ведения.

Антагонисты кальция относят к липофильным препаратам. После приема внутрь они характеризуются не только быстрой скоростью всасывания, но и значительно вариабельной биодоступностью, что обусловлено наличием у них «эффекта первого прохождения» через печень (пресистемный метаболизм). В плазме крови препараты в высокой степени связываются с белками, преимущественно с альбуминами и в меньшей степени с липопротеидами.

Скорость достижения максимальной концентрации в плазме крови (*Tmax*) и *T½* зависят от лекарственной формы АК: *Tmax* препаратов I поколения составляет всего 1–2 ч, *Tmax* препаратов II поколения с замедленным высвобождением пролонгирована до 3–6 ч.

Уровень максимальной концентрации в плазме крови (*Cmax*) у лекарственных форм с замедленным высвобождением в 1,5–2 раза ниже, чем у лекарственных форм с обычным (быстрым) высвобождением. Такие фармакокинетические особенности ретардных форм АК обеспечивают менее выраженную активацию контррегуляторных систем организма (в первую очередь симпатоадреналовая система) и уменьшают выраженность гемодинамических концентрационно-зависимых побочных эффектов. Основные фармакокинетические характеристики наиболее важных АК представлены в *табл. 12.9*.

Элиминируются АК из организма после метаболизма в печени в основном почечным путем в виде неактивных метаболитов; обычно коррекция режима назначения не требуется при наличии ХПН.

Таблица 12.9

Сравнительная фармакокинетика основных АК

Препарат	Биодоступность, %	*T½*, ч	Путь элиминации	Кратность приема
Верапамил SR*	10–35	5–9	Печень	1–2
Дилтиазем SR	30–45	5–8	»	1–2
Нифедипин SR, GITS	30–50	4–5	»	1–2
Исрадипин SRO	15–24	5–8	»	1–2
Фелодипин ER	22	15	»	1–2
Амлодипин	60–65	35–45	»	1
Лацидипин	10	13–19	»	1
Лерканидипин	90	8–10	»	1

* SR — *sustained release*/замедленное высвобождение.

Гемодинамические эффекты АК концентрационно-зависимые, поэтому важная фармакокинетическая характеристика препаратов с пролонгированным действием представляет собой отношение *Cmax*/*Cmin* в плазме крови, отражающее стабильность плазменной концентрации в течение суток. Стабильность гемодинамического эффекта определяется соотношением степени снижения АД в конце интервала дозирования к максимальной (индекс *trouth/peak,* Т/р) — по требованию индекс Т/р должен составлять не менее 50% (*табл. 12.10*).

Таблица 12.10

Фармакокинетические и фармакодинамические показатели стабильности гемодинамического (гипотензивного) действия АК

Препарат	Отношение *Cmax*/*Cmin*	Индекс Т/р (%)
Верапамил SR	5,6	82 (45–100)
Дилтиазем SR	2,4	51 (20–80)
Нифедипин SR	10,4	60 (50–69)
Исрадипин SRO	2,6	44 (10–80)
Фелодипин ER	2,9	38 (30–45)
Амлодипин	1,5	63 (50–100)
Лацидипин	Нет данных	65 (40–100)
Лерканидипин	Нет данных	77–80

Показания к назначению АК. Последние широко используются в лечении АГ, стенокардии, вазоспастических заболеваний, тахиаритмий и др. (*табл. 12.11*).

Основные показания к использованию АК: АГ и стенокардия. В международных и национальных рекомендациях по лечению АГ антагонисты кальция отнесены к препаратам 1-го ряда как для монотерапии, так и для комбинированной терапии.

Таблица 12.11

Показания к назначению АК

Показания	Верапамил	Нифедипин и дигидропиридины	Дилтиазем
Артериальная гипертония	+ A	+ A	+ A
Стенокардия напряжения	+ A	+ A	+ A
Вазоспастическая стенокардия	+ B	+ B	+ B
Профилактика спазма коронарных сосудов при диагностических и хирургических вмешательствах	–	+ B	+ C
Синдром Рейно	+	+ B	+
Наджелудочковая тахиаритмия	+ B	–	+ B
Мерцание предсердий	+ A	–	+ A
Гипертрофическая кардиомиопатия	+	–	+
Легочная гипертензия	+ C	+ B	+ B

Примечание: A, B, C — *уровни доказанности* (A — доказательства получены в крупных контролируемых РКИ; B — доказательства получены в ограниченных по числу пациентов контролируемых РКИ; C — доказательства получены в нерандомизированных исследованиях).

У больных АГ антагонисты кальция показывают благоприятное влияние на исходы заболевания, снижая общую смертность, сердечно-сосудистые исходы и инсульты (*табл. 12.12*). АК составляют альтернативу диуретикам в фиксированных комбинациях для лечения АГ (логимакс, тарка, престанс, эксфорж, корипрен).

Таблица 12.12

Влияние АК на исходы у больных АГ (результаты метаанализа 27 РКИ, *n* = 175 634)
(*по P. Costanzo, 2009*)

Исход	Относительный риск	Дополнение
Общая смертность	0,96*	*OP* = 0,95* для дигидропиридинов *OP* = 1,01 для недигидропиридинов
Сердечно-сосудистая смертность	0,97	—
Все сердечно-сосудистые исходы	0,97	*OP* = 0,76* против плацебо
Хроническая сердечная недостаточность	1,17**	*OP* = 0,72* против плацебо *OP* = 0,76 при АГ + ИБС *OP* = 1,20 при АГ без ИБС
Инфаркт миокарда	1	—
Инсульт	0,86**	*OP* = 0,85 для дигидропиридинов *OP* = 0,93 для недигидропиридинов

* $p < 0,05$.
** $p < 0,0001$.

В рекомендациях по лечению стенокардии АК отнесены к средствам, уменьшающим стенокардию и ишемию миокарда. Они достоверно снижают частоту эпизодов ишемии миокарда, частоту госпитализаций по поводу стенокардии и необходимость в реваскуляризации. Особенно эффективны эти препараты при вазоспастической стенокардии (стенокардия Принцметала).

Для профилактики и купирования наджелудочковых нарушений ритма (тахиаритмий) используются недигидропиридиновые производные, в основном верапамил. Они эффективны в отношении контроля частоты сердечного ритма при мерцательной аритмии.

Противопоказания к назначению АК. Данные препараты противопоказаны при артериальной гипотонии, выраженной сердечной недостаточности или существенном снижении сократительной способности миокарда (кроме амлодипина), при остром инфаркте миокарда (с левожелудочковой недостаточностью). Нифедипин не следует назначать при гемодинамически значимом аортальном и субаортальном стенозе, нестабильной стенокардии. Верапамил и дилтиазем противопоказаны при брадикардии, нарушениях AV-проводимости, синдроме слабости синусового узла, синдроме WPW, выраженной дисфункции левого желудочка.

Антагонисты кальция относятся к категории C (по классификации FDA) при беременности. Имеются ограниченные данные о безопасности АК (главным образом нифедипина) при беременности; относительно безопасны в III триместре, не показано тератогенного и эмбриотоксического действия в I триместре. Обладают токолитическим действием и продлевают сохранение беременности. Нифедипин SR

(с медленным высвобождением) может применяться при лечении АГ у беременных во II–III триместрах.

Побочное действие АК. Среди общих для АК побочных эффектов выделяют следующие: 1) эффекты, связанные с периферической вазодилатацией (головная боль, гиперемия кожных покровов лица и шеи, приливы, жар, сердцебиение, отеки голеней, артериальная гипотония); 2) нарушения проводимости (брадикардия, AV-блокада); 3) желудочно-кишечные расстройства (чаще запоры) (*табл. 12.13*).

Таблица 12.13

Сравнение частоты побочных эффектов АК

Побочный эффект	Частота, %		
	верапамил	нифедипин	дилтиазем
Жар, покраснение лица	1,7	6–25	0–3
Головная боль	2–6	10–34	4–9
Сердцебиение, тахикардия	0	7–25	0
Брадикардия	1,4	0	1,5–6
Головокружение	7	10–27	3–7
Запор	34	0	4
Сыпь	0–2	Редко	Редко
Отеки	2–6	10–30	6–8

При приеме короткодействующих форм нифедипина возможны тахикардия и проишемические реакции (синдром стенокардии), а при длительном применении существует повышенный риск смерти или развития сердечно-сосудистых осложнений. Верапамил и дилтиазем могут вызывать брадикардию, AV-блокаду. Артериальная гипотония как побочный эффект может развиваться в основном при внутривенном введении препаратов, а также у больных с острыми сердечно-сосудистыми состояниями. Применение лекарственных форм АК с замедленным высвобождением переносятся лучше, чем обычные лекарственные формы.

Среди наиболее частого побочного эффекта дигидропиридинов, особенно амлодипина, наблюдается развитие отеков лодыжек. Механизмом развития данного эффекта служит высокий градиент давления в пре- и посткапиллярах нижних конечностей. Для предотвращения развития отеков лодыжек на фоне применения амлодипина разработана лекарственная форма S-амлодипина (левамлодипин), который проявляет меньший вазотропный эффект при сохранении выраженности гипотензивного эффекта. Лацидипин и лерканидипин имеют меньшую частоту выраженности этого побочного эффекта (*табл. 12.14*).

Лекарственные взаимодействия с АК. Разделяют фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия АК с другими ЛС (*табл. 12.15*). Фармакодинамические взаимодействия проявляются изменением выраженности антигипертензивного эффекта (усилением или снижением) и усилением кардиодепрессивных эффектов (снижением сократимости миокарда, замедлением проведения по проводящим путям, удлинением интервала *QT* и т.д.). Фармакокинетические взаимодействия наблюдаются на уровне изменения активности метаболизма в печени (верапамил и дилтиазем угнетают цитохром P_{450}) и связывания с белками плазмы (для препаратов с высоким связыванием и узким терапевтическим индексом).

Таблица 12.14

Сравнение побочных эффектов амлодипина и лерканидипина

Побочный эффект	Амлодипин 5–10 мг	Лерканидипин 10–20 мг	Плацебо
Отеки лодыжек	3–10	0,9	0,6–1,3
Головокружение	3,4	0,4	0,4–1,5
Приливы	1,4–2,6	1,1	0,4
Сердцебиение	1,4–4,5	0,6	0,4–0,6

Таблица 12.15

Лекарственные взаимодействия с агонистами кальция

Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия	Агонисты кальция
1. Фармакодинамические взаимодействия		
β-адреноблокаторы	Усиление кардиодепрессивных эффектов (брадикардии, AV-блокады, сердечной недостаточности)	Верапамил, дилтиазем
α-адреноблокаторы, диуретики, нитраты, ингибиторы АПФ, антагонист рецепторов к ангиотензину (АРА)	Усиление антигипертензивного эффекта	Все препараты
Антиаритмические препараты I класса	Усиление кардиодепрессивных эффектов, удлинение интервала *QT*	Верапамил, дилтиазем, фелодипин
НПВП, кортикостероиды, симпатомиметики	Противодействие антигипертензивному эффекту	Все препараты
Средства для ингаляционного наркоза	Усиление гипотонии	То же
Нейролептики, антидепрессанты	Усиление антигипертензивного эффекта	»
2. Фармакокинетические взаимодействия		
Ингибиторы печеночного метаболизма (циметидин)	Замедление метаболизма антагонистов кальция	Все препараты
Индукторы печеночного метаболизма (фенобарбитал)	Увеличение клиренса антагонистов кальция	То же
Сердечные гликозиды	Увеличение концентрации сердечных гликозидов, увеличение риска побочных эффектов и передозировки	Верапамил, дилтиазем, фелодипин
Теофиллин, хинидин, валоприаты, карбамазепин	Подавление метаболизма и увеличение концентрации в плазме, увеличение риска побочных эффектов и передозировки	Верапамил, дилтиазем
Препараты с высоким связыванием с белками плазмы (хинидин, антикоагулянты, НПВП, антиконвульсанты)	Изменение связывания с белками плазмы и увеличение свободной концентрации, увеличение риска побочных эффектов и передозировки	Верапамил, нифедипин

Лекция 13

НИТРОВАЗОДИЛАТАТОРЫ

(*Н.А. Егорова*)

Нитровазодилататоры объединяют препараты, эффекты которых опосредуются образованием NO: препараты глицерила тринитрата (нитроглицерин), изосорбида ди- (изосорбида динитрат) и мононитрата (изосорбида-2-мононитрат и изосорбида-5-мононитрат, сиднонимины). Так, нитроглицерин впервые применили для купирования приступов стенокардии в 1879 г., с тех пор он остается основным препаратом купирования ангинозной боли и ее профилактики, нитровазодилататоры — дополнительным классом лекарственных препаратов при комбинированном лечении ИБС. В 1970 г. нитроглицерин был впервые использован для лечения сердечной недостаточности и острого инфаркта миокарда. В 1998 г. R.F. Furchgott, L.J. Ignarro и F. Murad была присуждена Нобелевская премия за выяснение роли NO как физиологического эндотелийзависимого фактора релаксации, определяющего сосудистый тонус. Дефицит NO играет значимую роль в патогенезе ИБС, АГ, сердечной недостаточности, сахарном диабете 2-го типа, что в будущем, возможно, позволит рассматривать нитраты при данных заболеваниях в качестве препаратов — донаторов NO.

Механизм действия нитровазодилататоров. Этот механизм на уровне клетки идентичен эффекту эндотелиального фактора релаксации. При наличии эндотелиальной дисфункции возникает формирование дисбаланса между релаксирующими и сократительными факторами, вырабатываемыми эндотелием при дефиците образования эндогенной NO (за исключением септического шока). Нитропрепараты выступают в роли экзогенных донаторов NO. Последний стимулирует растворимую гуанилатциклазу при содействии свободных ионов кальция и кальмодулина. В присутствии гуанилатциклазы из гуанозинтрифосфата образуется цГМФ, стимулируются транспортирующая кальций-АТФаза саркоплазматического ретикулума, увеличение поступления кальция в саркоплазматический ретикулум и снижение его концентрации в цитозоле. Следствием снижения внутриклеточной концентрации

кальция становится релаксация мышечной клетки. Таким образом, экзогенные органические нитраты замещают дефицит собственного эндогенного NO.

Среди основных эффектов нитратов выделяют релаксацию гладкой мускулатуры сосудистой стенки, ЖКТ и других органов. Вазодилататорный эффект органических нитратов приводит к существенному снижению пред- и постнагрузки желудочков сердца и как следствие к значительному уменьшению работы сердца и потребления миокардом кислорода.

Более выраженная тропность нитратов к венозной стенке, чем к артериальной, определяет наиболее выраженное воздействие нитратов на венозные емкостные сосуды, особенно в висцеральных областях и конечностях. У пациентов с хорошим антиишемическим эффектом нитратов отмечается уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка в покое в среднем на 25%, а при нагрузке — на 19%. После приема сублингвального нитроглицерина изменения объемов полостей сердца способствуют возрастанию фракции выброса левого желудочка в покое — с 50 до 60%, при нагрузке — с 36 до 48%. После однократного приема 80 мг изосорбида динитрата в форме замедленного высвобождения активного вещества фракция выброса при нагрузке возрастает (с 52 до 64%).

В результате сокращения преднагрузки и уменьшения наполнения камер сердца снижается напряжение их стенок, улучшается кровообращение в субэндокардиальных и интрамуральных областях миокарда во время диастолы, усиливается кровоснабжение ишемизированных зон миокарда. Дополнительный противоишемический эффект нитратов обеспечивается дозозависимой коронарной вазодилатацией. Нитраты расширяют коронарные коллатеральные сосуды и увеличивают коронарный кровоток, при этом отсутствует синдром коронарного обкрадывания.

Нитраты расширяют просвет субэпикардиальных коронарных артерий в местах эксцентрических стенозов при частично сохраненной гладкой мускулатуре сосудов, не оказывая существенного вазодилатирующего влияния на стенозирующие участки, обусловленные концентрически расположенными атеросклеротическими бляшками. При сублингвальном приеме нитроглицерина площадь поперечного сечения нормальных коронарных артерий увеличивается на 20%, а при его внутрикоронарном введении — примерно на 40%. В умеренно стенозированных сегментах (в среднем на 68%) внутрикоронарно вводимый нитроглицерин увеличивал площадь поперечного сечения сосуда на 40%, при выраженных стенозах (85%) — на 36%. Хороший вазодилатирующий эффект изосорбида динитрата в сравнении с нитроглицерином дополняется его большей эффективностью в постстенотических участках коронарных артерий и большей продолжительностью действия.

Имеются данные о возможности восстановления функции эндотелия после введения небольших доз нитратов, не способных оказать самостоятельное гемодинамическое действие.

Для нитратов показан антитромбоцитарный эффект за счет влияния на внутриклеточную гуанилатциклазу.

Продуцируемая неповрежденным эндотелием NO создает над участком эндотелия антитромботический барьер. При повреждении эндотелия изменяется характер реакции сосудов на вазодилатирующие вещества. Гистамин, ацетилхолин и 5-дигидрокситриптомин усиливают коронароспазм, вызывая парадоксальную вазоконстрикцию. Над участком с поврежденным эндотелием изменяется характер тока крови, способствуя адгезии и агрегации тромбоцитов.

Роль нитратов состоит в донации свободных NO-групп, увеличивающих синтез цГМФ. Последний блокирует медленные кальциевые каналы, препятствуя входу ионов кальция в тромбоциты из внеклеточной среды, оказывая антиагрегационное воздействие, обусловленное ингибированием рецепторозависимого повышения уровня внутриклеточного кальция, что может проявляться редуцированием первичного тромбоза, оказывая системный эффект на агрегацию, независимо от дилатирующего эффекта нитровазодилататора.

Более того, инфузия нитроглицерином также редуцировала ретромбозы после тромболизиса. Y.Y. Chirkov и соавт. отмечают, что антитромбоцитарный эффект нитроглицерина *in vitro* проявляется при низких, клинически достигаемых концентрациях. Однако у больных стенокардией чувствительность тромбоцитов к источникам NO *in vivo* снижена в 100 раз по причине меньшей способности тромбоцитов отвечать даже на повышенные уровни цГМФ и их повышенной способности к агрегации. Антиагрегационный эффект обнаружен для всех групп нитровазодилататоров.

Одно из возможных объяснений антитромбоцитарного эффекта нитратов — это синергизм с простациклином в местах его локальной продукции. Известно, что простациклин, играя роль активатора аденилатциклазы, повышает уровень цАМФ. Рост концентрации цАМФ в тромбоцитах вызывает блокирование рецепторозависимого увеличения концентрации кальция, что также препятствует их адгезии и агрегации.

Химическая структура сиднониминов отличается от структуры органических нитратов. Наличие в молекуле сиднонимина (молсидомин) нескольких атомов азота, схожесть механизма действия дали повод объединить его с нитратами в единую группу, называемую нитровазодилататорами («похожим на нитраты» — *nitrate-like*-препаратом).

Превращение нитровазодилататоров в NO. Нитраты выступают в роли заместителя эндотелийзависимого расслабляющего фактора/*endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) при эндотелиальной дисфункции. EDRF был открыт в 1980 г. R.F. Furchgott, который заметил, что расслабление изолированных сегментов сосудов под воздействием ацетилхолина происходит только при сохраненном эндотелии. Была выявлена роль тромбина, серотонина, брадикинина в вазодилатации. Оказалось, что она опосредована высвобождением EDRF. Ключ к структуре EDRF был найден через сходство между активностью EDRF и расширением сосудов нитратами.

EDRF, как и глицерил тринитрат и нитропруссид натрия, стимулирует растворимую гуанилатциклазу, что приводит к увеличению выделения клетками цГМФ. В этом идентичность молекулярного механизма действия EDRF и органических нитратов.

Нитраты денитрируются в гладкомышечних клетках сосудистой стенки с образованием NO или образуя близкородственную нитрозотиоловую разновидность.

В физиологических условиях в эндотелиальной клетке фермент NO-синтетаза в реакции N-гидроксилирования высвобождает NO из водорастворимой части молекулы L-аргенина, превращая NO в случае его образования в достаточном количестве в нитрозотиол, являющийся формой хранения NO и обладающий в 100 раз большей активностью, чем NO в отношении активации гуанилатциклазы.

Для того чтобы стать фармакологически активными, органические нитраты должны подвергнуться превращению в нитриты.

Существуют два пути образования NO из органических нитратов: энзиматический и неэнзиматический. При энзиматическом пути эта реакция катализируется глутатион-редуктазой органических нитратов. Эта же реакция может протекать без энзимов в присутствии тиолов, в частности цистеина, а также тиосалициловой кислоты и глютатиона. Нитраты находятся в равновесии с азотистой кислотой, которая реагирует с другими тиолами и образует нитрозотиолы. Скорость этой реакции мала при pH 7,4 и увеличивается при низких значениях pH. Нитрозотиолы, а также NO стимулируют гуанилатциклазу, вызывая таким образом релаксацию гладкомышечной клетки.

Завершающий этап участия цГМФ в уменьшении напряжения гладкомышечной стенки, по-видимому, состоит в фосфорилировании белка и вмешательстве в обмен кальция на мембране сарколеммы.

Путь превращения сиднониминов схож с нитропрепаратами. В конечном этапе превращения сиднониминов образуется NO. Для превращения сиднониминов не требуется наличия сульфгидрильных (SH) групп, необходимых для такого же превращения органических нитратов, что исключает дефицит SH-групп как один из путей развития толерантности к препарату при длительном регулярном применении.

Таким образом, нитровазодилататоры — пролекарства, которые внутри гладкомышечной клетки сосуда денитрируются до активной формы в виде NO. Последняя идентично EDRF индуцирует вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает адгезию тромбоцитов, оказывает антикоагулянтный и фибринолитический эффект.

Характеристика нитровазодилататоров. Нитровазодилататоры представлены органическими нитратами: глицерила тринитратом — нитроглицерин, изосорбида динитратом, активным метаболитом изосорбида динитрата — изосорбида-5-мононитратом, сиднонимином — молсидомином.

Существуют парентеральные, аэрозольные, трансдермальные, буккальные и пероральные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата.

Два активных денитрированных метаболита изосорбида динитрата (изосорбида-2- и изосорбида-5-мононитраты) сравнимы по эффективности с изосорбидом динитрата и используются как в неотложной кардиологии (парентеральные растворы изосорбида-2-мононитрата), так и в профилактике приступов стенокардии (пероральные лекарственные формы обычного и замедленного высвобождения изосорбида-5-мононитрата).

Обоснованность применения нитратов при лечении пациентов с ИБС определяется их высокой эффективностью в купировании приступов стенокардии и предупреждении эпизодов безболевой ишемии миокарда. Выявлено достоверное снижение количества приступов стенокардии, уменьшение депрессии *ST*-сегмента на фоне болевых и безболевых эпизодов ишемии при применении различных лекарственных форм нитроглицерина, изосорбида динитрата, изосорбида-2- и изосорбида-5-мононитратов.

Лекарственные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата используют для купирования и предупреждения ангинозных болей. Лекарственные формы изосорбида-5-мононитрата применяют только для предупреждения приступов.

В настоящее время существуют лекарственные формы нитроглицерина, обеспечивающие пролонгирование его действия: пероральная микрокапсулированная,

аппликационная (на слизистую оболочку или кожу). Используется инъекционная форма нитроглицерина (раствор для внутривенного введения).

Изосорбида динитрат — нитрат средней продолжительности действия. Гемодинамический и антиангинальный эффекты изосорбида динитрата связаны с действием самого изосорбида динитрата и действием его метаболитов (изосорбида-2- и изосорбида-5-мононитратов).

Лекарственные формы изосорбида динитрата представлены инфузионными растворами, пероральными формами обычного и замедленного (таблетки и капсулы) высвобождения. Имеются трансдермальные терапевтические системы (ТТС) изосорбида динитрата (пластыри, диски), обеспечивающие контролируемое высвобождение и поступление лекарственного вещества через кожные покровы.

Изосорбида-2- и изосорбида-5-мононитраты — активные метаболиты изосорбида динитрата, они образуются в результате пресистемного метаболизма изосорбида динитрата. Соотношение значений уровня изосорбида динитрата и его метаболитов в плазме крови через короткое время после применения изосорбида динитрата составляет 1:4:18 соответственно.

Изосорбида-2-мононитрат — «короткоживущий» метаболит изосорбида динитрата, обладает быстрым, выраженным и коротким, сравнимым с антиангинальным эффектом формы нитроглицерина для внутривенного введения. Изосорбид-2-мононитрат определяет быстрый антиангинальный эффект, сублингвально применяемого изосорбида динитрата при купировании приступа стенокардии.

Изосорбида-5-мононитрат — длительно действующий метаболит изосорбида динитрата, имеет большую продолжительность действия, которая определяет пролонгацию антиангинального и антиишемического эффекта изосорбида динитрата. Препараты изосорбида-5-мононитрата представлены пероральными лекарственными формами обычного и замедленного высвобождения (матриксные таблетки, капсулы с микрогранулами активного вещества), обеспечивающими пролонгированное действие, а также растворами для внутривенного введения.

Особенности фармакокинетики нитратов. Препараты нитровазодилататоров: глицерила тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и его основной длительнодействующий метаболит — изосорбида-5-мононитрат наиболее часто используются в клинической практике, отличаются друг от друга по фармакокинетическим параметрам (*табл. 13.1*).

Нитраты при сублингвальном или буккальном (надесневом) применении хорошо абсорбируются через слизистые оболочки полости рта, практически не подвергаясь метаболизму при первом прохождении через печень, быстро проникают в большой круг кровообращения и коронарные сосуды.

При приеме внутрь нитраты хорошо абсорбируются через слизистую оболочку кишечника, проникают в воротную систему печени, однако затем подвергаются быстрому и интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. В организме они денитрируются либо в мононитраты, либо в глицерилы и затем образуют конъюгаты с глюкуроновой кислотой, которые и экскретируются из организма.

Фармакокинетика нитроглицерина. При приеме 0,5 мг под язык нитроглицерина препарат определяется в крови через 5 с, максимальная концентрация достигается через 5 мин и составляет 3 нг/мл, а через 7,5 мин равна 1,4 нг/мл. Биодоступность сублингвальной формы нитроглицерина составляет 50%. Нитроглицерин имеет

Таблица 13.1

Сравнительная фармакокинетическая характеристика нитровазодилататоров

Параметр	Нитроглицерин	Изосорбида динитрат	Изосорбида-5-мононитрат
Эффект первого прохождения через печень	Есть	Есть	Отсутствует
Биодоступность	Малая (сублингвально 50%)	Малая (сублингвально 50%, перорально 22%)	Высокая 100%
Время действия	Короткое (сублингвально 10–30 мин)	Среднее (сублингвально 30–60 мин, перорально 180–360 мин)	Длительное (перорально 300–360 мин)
Период полувыведения	2–4 мин	30–40 мин	240–360 мин

большой объем распределения, подвержен пресистемному метаболизму, быстро метаболизируется в печени путем денитрации глютатионредуктазой, находящейся в печеночных клетках и эритроцитах. В результате образуются глицерилдинитрат, обладающий вазодилатирующей активностью, и мононитрат, которые в дальнейшем деградируют до глицерила и в виде глюкуронидов элиминируются с мочой. Общий клиренс нитроглицерина составляет 25–30 л/мин, период полувыведения ($T½$) — 2–5 мин.

Трансдермальные формы нитроглицерина — ТТС, применяемые в дозе 0,5 $см^2$/кг, поддерживают эффективную концентрацию лекарственного вещества в плазме крови, равную 0,5–1,0 нг/мл.

Продолжительность действия нитроглицерина короткая (10–30 мин), наблюдается хорошая корреляция между концентрацией препарата в крови и ЧСС, систолическим АД, функцией левого желудочка.

Важное место в лечении неотложных состояний в кардиологии принадлежит лекарственной форме для внутривенных инфузий, позволяющей быстро добиться контролируемого клинического эффекта и при необходимости быстро уменьшить или прекратить действие препарата.

Внутривенная инфузия нитроглицерином начинается с 10 мкг/мин и увеличивается на 5–10 мкг/мин каждые 5–10 мин до получения желаемого гемодинамического эффекта. Клинический эффект может быть отсрочен. Скорость инфузии 30–40 мкг/мин в основном вызывает венодилатацию, 150–500 мкг/мин — приводит к расширению артериол. Рекомендаций по максимально возможной дозе нитроглицерина нет, однако она обычно не превышает 200 мкг/мин.

Фармакокинетика изосорбида динитрата. Быстро и полностью изосорбида динитрат абсорбируется как при сублингвальном приеме, так и в ЖКТ после приема внутрь и при накожном применении. При пероральном приеме лекарственное вещество определяется в крови через 15–20 мин, достигая максимальной концентрации через час. Разовый прием 10 мг препарата создает концентрацию изосорбида динитрата в крови 6,7 нг/мл, при длительном приеме концентрация препарата в крови повышается. При приеме внутрь изосорбида динитрат подвергается быстрому и интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. В биофазе действуют три вещества с различной кинетикой и как следствие различным сосудо-

расширяющим эффектом. Биодоступность изосорбида динитрата при сублингвальном приеме составляет 59%, при приеме внутрь — 22% (1–75%), при применении ТТС — 93%. При применении ТТС с изосорбида динитратом в дозе 0,5–1,0 см²/кг концентрация изосорбида динитрата в плазме крови составляет 3–5 нг/мл.

Изосорбида динитрат характеризуется высокой вариабельностью значений концентраций в сыворотке крови, поэтому наблюдается плохая корреляция между введенной дозой, концентрацией в сыворотке крови и фармакологическим эффектом. Выявляется большая площадь под кривой «концентрация—время» (*AUC*) при постоянном приеме препарата. Объем распределения равен 600 л, около 30% изосорбида динитрата связано с белком. *T½* после однократного введения составляет 30–60 мин, после многократного — около 7 ч, поэтому наблюдается нелинейная кинетика вследствие ингибирования продукта образующимися метаболитами. Продолжительность действия при сублингвальном применении сохраняется 36–60 мин, при приеме внутрь — 180–360 мин.

Фармакокинетика изосорбида-5-мононитрата. Данный препарат в таблетках обычного высвобождения быстро и полностью всасывается в ЖКТ и выявляется в крови через 15–20 мин, достигая максимальной концентрации через час 436 нг/мл. Эффективная терапевтическая концентрация в плазме (свыше 100 нг/мл) сохраняется 10–13 ч. Отсутствие эффекта «первого прохождения» обеспечивает 100% биодоступность после приема внутрь. В биофазе действует только одно активное вещество с определенной кинетикой. Для изосорбида-5-мононитрата характерны относительно невысокие коэффициенты вариабельности концентрации в сыворотке крови, поэтому наблюдается хорошая корреляция между введенной дозой, достигнутой концентрацией в сыворотке крови, и фармакологическим эффектом. Площадь под кривой «концентрация—время» при постоянном приеме изосорбида-5-мононитрата в дозе 2 раза по 20 мг составляет 5843 нг/мл/ч. После денитрирования или конъюгации в печени изосорбида-5-мононитрат выводится с мочой преимущественно в виде изосорбида (37%), Д-сорбида (7%) и изосорбида-5-мононитрата-глюкуранида (25%). Около 2% и примерно 1% изосорбида-5-мононитрата выводятся через почки (в неизмененном виде) и с калом соответственно. *T½* после однократного и многократного введения изосорбида-5-мононитрата не изменяется (составляет 4–5 ч), поэтому наблюдается строго линейная и соответствующая дозе кинетика (отсутствие ингибирования продукта).

Использование фармакокинетических преимуществ изосорбида-5-мононитрата сделало возможным разработать препараты с замедленным высвобождением вещества (пролонгированные, ретардные формы), что позволяет принимать их 1 р./день. Благодаря высокой биодоступности и характерной динамике концентраций в плазме крови, поддерживающей терапевтический уровень активного вещества в активный период суток при соблюдении подпорогового уровня в ночные часы (колеблющаяся динамика концентрации в плазме крови), ретардные формы изосорбида-5-мононитрата отвечают следующим важнейшим требованиям терапии:

- быстрое (через 20 мин после приема внутрь) наступление действия лекарственного вещества;
- дозозависимый эффект;
- надежная длительная защита пациента в течение активной части суток;
- повышение комплаентности больного к лечению (соблюдение больным режима и схемы лечения).

Фармакокинетические характеристики ретардных форм изосорбида-5-мононитрата, обеспечивая «безнитратный» интервал активного вещества в сыворотке крови, с большой степенью вероятности гарантируют отсутствие развития толерантности к препарату.

Трансдермальные терапевтические системы нитратов. Наряду с пероральными пролонгированными формами антиангинальных препаратов были созданы ТТС — аппликационные лекарственные формы для длительного непрерывного введения лекарственного вещества в кровоток через неповрежденную кожу с контролируемым высвобождением действующего вещества по заранее заданной кинетической программе. Обеспечение ТТС достижения и поддержания концентрации лекарственного вещества в крови на постоянном, близком к минимальному терапевтическому уровню в течение всего срока аппликации позволяет осуществить эффективную поддерживающую терапию и профилактику хронических заболеваний. Следует учитывать, что изменение регионарного кровотока в месте прикрепления ТТС влияет на скорость поступления активного вещества из резервуара ТТС в системную циркуляцию. Использование ТТС для подачи в кровоток быстрометаболизируемых лекарственных веществ, таких как нитроглицерин, позволяет заменить частый прием таблеток и повышает надежность предупреждения приступов стенокардии. ТТС представлены в виде мазей, пластырей и дисков, имеющих различные технологические характеристики.

Недостаток накожного применения нитратов (мазевые формы, диски, пластыри) состоит в том, что их применение сопровождается нестабильной биодоступностью препарата.

При длительном использовании лекарственных форм нитратов пролонгированного действия велика вероятность развития толерантности, поэтому ТТС используют не более 12 ч/сут. Более длительные аппликации ведут к развитию толерантности к активному веществу в ТТС.

Молсидомин способен всасываться из полости рта. После приема внутрь быстро и полностью всасывается в кишечнике. Биодоступность после приема внутрь составляет 60–70%. Около 30% препарата превращается в различные метаболиты (большинство фармакологически активные) при первом прохождении через печень.

Начало действия препарата после приема внутрь — через 15–20 мин. Прием пищи замедляет начало действия, не влияя на суммарную биодоступность. Пик концентрации препарата достигается через 30–60 мин и составляет от 10–5 нг/мл. При заболеваниях печени максимальные концентрации препарата в крови могут значительно увеличиваться. Через 6 ч после приема внутрь таблетки обычного высвобождения в крови определяются лишь остаточные концентрации вещества. Продолжительность антиангинального действия после приема 2–4 мг препарата внутрь составляет в среднем 3–4 ч, может значительно отличаться у больных (от 1 до 6 ч).

Эффективные дозы составляют у 30–40% больных 2 мг, у 40–50% больных — 4 мг. У 10–20% больных для достижения эффекта необходимы разовые дозы 6–8 мг, а иногда и более. Рекомендуется начинать лечение с 2 мг молсидомина, при хорошей переносимости возможно повышение разовой дозы до эффективной (6–8 мг). Критерием эффективной дозы для конкретного больного на практике может служить снижение уровня систолического АД на 15–20 (а иногда и на 25) мм рт. ст. через

1–1,5 ч после приема препарата. Для препарата возможна абсолютная толерантность, назначение его таким больным бесперспективно.

По выраженности антиангинального действия 2 мг молсидомина соответствуют примерно 10 мг изосорбида динитрата. Лекарственные формы препарата — таблетки для приема сублингвально, внутрь, ампулы для внутривенного введения.

Показания к применению нитровазодилататоров. Последние эффективны для купирования и профилактики ишемии миокарда, купирования неотложных состояний, связанных с АГ, сердечной недостаточностью (включая митральную или аортальную регургитацию).

Основными показаниями для применения инфузионных форм нитроглицерина считаются:

- нестабильная стенокардия, рефрактерная к лечению β-адреноблокаторами;
- некупирующийся ангинозный приступ;
- инфаркт миокарда;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- необходимость управляемой гипотонии во время хирургических вмешательств;
- контролирование АД при периоперационной гипертензии, возникшей во время интубации, анестезии, проведения операции, экстракорпорального кровообращения.

При длительном применении нитровазодилататоры служат средствами симптоматического лечения, купирования и предупреждения ангинозных приступов и ишемии миокарда.

Показания к применению нитратов:

- нитроглицерин под язык или спрей для немедленного купирования или облегчения приступа стенокардии;
- нитраты длительного действия в качестве средств комбинированной терапии для уменьшения симптомов стенокардии, когда противопоказаны блокаторы β-адренорецепторов или антагонисты кальция;
- нитраты длительного действия в сочетании с β-адреноблокаторами или антагонистами кальция, если монотерапия β-адреноблокаторами или антагонистами кальция оказывается недостаточно эффективна;
- нитраты длительного действия в комбинированной терапии, если применение β-адреноблокаторов или антагонистов кальция сопровождается неприемлемыми побочными эффектами;
- нитраты длительного действия в комбинированной терапии при дисфункции синусового узла и/или выраженных нарушениях AV-проводимости.

Рекомендуемые российскими рекомендациями (Комитетом экспертов ВНОК) антиангинальные дозы и кратность приема нитратов и нитратоподобных препаратов у больных стабильной стенокардией и эквивалентные суточные дозы представлены в *табл. 13.2*.

Противопоказания к применению нитровазодилататоров. К данным противопоказаниям относятся:

- систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.;
- ЧСС < 50 уд./мин;
- выраженная тахикардия;

Таблица 13.2

Нитраты и нитратоподобные препараты

Действующее вещество	Длительность действия	Обычная доза при стенокардии
Нитроглицерин (глицерила тринитрат)	Короткодействующий	0,3–1,5 мг под язык при приступах стенокардии
	Длительнодействующий	6,5–13 мг × 2–4 р./сут
Изосорбида динитрат	Короткодействующий	1,25–3,75 мг под язык
	Умеренной продолжительности	20–80 мг/сут
	Длительнодействующий	40–120 мг/сут
Изосорбида мононитрат	Умеренной продолжительности	40–120 мг/сут
	Длительнодействующий	40–240 мг/сут
Молсидомин	Короткодействующий	4–12 мг/сут
	Умеренной продолжительности	2–4 мг × 2–3 р./сут
	Длительнодействующий	8 мг × 1–2 р./сут

- выраженная сократительная дисфункция правого желудочка, когда его выброс зависит от преднагрузки;
- применение силденафила в интервале менее 24 ч применения нитрата.

При тяжелом аортальном стенозе высок риск выраженного снижения АД и потери сознания на фоне применения нитратов. Возможно усугубление обструкции и митральной регургитации при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии.

Толерантность к нитровазодилататорам. Снижение эффективности нитровазодилататоров по выраженности и/или продолжительности антиангинального, антиишемического, антиагрегантного, гипотензивного действия при повторном применении стандартной дозы называется *толерантностью.*

Быстрота возникновения толерантности зависит от дозы и длительности лечения, становится значимой после 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии препарата.

Механизм развития толерантности к нитропрепаратам мультифакторен, включая молекулярные биохимические изменения, физиологическую компенсацию и, возможно, рецепторную регуляцию.

Существует понятие внесосудистой толерантности, включающей нарушения нейрогормональной регуляции и перегрузку сосудов объемом (так называемая ложная толерантность), и толерантности, основанной на уменьшении способности сосудистых гладкомышечных клеток превращать нитраты в NO (истинная сосудистая толерантность).

Снижение АД на фоне приема нитропрепаратов сопровождается стимуляцией барорефлекса, приводя к активации нейрогуморальных эффектов, включающих повышение уровня катехоламинов и скорости их высвобождения, уровня вазопрессина, повышение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, при этом степень нейрогормональной стимуляции определяется дозой нитрата. Следствием таких механизмов является значительное возрастание внутрисосудистого объема, вызванного транскапиллярным движением жидкости за счет изменения сил Старлинга и снижения натрийуреза и диуреза в условиях повышения уровня альдосте-

рона. Так, *компоненты механизмов развития внесосудистой толерантности к нитратам* составляют:

1) активацию барорецепторов в ответ на снижение АД;
2) повышение уровня вазопрессина;
3) активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон;
4) увеличение внутрисосудистого объема.

К механизмам внутрисосудистой толерантности относятся:

1) нарушения биотрансформации органических нитратов в результате возможного внутриклеточного истощения SH-групп;
2) дисентизации гуанилатциклазы;
3) повышения активности фосфодиэстеразы, приводящей к усиленному распаду цГМФ.

Гипотеза «истощения SH-групп» заключается в снижении степени сродства конфигурационно измененных длительным приемом нитропрепаратов нитратных рецепторов в результате взаимодействия с SH-группами и образования дисульфидных мостиков, уменьшающих степень взаимодействия рецепторов с нитратами.

Снижение чувствительности гуанилатциклазы, выполняющей роль мишени для действия образующейся в результате метаболизма нитратов NO при длительном применении нитропрепаратов, было подвергнуто Boesgaard и соавт. в экспериментальной проверке. Оказалось, что более высокие концентрации нитратов, скорее, активируют, чем снижают активность гуанилатциклазы, и мало вероятно, что растворимая гуанилатциклаза гладкомышечных клеток ответственна за снижение вазодилатирующих эффектов нитратов.

К новым концепциям механизмов истинной толерантности к нитратам относят роль окислительного стресса в развитии толерантности к нитратам на основании повышенных уровней перекисей в толерантных сосудах в сравнении с контролем. Развития толерантности можно полностью избежать при ограничении окислительного стресса применением препаратов липосомальной супероксид дисмутазы. НАДФ-регулируемые оксидазы служат кофакторами для выработки супероксида сосудистыми тканями через митохондриальные ферменты, нитроксид синтетазу и ксантин оксидазу. Отмечается трехкратное повышение активности НАДФ-оксидаз в толерантных к нитратам тканях, при этом инфузия АТ II также повышает выработку супероксида посредством активации НАДФ-связанной оксидазы, что подтверждает толерантогенную роль нейрогуморальной стимуляции.

Определенную роль повышенной вазоконстрикции при развитии толерантности к нитратам играет активация протеинкиназы С. Выявлена повышенная вазоконстрикторная чувствительность толерантных сосудов к адреналину, серотонину, АТ II, хлориду калия, что подтверждает неспецифичность повышенной агонистической чувствительности, может объясняться активацией протеинкиназы С и включать общий внутриклеточный сигнальный процесс. Применение антагонистов протеинкиназы С предотвращало развитие гиперчувствительности к вазоконстрикторам (фенилэфрин, тромбоксан) и развитие толерантности. При этом сокращения, вызванные эндотелином 1, классическим активатором протеинкиназы С, парадоксально снижены при толерантности к нитратам.

Повышение уровня циркулирующего АТ II в гладкомышечных клетках сосудов активирует мембранно-связанные регулируемые НАДФ-оксидазы, представляю-

щие собой основные источники супероксидов, вызывает образование матричной (информационной) РНК (мРНК) преэндотелина через стимуляцию AT_1-рецепторов и участие протеинкиназы С, что играет основную роль в инициации процессов на клеточном уровне и в дальнейшем может привести к снижению вазодилатирующих эффектов нитратов при их длительном применении.

Роль ингибиторов АПФ и АРА в предотвращении развития толерантности определяется блокированием индуцируемого АТ II супероксида. Толерантность может быть предотвращена выработкой эндотелина антиоксидантами, блокаторами рецепторов к эндотелину 1 или антагонистами протеинкиназы С.

Существенным фактором, от которого может зависеть развитие толерантности, следует считать дозу, кратность и регулярность приема препарата, что в итоге определяет связь между постоянством уровня концентрации активного вещества в крови и вероятностью развития толерантности. Показано, что развитие толерантности обусловлено наличием стабильно высоких концентраций нитрата в крови, в то время как при перепадах концентраций активного вещества в течение суток и уменьшении концентрации до подпороговых значений эффект препарата сохраняется.

Для уменьшения риска развития толерантности к нитратам пациентам необходимо соблюдение 8–12-часового «безнитратного» интервала в течение суток при регулярном применении нитровазодилататора. Прием нитропрепаратов рекомендуется не чаще 2 р./день, обеспечивая тем самым колебания уровней концентраций в сыворотке крови в течение суток со снижением на минимуме ниже терапевтически эффективного.

Возможные способы преодоления толерантности к нитропрепаратам. Известные на сегодняшний день способы преодоления толерантности включают:

1) обеспечение прерывистого приема препарата в течение суток так, чтобы свободный период от поступления нитрата в кровь составил 10–12 ч. Было показано, что асимметричный прием невысоких доз изосорбида-5-мононитрата с 17-часовым перерывом в течение суток не позволяет развиться толерантности и не вызывает синдрома «нулевого часа». Однако С.Ю. Марцевич указывает, что подобный режим приема нитратов может приводить к синдрому «рикошета» с появлением не только ангинозных приступов, но и эпизодов безболевой ишемии миокарда;
2) чередование в течение суток приема нитропрепаратов и антагонистов кальция. Это обосновано не только потребностью обеспечения перерыва в приеме нитропрепаратов, но и данными исследований, в которых действие нитратов объясняют опосредованным влиянием через цГМФ на вход и выход ионов кальция из цитоплазмы миоцитов;
3) введение донаторов SH-групп. Одним из наиболее эффективных донаторов SH-групп по способности превращать нитроглицерин в NO считается N-ацетилцистеин, благоприятный эффект которого зависит от его влияния на венозное русло кровообращения. В роли донаторов SH-групп может выступать ингибитор АПФ, содержащий SH-группу, — каптоприл, не обладающий самостоятельным антиангинальным эффектом по причине недостаточного освобождения эндотелийзависимого расслабляющего фактора атеросклерозированными сегментами коронарных сосудов;

4) комбинирование нитратов с ингибиторами АПФ без SH-группы. Предполагают, что потенцирующее действие ингибиторов АПФ, не содержащих SH-группу при комбинированной терапии с нитратами, обусловлено в основном воздействием на продукцию контррегулирующих нейрогуморальных факторов, а также способностью стимулировать в эндотелии сосудов эндогенный синтез NO и простациклина благодаря вызываемому ингибиторами АПФ местному накоплению «эндогенного брадикинина, происходящего из эндотелия»;
5) сочетанную терапию нитратами и антагонистами кальция и/или блокаторами β-адренергических рецепторов, используя дополнительное опосредованное воздействие добавляемых к лечению препаратов на цГМФ или нейрогуморальную регуляцию.

Альтернативные подходы:

1) применение молсидомина, активный метаболит которого сиднонимин-1 (SIN-1) опосредует антиангинальный эффект через активацию гуанилатциклазы. Выявлена значимая гемодинамическая активность молсидомина при уже развившейся толерантности к нитратам;
2) применение никорандила, оказывающего мощную вазодилатацию коронарных артерий без воздействия на пред- или постнагрузку; препарат дилатирует артериальные сегменты различного диаметра, как малого, так и большого, увеличивает длительность нагрузки, время до возникновения ишемии, провоцируемой нагрузкой, уменьшает число ангинозных болей и потребность в дополнительном приеме сублингвального нитроглицерина. Никорандил обладает антитромбоцитарным эффектом, который обусловлен внутритромбоцитарным повышением уровня цГМФ, препарат ингибирует связывание фибриногена на поверхности тромбоцитов;
3) использование нового вазодилататора, сочетающего эффекты регулятора Na-каналов, — KRN2391.

Синтезирован новый класс толерантно-резистентных нитратов — фуроксаны — вазодилататоры с большей тропностью к изолированным сегментам артерий и меньшей для вен. Эффект препаратов коррелировал со способностью к освобождению NO, которая оценивалась по степени активности цГМФ методом электронно-резонансной спектроскопии, что позволило выдвинуть гипотезу о стимулирующем влиянии фуроксана на растворимую гуанилатциклазу в гладкомышечной стенке сосуда к спонтанному освобождению NO. Добавление N-ацетилцистеина не увеличивало релаксации сегментов сосуда, что говорит о тиолнезависимости расслабления. Присутствие ингибитора К-Са-каналов (тетрабутиламмония) достоверно увеличивало дилатирующий эффект. Предварительная обработка сосудистых сегментов ингибитором цитохрома P_{450} (SKF525a) также уменьшала индуцированную фуроксаном релаксацию. Эти данные позволили предположить механизм вазодилатирующего эффекта фуроксана как спонтанное высвобождение NO за счет ускоренной его биотрансформации в стенке сосуда и регулируемое взаимодействием с К-Са-каналами гладкомышечных клеток. Более того, предварительная экспозиция венозных сегментов в растворе глицерил-3-нитрата не изменяла вазодилатирующего эффекта фуроксана, что позволило предполагать отсутствие развития толерантности к препарату.

Таблица 13.3

Лекарственные взаимодействия нитровазодилататоров

Препарат	Сущность взаимодействия
β-адренорецепторы	Потенцирование их антиангинального и антиишемического действия, при этом уменьшается выраженность побочного действия каждого из препаратов (сердцебиение и головная боль вследствие приема нитратов, брадикардия и похолодание конечностей вследствие приема β-адреноблокаторов)
Ингибиторы If-каналов	Потенцирование их антиангинального и антиишемического действия, при этом уменьшается выраженность побочного действия каждого из препаратов (сердцебиение и головная боль вследствие приема нитратов, брадикардия вследствие приема ингибитора If-каналов)
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), антиаритмики	Потенцирование их антиангинального, антиишемического и гипотензивного действия, при этом уменьшается выраженность побочного действия каждого из препаратов (сердцебиение и головная боль вследствие приема нитратов, брадикардия, влияние на проводимость, сократимость, сердечный ритм, угрозу развития или прогрессирования сердечной недостаточности при применении верапамила и дилтиазема)
Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда	Потенцирование их антиангинального, антиишемического и гипотензивного действия, усиление тахикардии
Цитопротекторы	Потенцирование их антиангинального и антиишемического действия
Другие классы гипотензивных препаратов, антиаритмики, трициклические антидепрессанты, этиловый спирт, ингибиторы моноаминоксидазы	Потенцируется гипотензивное действие
Ингибиторы АПФ, АРА II, диуретики	Усиление гипотензивного действия, уменьшение угрозы развития толерантности к нитровазодилататорам
Сердечные гликозиды в сочетании с гидралазином	Уменьшение выраженности сердечной недостаточности, усиление тахикардии в сочетании с гидралазином
Ацетилсалициловая кислота	Повышение уровня нитроглицерина в плазме, усиление антиагрегантного действия
Гепарин	Ослабление действия внутривенного гепарина на фоне применения нитроглицерина, необходима коррекция гепарина после отмены нитрата

Продолжение ☞

Окончание табл. 13.3

Препарат	Сущность взаимодействия
Индукторы печеночного метаболизма (курение, алкоголь, рифампицин, барбитураты, дифенин и др.)	Усиление метаболизма нитровазодилататоров, уменьшение выраженности и продолжительности действия нитровазодилататоров
Ингибиторы печеночного метаболизма (циметидин, хлорпромазин и др.)	Уменьшение скорости микросомального окисления нитровазодилататоров в гепатоцитах, повышение их эффекта
Адреномиметики, питуитрин, дигидроэрготамин, М-холинолитики	Ослабление эффектов нитровазодилататоров

Очевидна толерантогенность самих нитратов. Контроль уровня концентрации активного вещества нитропрепарата в сыворотке пациента в течение суток с сохранением периода подпороговых концентраций привел к созданию ретардированных форм препаратов, обеспечивающих наименьшую вероятность развития толерантности.

Таким образом, нитраты могут быть более чем вазодилататоры, уменьшая ишемию и влияя на течение атеросклероза (*табл. 13.3*). Они выступают в роли заместителя физиологической NO эндотелия сосудов. Эти эффекты ослабляются при длительной терапии нитратами. Хотя основа феномена толерантности к нитратам полностью неясна, истощение SH-групп, нейрогуморальная активность, повышение объема плазмы в результате сосудистой дилатации могут играть при этом определенную роль.

Лекция 14

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

(*М.В. Леонова*)

Строение и функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. РААС выполняет важное гуморальное влияние на сердечно-сосудистую систему и участвует в регуляции АД. Центральным звеном РААС служит АТ II, который обладает мощным прямым вазоконстрикторным действием преимущественно на артерии и опосредованным действием на ЦНС и высвобождение катехоламинов из надпочечников: вызывает увеличение ОПСС, стимулирует секрецию альдостерона и приводит к задержке жидкости и повышению *объема циркулирующей крови*, стимулирует выброс катехоламинов (норадренолина) и других нейрогормонов из симпатических окончаний. Влияние АТ II на уровень АД осуществляется за счет действия на тонус сосудов, а также посредством структурной перестройки и ремоделирования сердца и сосудов, благодаря тому что АТ II выступает также фактором роста (или модулятором роста) для кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (*табл. 14.1*).

Функции других форм ангиотензина. АТ I малозначим в системе РААС, т.к. быстро превращается в АТ II. Более того, его активность в 100 раз меньше активности АТ II. Ангиотензин III действует подобно АТ II, но его прессорная активность в 4 раза слабее АТ II. Ангиотензин 1–7 образуется вследствие превращения АТ I. По функциям он значительно отличается от АТ II: он не вызывает прессорного действия, а, наоборот, приводит к снижению АД благодаря секреции *антидиуретического гормона*, стимуляции синтеза простагландинов, натрийуреза.

В настоящее время известно, что РААС функционирует не только в плазме (эндокринная функция), но и во многих тканях (головном мозге, сосудистой стенке, сердце, почках, надпочечниках, легких). Эти тканевые системы могут работать независимо от плазменной, на клеточном уровне (паракринная регуляция). Поэтому различают краткосрочные эффекты АТ II, обусловленные свободно циркулирующей его фракцией в системном кровотоке, и отсроченные эффекты, регулируемые через

Таблица 14.1

Эффекты ангиотензина II

Орган, клетки, факторы	Эффект
Сосуды	Вазоконстрикция (выброс норадреналиина, вазопрессина, эндотелина 1) Инактивация NO Подавление тканевого активатора плазминогена
Сердце	Ино- и хронотропное действие Спазм коронарных артерий
Почки	Спазм почечных сосудов (больше эфферентных артериол) Сокращение и пролиферация мезангиальных клеток Реабсорбция Na^{2+}, экскреция K^{+} Снижение секреции ренина
Надпочечники	Секреция альдостерона и адреналина
Головной мозг	Секреция вазопрессина, антидиуретического гормона Активация симпатической нервной системы, стимуляция центра жажды
Тромбоциты	Стимуляция адгезии и агрегации
Воспаление	Активация и миграция макрофагов Экспрессия факторов адгезии, хемотаксиса и цитокинов (ИЛ-6)
Трофические факторы	Гипертрофия кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов Стимуляция проонкогенов, факторов роста Увеличение синтеза компонентов внеклеточного матрикса и металлопротеиназ

тканевые РААС и влияющие на структурно-адаптационные механизмы поражения органов (*табл. 14.2*).

Ключевым ферментом РААС является АПФ, он обеспечивает превращение АТ I в АТ II. Основное количество АПФ присутствует в системном кровотоке, обеспечивая образование циркулирующего АТ II и краткосрочные геодинамические эффекты. Превращение АТ I в АТ II в тканях может осуществляться не только с помощью АПФ, но и другими ферментами (химазы, эндопероксиды, катепсин G и др.); считают, что им принадлежит ведущая роль в функционировании тканевых РААС и развитии длительных эффектов моделирования функции и структуры органов-мишеней.

Таблица 14.2

Разные фракции РААС и их эффекты

Орган	Циркулирующая РААС	Тканевая РААС
	краткосрочные эффекты	**отсроченные эффекты**
Почки	Стимуляция альдостерона Задержка натрия и жидкости	Интрагломерулярная гипертензия Артериолонефросклероз
Сосуды	Вазоконстрикция	Гипертрофия сосудистой стенки Ремоделирование сосудов
Сердце	Аритмогенный эффект	Гипертрофия миокарда Ремоделирование сердца

АПФ идентичен ферменту кининазе II, участвующему в деградации брадикинина — мощного вазодилататора, участвующего в регуляции микроциркуляции и ионном транспорте. Брадикинин имеет очень короткий период жизни и проявляет свои эффекты как местный гормон (паракринно). Брадикинин способствует увеличению внутриклеточного Ca^{2+}, служащего кофактором для NO-синтетазы, участвующей в образовании эндотелийрелаксирующего фактора (NO). Эндотелийрелаксирующий фактор, блокирующий сокращение мускулатуры сосудов и агрегацию тромбоцитов, также выступает ингибитором митоза и пролиферации гладкомышечных клеток, что обеспечивает антиатерогенное действие. Брадикинин также стимулирует синтез в эндотелии сосудов простагландинов E_2 и I_2 (простациклина) — мощных вазодилататоров и тромбоцитарных антиагрегантов.

Таким образом, кининовая система является противодействующей для РААС. Блокирование АПФ потенциально повышает уровень кининов в различных тканях, что способствует увеличению кровотока, диуреза и натрийуреза без существенного изменения скорости клубочковой фильтрации, обеспечивает антиишемический, антипролиферативный, антиатерогенный и антиагрегантный эффекты.

Целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать патологической стимуляции РААС, в частности при АГ, застойной сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда.

Механизм действия и фармакология ингибиторов АПФ. Фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ связаны с блокированием АПФ и уменьшением образования АТ II в тканях, устраняя прессорные и другие нейрогуморальные его эффекты, а также с предупреждением разрушения брадикинина, что способствует образованию вазодилатирующих факторов (простагландина, NO), дополняет вазодилатирующий эффект (*табл. 14.3*).

Существуют множество различных ингибиторов АПФ и несколько важных характеристик, различающих препараты этой группы (*табл. 14.4*):

- химическое строение (наличие SH-, карбоксильной и фосфинильной групп);
- лекарственная активность (*drug* или *prodrug*);
- влияние на тканевые РААС;
- фармакокинетические свойства (липофильность).

Таблица 14.3

Эффекты блокады РААС

Эффекты, связанные с подавлением	
образования АТ II	**деградации брадикинина**
↓ Вазоконстрикции	↑ Вазодилатации
↓ Адгезии моноцитов	↑ Антиадгезии моноцитов
↓ Пролиферации и миграции гладкомышечных клеток	↑ Экспрессии NO
↓ Активности ингибитора 1 тканевого активатора плазминогена (PAI-1*) и тромбогенеза	↑ Тканевого активатора плазминогена и фибринолиза
↓ Деградации матрикса	↑ Антиремоделирующего эффекта
↓ Продукции свободных радикалов	↑ Антиоксидантного эффекта
↑ Апоптоза	↓ Апоптоза
↓ Дисфункции эндотелия	↑ Защиты функции эндотелия

* Ингибитор активатора плазминогена 1.

Таблица 14.4

Характеристика ингибиторов АПФ

Препарат	Химическая группа	Лекарственная активность	Влияние на тканевые РААС
Каптоприл	SH-группы	Лекарство	Нет
Зофеноприл	2SH-группы	Пролекарство	+
Эналаприл	Карбокси-	Пролекарство	Нет
Беназеприл	Карбокси-	Пролекарство	+
Квинаприл	Карбокси-	Пролекарство	+
Лизиноприл	Карбокси-	Лекарство	Нет
Моэксиприл	Карбокси-	Пролекарство	+
Периндоприл	Карбокси-	Пролекарство	+
Рамиприл	Карбокси-	Пролекарство	+
Спираприл	Карбокси-	Пролекарство	+
Трандолаприл	Карбокси-	Пролекарство	+
Фозиноприл	Фосфо-	Пролекарство	+
Цилазаприл	Карбокси-	Пролекарство	+

Характер распределения в тканях (тканевая специфичность) ингибиторов АПФ зависит от степени липофильности, обусловливающей пенетрацию в разные ткани, и от силы связывания с тканевыми АПФ. Относительная сила действия (аффинность) ингибиторов АПФ исследована *in vitro*. Данные о сравнительной силе действия разных ингибиторов АПФ представлены ниже:

квинаприлат = беназеприлат = трандолаприлат = цилазаприлат = рамиприлат = = периндоприлат > лизиноприл > эналаприлат > фозиноприлат > каптоприл.

Степень аффинности к АПФ определяет силу и длительность подавления активности фермента, от которых зависят основные гемодинамические эффекты ингибиторов АПФ. Вместе с тем гипотензивное действие ингибиторов АПФ не всегда точно коррелирует с подавлением АПФ в циркулирующей системе; большое значение имеет взаимодействие с тканевым АПФ. Именно тканевые эффекты ингибиторов АПФ обеспечивают длительный гипотензивный и органопротективные эффекты.

Современное представление о механизме действия ингибиторов АПФ связано не только с аффинностью препаратов к АПФ, но и к его разным активным доменам — N- и C-терминал. О существовании доменов АПФ стало известно намного позже открытия самого класса ингибиторов АПФ. Оказалось, что любой из доменов АПФ может селективно взаимодействовать с АТ I, блокируя его превращение в АТ II, тогда как для взаимодействия с брадикинином требуется участие обоих доменов. В экспериментальных исследованиях *in vivo* ингибиторы АПФ показали высокую, но разную степень аффинности как к АТ I, так и к брадикинину. При этом индекс брадикинин/АТ I составил 1,0 для эналаприлата, а максимальный — для периндоприлата (1,44) и рамиприлата (1,16), что свидетельствует об их преимущественной активности в отношении брадикинина. Результатом взаимодействия с брадикинином становятся повышение экспрессии и активности NO-синтазы, а также подавление апоптоза клеток эндотелия и миокарда, что было выявлено в исследованиях *in vivo* при использовании препаратов в эквивалентных дозах: трандолаприл 1 мг/кг,

рамиприл 1 мг/кг, периндоприл 3 мг/кг, квинаприл 10 мг/кг, эналаприл 20 мг/кг. Анализ этих доз свидетельствует о более высокой активности рамиприла и трандолаприла, тогда как для достижения аналогичных эффектов на функции эндотелия других ингибиторов АПФ необходимы более высокие дозы.

Наличие более выраженных брадикининовых эффектов обеспечивают более выраженные органопротективные эффекты (вазодилатирующий, вазопротективный, антиишемический, антиатерогенный).

Несмотря на то что основные эффекты ингибиторов АПФ считаются класс-специфичными, не все препараты показали равнозначные эффекты в предупреждении сердечно-сосудистых исходов в КИ. Эти отличия ингибиторов АПФ могут быть обусловлены различиями в степени ингибирования АПФ в циркулирующей системе, а также тканевых АПФ, участвующих в патогенезе коронарной болезни сердца, в частности острого коронарного синдрома. Это свидетельствует о существовании еще одного важного свойства ингибиторов АПФ — степени подавления АПФ в сосудах/сердце.

Фармакодинамика ингибиторов АПФ. Основной фармакодинамический эффект ингибиторов АПФ — гемодинамический, связанный с периферической артериальной и венозной вазодилатацией и развивающийся в результате сложных изменений нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы (подавление активности РААС и симпатоадреналовой системы). По механизму действия они принципиально отличаются как от прямых вазодилататоров и антагонистов кальция, действующих непосредственно на сосудистую стенку, так и от вазодилататоров рецепторного действия (α- и β-адреноблокаторов). Они уменьшают ОПСС, увеличивают сердечный выброс и не влияют на ЧСС вследствие устранения стимулирующего действия АТ II на симпатоадреналовую систему. Гемодинамический эффект ингибиторов АПФ наблюдается независимо от активности ренина в крови. Вазодилатирующее действие ингибиторов АПФ проявляется улучшением регионального кровотока в органах и тканях мозга, сердца, почек. В ткани почек ингибиторы АПФ оказывают расширяющее действие на эфферентные (выносящие) артериолы клубочков и снижают внутриклубочковую гипертонию. Они вызывают также натрийурез и задержку калия в результате уменьшения секреции альдостерона. Потенциальные эффекты ингибиторов АПФ представлены в *табл. 14.5*.

Ингибиторы АПФ уменьшают высвобождение норадреналина и реактивность сосудистой стенки на вазоконстрикторную симпатическую активацию, что используется у пациентов с ИБС при остром инфаркте миокарда и угрозе реперфузионных аритмий. У больных застойной сердечной недостаточностью снижение периферической системной резистентности (постнагрузки) и легочной сосудистой резистентности и капиллярного давления (преднагрузки) ведет к снижению дилатации полостей сердца, улучшению диастолического наполнения, повышению сердечного выброса и увеличению толерантности к физической нагрузке. Кроме того, нейрогуморальные эффекты ингибиторов АПФ замедляют ремоделирование сердца и сосудов.

Фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ считаются класс-специфическими.

Клинические эффекты ингибиторов АПФ. *Гипотензивный эффект* обусловлен гемодинамическим (вазодилатирующим) эффектом, связанным со снижением

Таблица 14.5

Фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ

Эффекты	Результат эффекта
Сердечно-сосудистые	◆ Артериальная вазодилатация (↓ постнагрузки, гипотензивный эффект) ◆ Венозная вазодилатация (↓ преднагрузки) ◆ Коронарная вазодилатация ◆ Предотвращение дилатации полости левого желудочка, ремоделирования сердца (кардиопротекция) ◆ Обратное развитие ГЛЖ (кардиопротекция) ◆ Обратное развитие гипертрофии стенки артерий, улучшение функций эндотелия (вазопротекция) ◆ Уменьшение частоты реперфузионных аритмий ◆ Потенцирование эффектов нитратов (предупреждение развития толерантности)
Почечные	◆ Дилатация афферентных и эфферентных артериол (уменьшение внутриклубочковой гипертонии) ◆ Увеличение натрийуреза и диуреза ◆ Задержка калия ◆ Нефропротекция (антипролиферативное действие на мезангиальные клетки, уменьшение проницаемости почечного фильтра)
Метаболические	◆ Уменьшение инсулинорезистентности, повышение чувствительности тканей к инсулину ◆ Снижение атерогенных фракций липидов (ЛПНП, триглицериды) и повышение ЛПВП ◆ Антиоксидантное действие ◆ Противовоспалительное действие

образования АТ II и устранением его вазоконстрикторного влияния на сосуды, предупреждением деградации брадикинина, который потенцирует эндотелийзависимую релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, подавлением активности симпатоадреналовой системы, уменьшением секреции альдостерона (предупреждение задержки жидкости).

Для большинства ингибиторов АПФ гипотензивное действие начинается через 1–2 ч, максимальный эффект развивается в среднем через 2–6 ч, продолжительность действия достигает 24 ч (кроме наиболее короткодействующих — каптоприла и эналаприла, действие которых продолжается 6–12 ч) (*табл. 14.6*). Скорость наступления гемодинамического эффекта ингибиторов прямо влияет на переносимость и выраженность гипотонии «первой дозы».

Распределение гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ во времени не всегда точно зависит от периода полувыведения ($T½$), что связано с тканевым распределением препаратов. Поэтому большинство ингибиторов АПФ характеризуются высоким индексом T/p (*truoth-peak ratio* — показатель продолжительности гипотензивного эффекта, по рекомендациям FDA — не менее 50%) (*табл. 14.7*).

Благодаря блокированию нейрогуморальных эффектов АТ II ингибиторы АПФ оказывают выраженное органопротективное действие: кардио-, вазо- и нефропротективное; они вызывают целый ряд благоприятных метаболических эффектов, улучшая углеводный и липидный обмен.

Кардиопротективное действие ингибиторы АПФ проявляют регрессом ГЛЖ, предупреждением ремоделирования сердца, ишемического и реперфузи-

Таблица 14.6

Продолжительность гипотензивного действия ингибиторов АПФ

Препарат	Время начала действия, ч	Время максимального действия, ч	Длительность действия, ч
Беназеприл	< 1	2–4	16–24
Каптоприл	< 0,5	1	4–12
Квинаприл	< 1	2–4	24
Лизиноприл	< 1	4–6	> 24
Моэксиприл	1	3–6	24
Периндоприл	1	4–6	24
Рамиприл	1–2	4–8	> 24
Спираприл	1	4	24
Трандолаприл	1	6	до 48
Фозиноприл	1	2–6	24
Зофеноприл	1	4–6	24
Эналаприл	< 1	6–8	24

Таблица 14.7

Отношение Т/р ингибиторов АПФ

Препарат	Отношение Т/р, %
Каптоприл	25
Эналаприл	51 (40–64)
Лизиноприл	48 (30–70)
Фозиноприл	64
Периндопрол	87–100
Цилазаприл	51 (10–80)
Рамиприл	56 (50–63)
Зофеноприл	73
Трандолаприл	84

онного повреждения миокарда. Кардиопротективный эффект относится к класс-специфическим для всех ингибиторов АПФ. С одной стороны, данный эффект обусловлен устранением трофического действия АТ II на миокард, а с другой — модуляцией симпатической активности, т.к. АТ II служит важным регулятором высвобождения катехоламинов, а ингибирование АТ II приводит к снижению симпатического влияния на сердце и сосуды.

В осуществлении кардиопротективных эффектов ингибиторов АПФ определенное место принадлежит кининам. Брадикинин и простагландины благодаря антиишемическому действию, дилатации капилляров и увеличению доставки кислорода миокарду способствуют усилению микроциркуляции, восстановлению метаболизма и насосной функции миокарда на фоне регресса ГЛЖ и в постинфарктном периоде.

Ингибиторы АПФ имеют доказанное влияние на регресс ГЛЖ. В ранних метаанализах 1990-х гг. ингибиторы АПФ были лидерами среди других классов антигипертензивных средств по регрессу ГЛЖ. По данным последнего метаанализа Klingbeil

и соавт. (2003) по изучению влияния на регресс ГЛЖ, включавшего 3767 пациентов из 80 РКИ, стандартизованных по длительности лечения и величине диастолического АД, ингибиторы АПФ показали уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в среднем на 10%, уступая только блокаторам рецепторов АТ II.

В действии ингибиторов АПФ отсутствует связь между регрессией ГЛЖ и выраженностью гипотензивного эффекта — они могут предотвращать развитие ГЛЖ и миокардиального фиброза даже в отсутствие снижения АД, что является результатом антипролиферативных эффектов.

Другое проявление кардиопротективного эффекта ингибиторов АПФ заключается в предотвращении ремоделирования сердца, что приводит к развитию сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий. В механизме предотвращения ремоделирования сердца лежат гемодинамические и антипролиферативные эффекты ингибиторов АПФ.

В целом ряде крупных РКИ применение ингибиторов АПФ предотвращало развитие ХСН в разных группах больных (АГ, острый инфаркт миокарда, другие сердечно-сосудистые заболевания) в среднем на 26%. В метаанализе плацебо-контролируемых исследований, включавших более 7100 больных с ХСН (1995), было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ снижают риск смерти на 23% (Garg R., Yusuf S., 1995). По результатам метаанализа J.S. Healey (2005) применение ингибиторов АПФ снижало риск развития фибрилляции предсердий на 28%, особенно у пациентов с ХСН.

Ингибиторы АПФ предотвращают ремоделирование сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда, вызванное активацией РААС. В результате препараты предотвращают развитие сократительной дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, увеличивают выживаемость после острого инфаркта миокарда.

Так, по результатам метаанализа (ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998), ингибиторы АПФ снижают смертность больных с острым инфарктом миокарда как при раннем применении (первые 24 ч), так и позднем применении (после 48 ч). По результатам крупного наблюдательного исследования M. Hara (2014), ингибиторы АПФ и АРА показали сопоставимое снижение риска 5-летней смертности — 0,70 и 0,79 соответственно; но при сравнении риска смертности после 1-го года ингибиторы АПФ имели значимое преимущество перед АРА (*OP* = 0,54).

Ингибиторы АПФ проявляют антиишемическое действие: блокирование нейрогуморального влияния АТ II сопровождается снижением выброса катехоламинов, что может предотвращать катехоламиновое повреждение миокарда; в механизме антиишемического действия участвуют брадикининовые эффекты.

Так, по результатам метаанализа S. Yusuf (2005), ингибиторы АПФ показали снижение риска смертности у пациентов со стабильной формой ИБС (*OP* = 0,86), а также уменьшали риск развития других сердечно-сосудистых исходов.

Заслуживают внимания результаты исследования EUROPA. Согласно результатам этого исследования, у пациентов, принимавших периндоприл (престариум А 10 мг) в течение 4,2 года, в сравнении с группой плацебо суммарный риск смерти от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стено-

кардии, остановки сердца с успешной реанимацией был снижен на 20%. Количество фатальных и нефатальных инфарктов миокарда достоверно сократилось на 24%. Значительно (на 39%) снизилась необходимость госпитализации больных в связи с развитием ХСН.

В метаанализе J.J. Brugts (2008), объединившем результаты исследований EUROPA, ADVANCE, PROGRESS (n = 29493), в которых применялся периндоприл у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, было показано благоприятное влияние на прогноз: снижение риска общей смертности на 11%, риска сердечно-сосудистых событий — на 18%.

Вазопротективное и антиатерогенное действие. АТ II оказывает трофическое влияние не только на миокард, но и на сосудистую стенку, что вызывает гипертрофию мышечного слоя и торможение роста эндотелиальных клеток, что приводит к дисфункции эндотелия. Кроме того, АТ II способствует появлению гипертрофии сосудистой стенки путем стимуляции других факторов роста: тромбоцитарного фактора роста, эндотелина 1. Активация этих факторов приводит не только к гипертрофии сосудов, но также играет важную роль в атерогенезе.

Ингибиторы АПФ проявляют вазопротективные эффекты двойного действия: устраняя эффекты АТ II, с одной стороны, и с другой — активируя брадикининовую систему, улучшают эндотелиальную функцию и оказывают антиатерогенный эффект. В исследовании TREND впервые было показано влияние квинаприла на дисфункцию коронарных артерий.

Антиатерогенное действие ингибиторов АПФ реализуется за счет антипролиферативных и антимиграционных эффектов на гладкомышечные клетки и моноциты, уменьшение образования коллагенового матрикса, антиоксидантного и противовоспалительного действия.

В ряде исследований было показано достоверное торможение прогрессирования атеросклероза коронарных и каротидных артерий на фоне применения ингибиторов АПФ (*табл. 14.8*).

Таблица 14.8

Результаты исследований антиатерогенного действия ингибиторов АПФ

КИ	Заболевание	Препарат	Результат
QUIET	ИБС	Квинаприл	Уменьшение прогрессии коронарного атеросклероза
SECURA (sub-HOPE)	Сердечно-сосудистые заболевания высокого риска	Рамиприл	Уменьшение прогрессии толщины интима-медиа каротидных артерий (на 0,0137 мм/год против плацебо — 0,0217 мм/год)

Нефропротективный эффект. Активация РААС — ключевой этап развития и прогрессирования диабетического и недиабетического поражения почек, что описывается реноваскулярным континиумом. В основе развития нефропатии лежит повреждение эндотелия почечных сосудов в результате оксидативного стресса и системной дисфункции эндотелия.

Преимущество ингибиторов АПФ в лечении хронической болезни почек заключается в предотвращении прогрессирования почечной недостаточности (ХПН) и уменьшении протеинурии, что объясняется не только гипотензивным эффектом, но и влиянием на РААС. Дилатация преимущественно эфферентных артериол почечного клубочка сопровождается снижением интрагломерулярного фильтрационного давления, фильтрационной фракции и гиперфильтрации, в результате уменьшается протеинурия (в основном низкомолекулярных белков) у больных диабетической и гипертонической нефропатией.

Ренальные эффекты ввиду высокой чувствительности почечных сосудов к вазодилатирующему действию ингибиторов АПФ проявляются раньше, чем снижение ОПСС, и лишь частично опосредованы гипотензивным действием. В механизме антипротеинурического эффекта ингибиторов АПФ лежит также противовоспалительное действие на базальную мембрану клубочка и антипролиферативное действие на мезангиальные клетки клубочка, что уменьшает ее проницаемость для средне- и высокомолекулярных белков. Определенная роль в развитии нефропротекции принадлежит улучшению эндотелиальной функции. Нефропротективный эффект ингибиторов АПФ является класс-специфическим.

Снижение степени протеинурии более выражено у ингибиторов АПФ, чем у других антигипертензивных препаратов при сопоставимой степени понижения АД. Данный эффект был наиболее значителен у больных диабетической нефропатией (*табл. 14.9*).

Таблица 14.9

Влияние ингибиторов АПФ на регресс протеинурии в сравнении с препаратами других классов (метаанализ 41 КИ, *n* = 1141)
(*по R.T. Gansevoort, 2005*)

Препарат	Регресс протеинурии, %	Степень снижения АД, %
Ингибиторы АПФ	37	12
Другие классы	17	11,4

В другом метаанализе P.A. Sarafidis и соавт. (2008) оценивалось влияние ингибиторов АПФ на главные почечные исходы у больных сахарным диабетом и диабетической нефропатией (*табл. 14.10*). Ингибиторы АПФ показали достоверное снижение риска удвоения сывороточного креатинина на 29% в сравнении с препаратами других классов, однако достоверного влияния на риск наступления терминальной ХПН не наблюдалось. Причем расчет такого показателя, как число больных, нуждающихся в лечении/*number-needed-to-treat* (NNT), выявил, что для предотвращения 1 случая наступления терминальной ХПН необходимо пролечить в течение 3 лет 333 больных диабетической нефропатией.

Еще в одном крупном Кокрейновском метаанализе J. Lv и соавт. (2012) изучались нефропротективные эффекты ингибиторов АПФ у больных без нарушений функции почек. Результаты показали, что ингибиторы АПФ снижали риска новых случаев развития протеинурии на 29%, в т.ч. у больных без АГ и диабетической нефропатией — на 26%; вместе с тем достоверного снижения риска других почечных исходов, так же как в ранее проведенных метаанализах, выявлено не было (*табл. 14.11*).

Таблица 14.10

Влияние ингибиторов АПФ на прогрессирование диабетической нефропатии в сравнении с препаратами других классов (метаанализ 24 КИ)
(*по P.A. Sarafidis и соавт., 2008*)

Исход	Относительный риск	
	АРА	ингибиторы АПФ
Частота терминальной ХПН	0,78*	0,70
Частота удвоения сывороточного креатинина	0,79*	0,71*
Общая смертность	0,99	0,96

* Статистическая значимость.

Таблица 14.11

Изучение нефропротективных эффектов ингибиторов АПФ у больных АГ и сахарным диабетом без нарушения функции почек (метаанализ 14 КИ)
(*по J. Lv и соавт., 2012*)

Исход	Относительный риск
Частота новых случаев развития протеинурии в сравнении: ◆ с плацебо ◆ с антагонистами кальция	 0,71* 0,60*
Частота удвоения сывороточного креатинина	0,77
Частота развития терминальной ХПН	1,94
Общая смертность	0,84

* Статистическая значимость.

Церебропротективный эффект. В ряде крупных метаанализов не было выявлено снижение риска развития инсульта на фоне применения ингибиторов АПФ в сравнении с препаратами других классов (*ОР* = 1,03–1,05) (см. *табл. 14.18*). Вместе с тем в отдельных КИ ингибиторы АПФ (рамиприл, периндоприл) показали достоверное снижение риска развития повторных мозговых исходов (инсультов, транзиторной ишемической атаки) (*табл. 14.12*).

В исследовании PROGRESS (*n* = 6105) терапия, основанная на престариуме А, значительно снижала риск развития повторных инсультов, а также риск сердеч-

Таблица 14.12

Изучение частоты мозговых исходов на фоне лечения ингибиторами АПФ в КИ

Исследование HOPE (рамиприл)	Исследование PROGRESS (периндоприл)
Все инсульты: *ОР* = 0,68*	Все инсульты: *ОР* = 0,72*
Фатальные инсульты: *ОР* = 0,39	Фатальные инсульты: *ОР* = 0,67
Нефатальные инсульты: *ОР* = 0,76	
ТИА: *ОР* = 0,83*	Нефатальные инсульты: *ОР* = 0,71
Когнитивные нарушения: *ОР* = 0,59	

Примечание: ОР — относительный риск; ТИА — транзиторные ишемические атаки; * — статистическая значимость.

но-сосудистых осложнений (на 26%), деменции (на 12%), когнитивных нарушений (на 19%) и развития инвалидизации (на 24%) у всех пациентов независимо от пола, возраста, расы, сопутствующих заболеваний и исходного уровня АД (The PROGRESS Collaborative Group, 2003).

Изучение церебропротективного эффекта антигипертензивной терапии в аспекте предупреждения или уменьшения когнитивных нарушений в настоящее время активно изучается. К примеру, установлена роль блокаторов РААС в уменьшении частоты их развития.

Также в одном европейском наблюдательном когортном исследовании у 224 пациентов (средний возраст 82,3 года) с установленной болезнью Альцгеймера, которые в реальной практике применяли ЛС разных фармакологических групп, оценивали степень прогрессии заболевания в течение 12 мес.

Результаты показали, что в подгруппе пациентов, получавших блокаторы РААС, относительный риск ухудшения был достоверно меньшим — 0,31 в сравнении с препаратами других классов (антиспихотиками, седативными ЛС и др.), ингибиторы же АПФ снижали риск на 67%. Причем ингибиторы АПФ, пенетрирующие в ЦНС, имели некоторые преимущества — *OP* = 0,17 против *OP* = 0,55 для препаратов, не пенетрирующих в ЦНС. Этот факт был показан и в других небольших РКИ с использованием разных ингибиторов АПФ (каптоприла, фозиноприла, рамиприла, лизиноприла, периндоприла, эналаприла).

Метаболические эффекты. Активность РААС играет важную роль в развитии метаболических расстройств, а препараты, блокирующие РААС, относятся к метаболически нейтральным средствам.

По результатам известного метаанализа W.J. Elliott и соавт. (2007), в котором оценивался относительный риск развития новых случаев сахарного диабета среди разных классов антигипертензивных препаратов (22 РКИ, *n* = 143153), ингибиторы АПФ показали достоверное снижение риска на 33% против тиазидных диуретиков (их *OP* = 1).

Аналогичные результаты показали два других метаанализа. Так, в метаанализе H. Abuissa и соавт. (2005), включившем 12 РКИ (*n* = 116220), ингибиторы АПФ снижали риск развития сахарного диабета на 27%, а в метаанализе M. Al-Mallah (2010) на основе 18 РКИ (*n* = 100848) — на 22%.

Таким образом, ингибиторы АПФ проявляют метаболическую нейтральность у больных АГ и предупреждают риск развития сахарного диабета. Объяснить же механизмы благоприятного влияния ингибиторов АПФ на углеводный обмен можно следующим образом: повышается чувствительность тканей к инсулину и усиливается утилизация глюкозы тканями, вследствие того что улучшается периферическое кровоснабжение.

Кроме того, имеются результаты еще одного метаанализа J. Cheng (2014), в котором изучались исходы у больных сахарным диабетом на фоне применения антигипертензивной терапии (*табл. 14.13*).

В нем было показано, что ингибиторы АПФ оказывают благоприятное влияние на прогноз больных сахарным диабетом, достоверно снижая риск смертности и основных сердечно-сосудистых исходов, что доказывает их преимущество перед другими классами препаратов.

Фармакокинетика ингибиторов АПФ. Современная классификация ингибиторов АПФ основана на их фармакокинетических свойствах: выделяют липофильные и гидрофильные препараты, использующие разные пути элиминации (*табл. 14.14*).

Установлено, что липофильность ингибиторов АПФ обусловливает влияние на тканевые РААС и, возможно, органопротективные эффекты (*табл. 14.15*).

Сравнительная фармакокинетика ингибиторов АПФ представлена в *табл. 14.16*.

Отличительная фармакокинетическая особенность большинства ингибиторов АПФ (кроме каптоприла и лизиноприла, которые не относятся к пролекарствам) заключается в выраженном метаболизме в печени, приводящем к образованию

Таблица 14.13

Влияние ингибиторов АПФ и АРА на исходы у больных с сахарным диабетом (метаанализ)
(*по J. Cheng, 2014*)

Исход	Относительный риск	
	ингибиторы АПФ	АРА
Общая смертность	0,87*	0,94
Сердечно-сосудистая смертность	0,83*	1,21
Все осложнения	0,86*	0,94
Острый инфаркт миокарда	0,79*	—
ХСН	0,81*	0,70*

* Статистическая значимость.

Таблица 14.14

Классификация ингибиторов АПФ
(*по Opie, 1999*)

Класс I	*Липофильные лекарства:* каптоприл, алацеприл, фентиаприл
Класс II	*Липофильные пролекарства:*
Подкласс IIA	◆ препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки: эналаприл, беназеприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл
Подкласс IIB	◆ препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации: моэксиприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл
Класс III	*Гидрофильные лекарства:* лизиноприл, либензаприл, церонаприл

Таблица 14.15

Индекс липофильности активных форм основных ингибиторов АПФ

Препарат	Индекс липофильности
Зофеноприл	3,5
Фозиноприлат	> 2,00
Трандолаприлат	1,46
Квинаприлат	1,42
Рамиприлат	0,92
Периндоприлат	0,87
Эналаприлат	0,11
Каптоприл	0,08
Лизиноприл	–2,44*

* Отрицательное значение указывает на гидрофильность.

Таблица 4.16

Фармакокинетика ингибиторов АПФ

Препарат	Всасывание, %	Биодоступность, %	Связь с белками, %	*T*½, ч	Метаболизм/активные метаболиты	Преимущественная элиминация (почки/печень), %
Беназеприл	37	37	95	10–11	+/+	Более 70 (почки)
Каптоприл	75 (30–55 после еды)	75 (↓ после еды)	25–30	2	+/–	До 50 — в активном виде (почки)
Зофеноприл	—	93	88	5,5	+/+	69/26
Квинаприл	60	38	97	2	+/+	60/40
Лизиноприл	25 (6–60)	25–60	< 10	12	–	100 (почки)
Моэксиприл	22 (↓ после еды)	13 (↓ после еды)	50–70	2-9	+/+	50/50
Периндоприл	60–80	65–75	20–30	3–10	+/+	Более 70 (почки)
Рамиприл	50–60	50–60	56	9–17	+/+	60/40 (почки/печень)
Спираприл	45	50	90	2–40	+/+	40/60 (почки/печень)
Трандолаприл	40–60	10	80–95	10	+/+	33/66 (почки/печень)
Фозиноприл	25–36	25–30	97–98	11,5	+/+	50/50 (почки/печень)
Цилазаприл	—	45	–	7–11	+/+	100 (почки)
Эналаприл	60	60	50–60	11	+/+	70 (почки)

активных метаболитов и сопровождающемся индивидуальной вариабельностью. Большинство ингибиторов АПФ — «пролекарства», фармакологическое действие которых после приема внутрь осуществляется благодаря образованию в печени активных метаболитов. В России зарегистрирована парентеральная форма эналаприла — эналаприлат, используется препарат для купирования гипертонических кризов.

Максимальная концентрация ингибиторов АПФ достигается в плазме крови через 1–2 ч и влияет на скорость развития гипотонии. Ингибиторы АПФ отличаются высокой степенью связи с белками плазмы (70–90%). Период полувыведения вариабельный и составляет 3–24 ч и более, хотя фармакокинетика менее влияет на продолжительность гемодинамического эффекта.

Метаболизм ингибиторов АПФ происходит с образованием глюкуронидов (кроме лизиноприла и цилазаприла). Наибольшее клиническое значение имеют пути элиминации ингибиторов АПФ: преимущественно почечный (более 60%) — лизиноприл, цилазаприл, эналаприл, квинаприл, периндоприл; билиарный (спираприл, трандолаприл) или смешанный. Билиарная экскреция — важная альтернатива почечной элиминации, особенно при наличии ХПН. Наличие ХПН требует коррекции режимов назначения ингибиторов АПФ, имеющих почечный путь элиминации.

Показания к назначению ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ широко используются в лечении АГ, ИБС, сахарного диабета и др. (*табл. 14.17*).

Таблица 14.17

Показания к назначению ингибиторов АПФ

Показания	Уровень доказанности
Артериальная гипертония	A
ХСН	A
Систолическая дисфункция левого желудочка	A
Острый инфаркт миокарда	A
Сахарный диабет, диабетическая нефропатия	A
ИБС без симптомов ХСН, наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (периндоприл, рамиприл)	B

Примечание: A — доказательства получены в крупных контролируемых РКИ; B — доказательства получены в ограниченных по числу пациентов контролируемых РКИ.

Артериальная гипертония. Ингибиторы АПФ оказывают гипотензивный эффект практически при всех формах АГ вне зависимости от активности ренина плазмы. Барорефлекс и другие кардиоваскулярные рефлексы не изменяются, отсутствует ортостатическая гипотония. Этот класс препаратов относят к препаратам 1-го ряда в лечении АГ. Монотерапия эффективна у 50% больных АГ. Помимо гипотензивного действия ингибиторы АПФ у больных АГ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (возможно, больше, чем другие гипотензивные препараты) и смертности (*табл. 14.18, 14.19*). Ингибиторы АПФ относят к препаратам выбора при сочетании АГ и сахарного диабета ввиду значимого снижения сердечно-сосудистого риска.

Хроническая сердечная недостаточность и систолическая дисфункция левого желудочка. Ингибиторы АПФ следует назначать всем больным с дисфункцией

Таблица 14.18

Влияние ингибиторов АПФ на исходы у больных АГ

Исход	Относительный риск		
	метаанализ		
	Trialists Collab. 6 КИ, n = 29 129	**Staessen J.A. 9 КИ, *n* = 62 995**	**Wang J.A, Thijs L. 9 КИ, *n* = 75 000**
Инсульт	1,05	1,05	1,03
Инфаркт миокарда	1,0	0,99	1,10*
ХСН	0,92	0,93	0,94
Все сердечно-сосудистые исходы	1,00	0,98	1,00
Общая смертность	1,00	1,00	1,00

* Статистическая значимость.

Таблица 14.19

Влияние ингибиторов АПФ на смертность у больных АГ в сравнении с другими препаратами и АРА (метаанализ 20 РКИ, *n* = 158 998)
(*no L.C. Van Vark, 2012*)

Исход	Частота на 1000 пациенто-лет		Относительный риск
	ингибиторы АПФ	контроль	
Общая смертность	20,4	24,2	0,90*
Сердечно-сосудистая смертность	9,1	11,2	0,88*

* Статистическая значимость.

левого желудочка независимо от присутствия симптомов сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ предупреждают и замедляют развитие ХСН, снижают риск острого инфаркта миокарда и внезапной смерти, что, таким образом, можно избежать необходимости госпитализации пациентов с больным сердцем. Ингибиторы АПФ уменьшают дилатацию левого желудочка и препятствуют ремоделированию миокарда, уменьшают кардиосклероз. Эффективность ингибиторов АПФ усиливается с тяжестью дисфункции левого желудочка.

Острый инфаркт миокарда. Применение ингибиторов АПФ в ранние сроки при остром инфаркте миокарда снижают смертность больных. Особенно эффективны ингибиторы АПФ на фоне АГ, сахарного диабета и у пациентов высокого риска.

Сахарный диабет и диабетическая нефропатия. Все ингибиторы АПФ снижают прогрессирование поражения почек при сахарном диабете 1-го и 2-го типа вне зависимости от уровня АД. Ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование ХПН и при других нефропатиях. При длительном применении ингибиторов АПФ снижается частота осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений. Также эффективность назначения ингибиторов АПФ обуславливается меньшей частотой возникновения новых случаев сахарного диабета, чем у других гипотензивных препаратов (диуретики, β-адреноблокаторы, АК).

Основные противопоказания. Ингибиторы АПФ противопоказаны пациентам с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом единственной почки, а также после трансплантации почки (риск развития почечной недостаточности);

пациентам с наличием выраженной почечной недостаточности (уровень креатинина в плазме крови более 265 мкмоль/л); гиперкалиемии (более 6 ммоль/л); при выраженном аортальном стенозе (с нарушением гемодинамики); ангионевротическом отеке, в т.ч. и после применения любого из ингибиторов АПФ; артериальной гипотонии.

Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности (категория D по классификации FDA). Применение ингибиторов АПФ во время беременности приводит к эмбриотоксическим эффектам: в I триместре описаны мальформации сердца, сосудов, почек, мозга; во II и III триместре — приводит к гипотензии плода, гипоплазии костей черепа, почечной недостаточности, анурии и даже смерти плода, поэтому ингибиторы АПФ должны быть отменены сразу же после установления беременности.

Осторожность требуется при аутоиммунных заболеваниях, коллагенозах, особенно системной красной волчанке или склеродермии (увеличивается риск развития нейтропении или агранулоцитоза); депрессии костного мозга.

Принципы дозирования. Дозирование ингибиторов АПФ имеет свои особенности, связанные с риском выраженного гипотензивного эффекта (гипотонии «первой дозы») и предполагает применение метода титрования дозы — использование начальной низкой дозы препарата с последующим наращиванием дозы с интервалами 1–2 нед. до достижения средней терапевтической (целевой) дозы при хорошей переносимости (*табл. 14.20*). Важным считается достижение целевой дозы как для лечения АГ, ХСН, так и нефропатий, т.к. именно в этих дозах наблюдается максимальный органопротективный эффект ингибиторов АПФ.

Побочные эффекты ингибиторов АПФ и контроль безопасности. Ингибиторы АПФ ввиду общего механизма действия, связанного с неселективным блокированием фермента АПФ, имеют одинаковые класс-специфические побочные эффекты. К класс-специфическим побочным эффектам ингибиторов АПФ относят следующие: 1) наиболее частые — гипотония, кашель, гиперкалиемия, сыпь; 2) менее частые — нарушение функции почек (в частности, у больных с билатеральным стенозом почечных артерий и с застойной сердечной недостаточностью, получающих диуретики), ангионевротический отек, расстройства кроветворения, вкуса.

Гипотония «первой дозы» и связанное с ней головокружение свойственны всем ингибиторам АПФ. Гипотония представляет собой проявление основного гемодинамического эффекта. Наибольшее количество случаев развития гипотонии после приема первой дозы препаратов наблюдают у пожилых людей, пациентов с высокой активностью ренина плазмы (например, у больных со стенозом почечных артерий), ХСН, при сочетанном приеме диуретиков и на фоне гипонатриемии. Частота гипотонии — до 2%, а у больных ХСН — до 10%.

Для уменьшения выраженности гипотонии «первой дозы» рекомендуют использование меньших начальных доз и медленное титрование доз препаратов (см. *табл. 14.20*).

Кашель — класс-специфичный побочный эффект ингибиторов АПФ. Частота его возникновения широко колеблется в пределах 5–20%, чаще не зависит от дозы препаратов, в основном встречается у женщин.

Механизм развития кашля связан с активацией кининовой системы вследствие блокирования АПФ. При этом локально в стенке бронхов накапливается брадики-

Таблица 14.20

Контроль безопасности ингибиторов АПФ

Заболевание, синдром, состояние	Прогнозируемое осложнение	Метод контроля
Неосложненная АГ и ХСН	Артериальная гипотония («первой дозы»), транзиторное повышение креатинина и калия в плазме крови	Контроль уровня АД, концентрации креатинина и ионов калия в плазме крови
Почечная недостаточность	Развитие резкой гипотензии, гиперкалиемии, повышение креатинина	Определение в крови концентрации креатинина и ионов калия, в почках — скорости клубочковой фильтрации
Стеноз почечных артерий	Развитие резкой гипотензии (синдром «первой дозы»)	Низкие дозы препарата, контроль АД в вертикальном и горизонтальном положении
Сахарный диабет	Возможность гипогликемии	Контроль концентрации глюкозы в крови
Аутоиммунные заболевания	Возможность цитопении	Определение в крови эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула

нин и активирует другие провоспалительные пептиды (например, субстанция Р, нейропептид Y), а также гистамин, влияющие на бронхомоторику и провоцирующие кашель. Отмена ингибиторов АПФ полностью прекращает кашель. Поскольку механизм развития кашля связан с основным механизмом действия всех ингибиторов АПФ, то замена одного препарата другим не приводит к устранению кашля.

Гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л) — еще один класс-специфический эффект ингибиторов АПФ, связанный с основным механизмом их действия (уменьшением секреции альдостерона вследствие блокирования образования АТ II). Наиболее высокий риск развития гиперкалиемии может наблюдаться у пациентов с ХПН (при скрытой ХПН) и другими заболеваниями почек (диабетическая нефропатия) на фоне совместного приема калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, НПВП.

Кожная сыпь и ангионевротический отек (отек Квинке) обусловлены тем, что уровень брадикинина увеличивается.

Нарушение функции почек проявляется в виде развития азотемии (уровень креатинина повышается в крови на 10–20% от исходного), протеинурии и даже острой почечной недостаточности. Наблюдаются чаще у больных с двусторонним стенозом почечных артерий, стенозом почечной артерии единственной почки, в т.ч. при скрытой патологии почечных сосудов, а также у больных, получающих диуретики и НПВП вследствие ухудшения клубочковой фильтрации.

Как известно, уровень креатинина повышается в плазме крови в начале лечения ингибиторами АПФ (в первые 2–3 мес.) и носит транзиторный характер с последующей нормализацией креатинина без необходимости снижения доз или отмены препарата. Значительный подъем уровня креатинина в плазме крови (более 50% от исходного или более 265 мкмоль/л) наблюдается у пациентов с тяжелой ХСН и скрытым двусторонним стенозом почечных артерий; в этих случаях необходима отмена препаратов.

Нейтропения, тромбоцитопения и агранулоцитоз возникают крайне редко (менее 0,5%).

Лекарственные взаимодействия. Основные лекарственные взаимодействия с ингибиторами АПФ относятся к фармакодинамическим взаимодействиям.

Клинически значимыми взаимодействиями считаются следующие: с антигипертензивными препаратами, диуретиками, НПВП с препаратами калия (*табл. 14.21*).

Таблица 14.21

Лекарственные взаимодействия ингибиторов АПФ

Взаимодействующий препарат	Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия
Диуретики: ◆ тиазидные, петлевые ◆ калийсберегающие	Дефицит натрия и жидкости Снижение образования альдостерона	Резкая гипотония, риск почечной недостаточности Гиперкалиемия
Антигипертензивные средства	Повышение активности ренина или симпатической активности	Усиление гипотензивного действия
Симпатомиметики	Вазоконстрикция	Снижение гипотензивного действия
НПВП (особенно индометацин)	Подавление синтеза простагландина в почках и задержка жидкости	Снижение гипотензивного действия
Препараты калия, пищевые добавки, содержащие калий	Фармакодинамическое	Гиперкалиемия
Средства, угнетающие кроветворение	Фармакодинамическое	Риск нейтропении и агранулоцитоза
Эстрогены	Задержка жидкости	Снижение гипотензивного действия

Комбинация ингибиторов АПФ с другими антигипертензивными препаратами может приводить к усилению гипотензивного эффекта, что используется при комбинированной антигипертензивной терапии.

Большое значение имеет взаимодействие между ингибиторами АПФ и тиазидными диуретиками, которые значимо потенцируют гипотензивное действие ингибиторов АПФ, но повышают риск развития гипотонии «первой дозы» и острой почечной недостаточности. Вместе с тем комбинация ингибиторов АПФ с антагонистами альдостерона может приводить к однонаправленному повышению уровня калия в плазме крови, что требует контроля. Аналогичная ситуация наблюдается при сочетании ингибиторов АПФ с препаратами калия (например, KCl, пищевые добавки с калием).

Совместное применение ингибиторов АПФ с НПВП (кроме аспирина в антиагрегантных дозах менее 150 мг/сут) приводит к ослаблению гипотензивного действия ингибиторов АПФ. Результат взаимодействия достигается блокированием синтеза простагландина в почках, снижением клубочковой фильтрации и задержкой жидкости, а также за счет вазоконстрикции афферентных почечных артерий.

Наиболее опасна тройная комбинация ингибитор АПФ плюс диуретик плюс НПВП из-за развития в 50% случаев ятрогенной острой почечной недостаточности,

которая в 10% — фатальна. Данная комбинация получила название «опасное ТРИО» (*triple whammy*) (ВОЗ, 2003). При тройной комбинации уже превалирует вазоконстрикция почечных артерий под действием НПВП и гиповолемии. Риск острой почечной недостаточности существенно возрастает у пациентов с нарушенной функцией почек. Относительный риск развития острой почечной недостаточности для тройной комбинации в сравнении с комбинацией ингибиторы АПФ плюс диуретик составляет 1,34, особенно в первые 30 дней применения НПВП (*OP* = 1,82) (Lapi F. et al., 2013). По рекомендации ВОЗ, необходимо избегать подобной комбинации, тщательно мониторировать сывороточный креатинин.

Эстрогенсодержащие препараты уменьшают гипотензивное действие ингибиторов АПФ. Сочетание ингибиторов АПФ и сахароснижающих препаратов приводит к усилению гипогликемии. Также осторожно назначают совместное применение препаратов, обладающих миелодепрессивным действием.

Лекция 15

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

(*М.В. Леонова*)

Антагонисты рецепторов АТ II, или сартаны, представляют класс препаратов, воздействующих на активность РААС. Они позволяют более полно блокировать эффекты АТ II в отличие от ингибиторов АПФ и характеризуются лучшей переносимостью.

За последние годы завершились крупные сравнительные исследования с АРА II, в т.ч. исследования по изучению отдаленной эффективности и влияния на прогноз. Полученная доказательная база способствовала расширению показаний к клиническому применению сартанов в терапии АГ и коморбидных состояний. АРА II действуют вне зависимости от возраста, для них нехарактерен эффект ускользания при длительном применении, обладают выраженными органопротективными и плейотропными свойствами, метаболически нейтральны среди антигипертензивных препаратов.

Имеющиеся препараты класса АРА II значительно отличаются по фармакологическим и фармакокинетическим характеристикам, что лежит в основе некоторых особенностей клинических эффектов.

Механизм действия и фармакодинамика. В настоящее время хорошо изучены два типа рецепторов к АТ II, выполняющих разные функции: AT_1- и AT_2-рецепторы.

AT_1-рецепторы локализованы в сосудистой стенке, надпочечниках, печени. Через AT_1-рецепторы реализуются неблагоприятные («вредные») эффекты АТ II: вазоконстрикция, секреция альдостерона, вазопрессина, норадреналина, активация симпатоадреналовой системы, задержка жидкости, пролиферация гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, а также механизм отрицательной «обратной связи» — образование ренина.

AT_2-рецепторы также широко представлены в организме: в ЦНС, эндотелии сосудов, надпочечниках, органах репродукции (яичники, матка). В тканях плода их

содержится больше, чем в организме взрослого. Функции AT_2-рецепторов противоположны действиям AT_1-рецепторам, т.к. они выполняют «полезные» эффекты, такие как вазодилатация, процессы заживления, репарации и регенерации, антипролиферативное действие, дифференцировка и развитие эмбриональных тканей (*табл. 15.1*). Количество AT_2-рецепторов в тканях непостоянно: их число резко увеличивается при повреждении тканей и необходимости репаративных процессов.

Таблица 15.1

Функции рецепторов к АТ II

Тип рецепторов	Функция
АТ1-рецепторы	Вазоконстрикция Стимуляция синтеза и секреции альдостерона Канальцевая реабсорбция Na^+ Снижение почечного кровотока Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов Гипертрофия сердечной мышцы Усиление высвобождения норадренолина Стимуляция высвобождения вазопрессина, эндотелина 1 Торможение образования ренина
АТ2-рецепторы	Вазодилатация Натрийуретическое действие Высвобождение NO и простациклина Антипролиферативное действие Стимуляция апоптоза Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II обладают высокой селективностью действия только по отношению к AT_1-типу рецепторов, тем самым блокируют «вредные» эффекты АТ II и благодаря увеличению уровня АТ II и других продуктов деградации АТ (АТ III, АТ IV, АТ 1-7) вследствие блокирования механизма отрицательной «обратной» связи приводят к стимуляции AT_2-рецепторов. Сравнение гуморальных эффектов ингибиторов АПФ и АРА II представлено в *табл. 15.2*.

Таблица 15.2

Сравнение эффектов влияния на разные компоненты РААС

Компоненты РААС	АРА II	Ингибиторы АПФ
Ренин	↑	↑
Ангиотензиноген	↑	↓
АПФ (кининаза)	↔	↓
Химазы	↓	↔
Ангиотезин I, 1–7	↑	↑
Ангиотезин II	↑	↓
Ангиотезин III, IV	↑	↓
Альдостерон	↓	↓
Брадикинин	↔	↑

Прямой механизм действия АРА II связан с блокированием эффектов АТ II, опосредуемых через AT_1-рецепторы, такие как артериальная вазоконстрикция, задержка натрия и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда. Кроме того, препараты обладают центральным (активация высвобождения норадреналина в ЦНС) и периферическим (уменьшение высвобождения норадреналина в синаптическую щель) симпатолитическим действием, что предотвращает симпатическую вазоконстрикцию. В результате АРА II приводят к системной вазодилатации и снижению ОПСС без увеличения ЧСС, натрийуретическому эффекту и выраженным антипролиферативным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы. Непрямой механизм действия АРА II обусловлен дополнительной вазодилатацией и антипролиферативными эффектами, опосредованными непрямой активацией AT_2-рецепторов под действием АТ II, концентрация которого остается высокой.

Таким образом, АРА II в отличие от ингибиторов АПФ могут полностью устранить эффекты АТ II, опосредованные через AT_1-рецепторы. Блокирование РААС ингибиторами АПФ может быть недостаточным, что связано с активацией альтернативных путей образования АТ II, не связанных с АПФ (через химазы, эндотелиальные и почечные пептидазы, тканевой активатор плазминогена и др.). Кроме того, АРА II обладают более специфичным действием и блокируют только биологические эффекты АТ II на уровне AT_1-рецепторов, не вмешиваясь в кининовую систему. Действие ингибиторов АПФ неспецифично для РААС и включает активацию кининовой системы, участвующей в вазодилатации. С этим механизмом действия ингибиторов АПФ связано и развитие наиболее значимых побочных эффектов (кашля, сыпи, ангионевротического отека, резкого снижения АД).

Еще одним важным отличием между АРА II и ингибиторами АПФ считается разнонаправленное влияние на уровень АТ IV: с увеличением образования этого продукта деградации АТ II (отвечающий за высвобождение главного ингибитора фибринолиза: ингибитора — активатора плазминогена (PAI-1) — предиктора смерти от инфаркта миокарда) связывают риск или недостаточную защиту от развития инфаркта миокарда при использовании АРА II.

Фармакологические характеристики сартанов по аффинности, силе связывания и характере взаимодействия с AT_1-рецепторами имеют тесную связь с эффективностью. Современные исследования молекулярных механизмов действия препаратов способствовали пониманию и объяснению достижения различных плейотропных эффектов сартанов, а также дифференцировать различия между разными препаратами.

Сартаны обладают высокой аффинностью к AT_1-рецепторам, и большинство из них (валсартан, ирбесартан, телмисартан, кандесартан, олмесартан) относятся к неконкурентным антагонистам AT_1-рецепторов в отличие от лосартана и эпросартана (*табл. 15.3*). Тем самым они устраняют стимулирующее действие АТ II на рецепторы вне зависимости от концентрации агониста, а также характеризуются более медленной скоростью диссоциации из связи с рецепторами в отличие от препаратов с конкурентным действием.

Сила связывания (аффинность) с AT_1-рецепторами — важная характеристика сартанов как препаратов рецепторного действия. Сила связывания обеспечивает прочность взаимодействия с рецепторами и скорость диссоциации этого комплекса, что коррелирует с длительностью действия препарата.

Таблица 15.3

Сравнение фармакологических характеристик сартанов

Препарат	Связь с рецепторами	Селективность к AT_1-рецепторам против AT_2-рецепторов	Степень ингибирования прессорного эффекта AT II, %
Лосартан	Конкурентная	1000	25–40
Валсартан	Неконкурентная	20 000	30
Ирбесартан	Неконкурентная	8500	40
Кандесартан	Неконкурентная	10 000	65
Телмисартан	Неконкурентная	3000	40
Эпросартан	Конкурентная	1000	30
Олмесартан	Неконкурентная	12 500	61
Азилсартан	Неконкурентная	10 000	100

По степени аффинности к рецепторам сартаны располагаются в следующем ряду: кандесартан > олмесартан > телмисартан = EXP3174 > валсартан > ирбесартан > > лосартан (*рис. 15.1*).

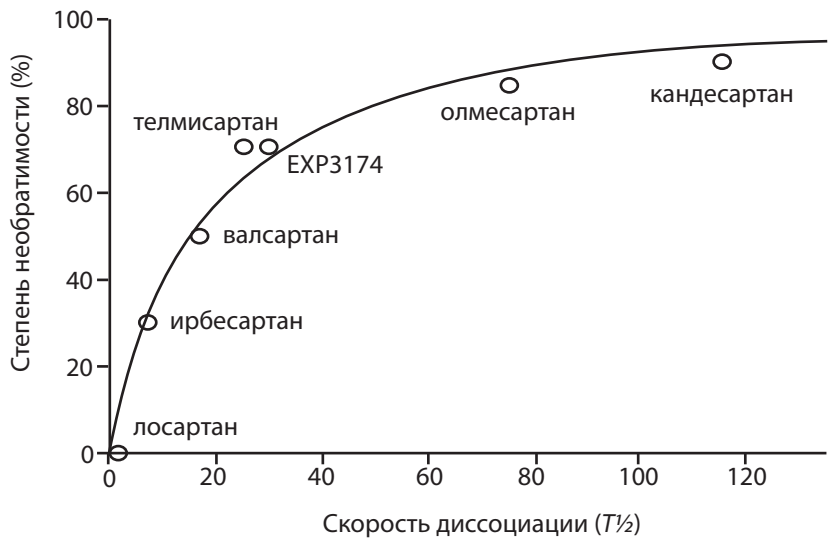


Рис. 15.1. Сравнение степени связывания сартанов с AT_1-рецепторами

Азилсартан превосходит по аффинности к AT_1-рецепторам олмесартан и телмисартан.

В исследованиях последних лет было показано, что взаимодействие некоторых сартанов с AT_1-рецепторами не ограничивается только антагонизмом; некоторым препаратам свойствен обратный агонизм к AT_1-рецепторам. Обратный агонизм обеспечивает иное влияние на состояние рецепторов, заключающееся в инактивации рецепторов и подавлении их способности активироваться. Важность такого свойства у препаратов обусловлена возможностью альтернативной актива-

ции AT_1-рецепторов, не связанной с воздействием АТ II; при этом чистое свойство антагонизма может устранить только АТ II-индуцированную активацию рецепторов. Вместе с тем известно, что сартаны проявляют эффекты вне связи со степенью ингибирования эффектов АТ II, которые называют плейотропными. Клинически это проявляется способностью сартанов предотвращать развитие кардиоваскулярных заболеваний (например, ремоделирование сердца при сердечной недостаточности), что может объясняться свойством обратного агонизма к AT_1-рецепторам. В исследованиях *in vitro* было установлено, что наибольшим свойством обратного агонизма к AT_1-рецепторам обладают валсартан, олмесартан и азилсартан, что связано со сходством их химического строения.

Таким образом, общие фармакологические свойства сартанов, такие как антагонизм к AT_1-рецепторам, могут обусловливать развитие класс-эффектов, тогда как другие молекулярные механизмы воздействия на рецепторы (например, обратный агонизм) объясняют различия между препаратами.

Фармакокинетика и метаболизм. Различия в фармакокинетике сартанов связаны с активностью вещества: два препарата (лосартан и кандесартан) относятся к пролекарствам, активность которых обеспечивается активными метаболитами (*табл. 15.4*).

Таблица 15.4

Сравнительная фармакокинетика сартанов

Препарат	Биодоступность, %	*T½*, ч	Метаболизм (ферменты)	Степень метаболизма, %	Экскреция, %	
					печеночная	почечная
Лосартан (EXP3174)	30–40	1–3 (5–10)	CYP2C9, CYP3A4	14	65	35
Валсартан	10–35	6–7	CYP2C9,CYP2C8 не цитохром P_{450}	20	80	20
Ирбесартан	60–80	11–18	CYP2C9, глюкуронизация	9	80	20
Кандесартан	15	5–13	CYP2C9, глюкуронизация	Минимально	67	33
Телмисартан	30–60	21–38	Глюкуронизация	15	98	2
Эпросартан	13	5–9	—	Минимально	90	10
Олмесартан	25	12–18	—	Минимально	60	40
Азилсартан	60	11	CYP2C9	50	55	42

Первый АРА II лосартан характеризуется низкой и вариабельной биодоступностью; новые препараты имеют улучшенную стабильную биодоступность. После приема внутрь максимальная плазменная концентрация достигается через 1–2 ч; при длительном регулярном применении стационарная концентрация (*Csteady state*) устанавливается через 5–7 дней. АРА II характеризуются высокой степенью связывания с белками плазмы (более 90%), преимущественно с альбуминами, частично

с α_1-кислым гликопротеином, γ-глобулином и липопротеинами. Однако высокая связь с белком не ограничивает плазменный клиренс и объем распределения препаратов, в связи с чем потенциальный риск взаимодействия на уровне связи с белком низкий.

Объем распределения (*Vd*) АРА II различается в соответствии с их липофильностью: самый большой объем распределения имеет телмисартан, что характеризует быструю мембранную проницаемость и высокое тканевое распределение (*табл. 15.5*).

Таблица 15.5

Сравнение липофильности АРА II

Препарат	Коэффициент липофильности (октанол/вода)
Лосартан (E3174)	–2,45*
Валсартан	–0,95*
Кандесартан (CV11974)	–0,96*
Эпросартан	0,047
Ирбесартан	1,48
Телмисартан	3,20

* Отрицательные значения указывают на гидрофильность.

Все АРА II характеризуются большим *T½* — от 9 до 24 ч. Наиболее короткий период полувыведения имеет лосартан, хотя его активный метаболит циркулирует более длительно, но его количество напрямую зависит от степени печеночного метаболизма. Вместе с тем *T½* АРА II лишь приблизительно отражает продолжительность действия: их фармакодинамический *T½* превышает фармакокинетический *T½*. Также на продолжительность действия влияют характер и сила взаимодействия с рецепторами. Благодаря этим особенностям кратность назначения АРА II составляет 1 р./сут.

Большое практическое значение среди параметров фармакокинетики сартанов имеют выраженность метаболизма в печени и путь элиминации. Метаболизм препаратов и печеночная элиминация зависят от состояния и заболеваний печени у пациентов, а также оказывают влияние на лекарственные взаимодействия. Сартанам характерен метаболизм в печени (в разной степени выраженности) и печеночный (билиарный) путь элиминации. Преимущественная печеночная элиминация позволяет применять препараты при нарушении функции почек, что особенно важно для пациентов с АГ, у которых почки являются органом-мишенью.

Метаболизм сартанов осуществляется микросомальной системой печени (цитохромом P_{450}). Так, цитохром P_{450} участвует в метаболизме лосартана, ирбесартана и кандесартана, что является причиной лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Наибольшую аффинность к CYP2C9 среди сартанов имеет лосартан, в меньшей степени — ирбесартан, кандесартан. При этом CYP2C9 подвержен индукции или ингибированию другими лекарственными препаратами и имеет многообразный генетический полиморфизм, изменяющий активность фермента. Роль генетического полиморфизма CYP2C9 изучалась для лосартана; у носителей «медленного» аллеля (CYP2C9*3) выявлены значимые изменения фармакокинетики лосартана — замедление скорости образования и концентрации активного метаболита EXP3174, увеличение *T½* лосартана и EXP3174. Валсартан оказался более чувстви-

телен к полиморфизму CYP2C8; присутствие атипичных аллелей (CYP2C8'2) приводит к существенному замедлению метаболизма препарата и увеличению концентрации и *AUC*.

У больных с тяжелой печеночной недостаточностью могут наблюдаться увеличение биодоступности, *Cmax* и *AUC* лосартана, валсартана и телмисартана, а также снижение клиренса препаратов. Поэтому они противопоказаны у пациентов с билиарной обструкцией или тяжелой печеночной недостаточностью, но могут с осторожностью применяться у пациентов с легкой или среднетяжелой печеночной недостаточностью. У пациентов с легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью коррекция режима дозирования АРА II не требуется. Однако при тяжелой ХПН может наблюдаться увеличение *Cmax* и *AUC*, что требует осторожности при использовании.

У пожилых больных могут наблюдаться увеличение биодоступности, приводящее к удвоению максимальной плазменной концентрации, и замедление скорости всасывания, способствующее увеличению *Tmax* и *T½*. Вместе с тем учитывая большую широту терапевтического индекса препарата, нет необходимости в снижении доз у пожилых лиц.

Клинические и органопротективные эффекты. Гемодинамические и нейрогуморальные фармакодинамические эффекты АРА II обусловливают их применение при АГ и сердечной недостаточности.

Гипотензивная эффективность. Механизм гипотензивного действия АРА II складывается из устранения вазоконстрикции, вызванной АТ II через AT_1-рецепторы, и дополнительной вазодилатации, снижения тонуса симпатоадреналовой системы, натрийуретического действия.

Сартаны характеризуются дозозависимым гипотензивным действием в широком диапазоне доз, что позволяет титровать дозу до желаемого эффекта (*рис. 15.2*).

Гипотензивная эффективность разных препаратов в средних терапевтических дозах была изучена в крупном метаанализе 51 РКИ (n = 12 000) (*табл. 15.6*) (Conlin P.R., 2000). Наиболее выраженные гипотензивные эффекты показаны для кандесартана, ирбесартана.

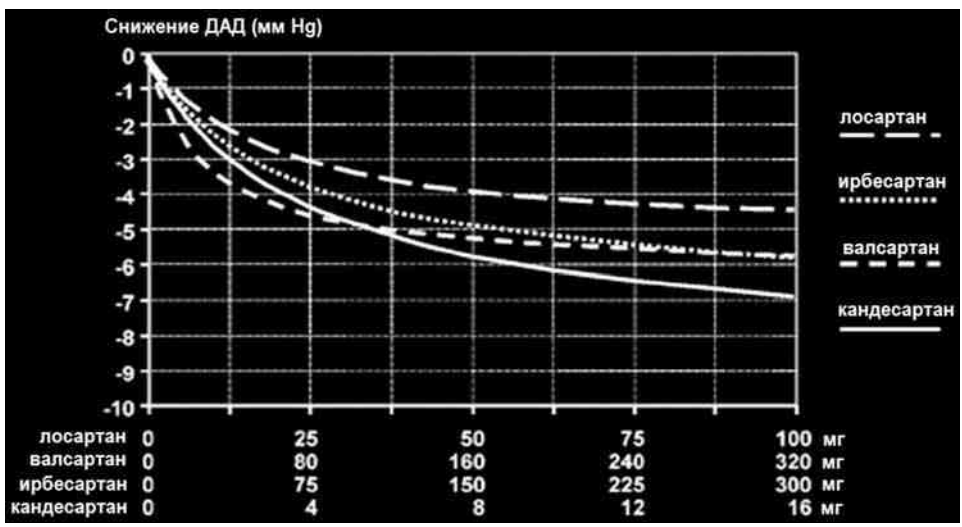


Рис. 15.2. Дозозависимое гипотензивное действие сартанов

Таблица 15.6

Сравнение гипотензивного эффекта сартанов в средних терапевтических дозах

Препарат	Доза, мг/сут	ΔСАД/ΔДАД
Лосартан	50–100	–8,0/–5,5
Валсартан	80–160	–7,5/–4,0
Ирбесартан	150–300	–10,0/–6,5
Кандесартан	8–32	–10,0/–6,0
Телмисартан	20–80	–9,5/–6,0
Эпросартан	400–1200	–7,5/–4,5

Примечание: САД, ДАД — систолическое, диастолическое давление соответственно.

Кардиопротективные эффекты. Сартаны стали первыми из всех классов антигипертензивных препаратов, которые были рекомендованы для терапии пациентов с АГ и сопутствующей ГЛЖ (рекомендации Европейского общества по артериальной гипертонии–Европейского общества кардиологов (ЕОАГ–ЕОК, 2007), Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ)–ВНОК (2004).

Этому способствовали результаты крупного метаанализа по сравнению эффективности основных классов антигипертензивных средств по влиянию на регресс ГЛЖ в 80 РКИ с включением 4116 пациентов из 146 групп лечения, стандартизованных по длительности лечения и величине диастолического АД (Klingbeil A.U., 2003). Результаты показали, что класс АРА II обеспечивает наибольшее уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка (ΔИММЛЖ –13%), превосходя все другие классы препаратов. Более поздний метаанализ 75 РКИ также подтвердил выраженный эффект сартанов по регрессу ГЛЖ (*табл. 15.7*) (Fagart R.H., 2009).

Механизм действия сартанов на регресс ГЛЖ связан с их гемодинамическим, антипролиферативным и антифибротическим эффектами, уменьшающими ремоделирование сердца.

Кардиопротективный эффект АРА II доказан у больных ХСН для лосартана, валсартана и кандесартана (исследование CHARM, 2006).

Проявление кардиопротективного эффекта при ХСН заключается в предупреждении или регрессе ремоделирования миокарда, улучшении систолической и диастолической функции, в т.ч. после острого инфаркта миокарда.

Таблица 15.7

Метаанализы исследований по влиянию на регресс ГЛЖ у пациентов с АГ и ГЛЖ

Класс гипотензивных препаратов	ΔИММЛЖ, %	
	80 КИ (*n* = 4116)	75 КИ (*n* = 6001)
Антагонисты рецепторов АТ II	13*	12,6*
Антагонисты кальция	11	12,8
Ингибиторы АПФ	10	11,4
β-блокаторы	6*	8,8*
Диуретики	8	7,6

* Наличие статистической значимости различий.

Другое проявление кардиопротективного действия сартанов состоит в их эффекте предупреждения фибрилляции предсердий у пациентов с АГ и ХСН, которая неблагоприятно влияет на прогноз и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульты и другие тромбоэмболии, и риск смерти в 2–5 раз. В основе данного эффекта лежит блокада РААС, позволяющая предотвращать ремоделирование сердца, улучшать диастолическую функцию миокарда, уменьшать ГЛЖ и выраженность фиброза миокарда. Причем эффект сартанов по профилактике фибрилляции предсердий связан не только с их гипотензивным действием, а является результатом непосредственного воздействия на структуру и электрическую стабильность миокарда как через подавление AT_1-рецепторов (прямой антиаритмический эффект), так и модификацию гуморальных, механических и других патологических стимулов.

В исследовании LIFE (2005) впервые было отмечено снижение относительного риска развития фибрилляции предсердий на фоне лечения больных АГ лозартаном на 67% в сравнении с атенололом ($p < 0{,}001$). В настоящее время этот эффект подтвержден в ряде КИ и для других сартанов (кандесартана, валсартана, ирбесартана). В метаанализе J.S. Healey и соавт. (2005), в который было включено 4 крупных РКИ с применением сартанов, относительный риск развития фибрилляции предсердий снижался на 29% ($p = 0{,}0002$) (*табл. 15.8*).

Таблица 15.8

Исследования сартанов по влиянию на фибрилляцию предсердий (ФП) у пациентов с АГ и ХСН

КИ, автор	Препарат	Число и характеристика больных	Длительность КИ, мес.	Частота ФП, %
LIFE (Watchtell et al., 2005)	Лосартан Атенолол	8851 АГ, ГЛЖ	56	3,48 5,83
VALUE (Schmieder et al., 2006)	Валсартан Амлодипин	14849 АГ, высокий риск	50	3,67 4,34
CHARM (Ducharme et al., 2006)	Кандесартан Плацебо	6446 ХСН	38	5,55 6,74
Val-HeFT (Maggioni et al., 2005)	Валсартан Плацебо	4395 ХСН	23	6,53 7,95

Несколько лет назад были впервые опубликованы данные о риске развития острого инфаркта миокарда на фоне лечения сартанами. В последующем были проведены несколько крупных метаанализов по оценке риска развития острого инфаркта миокарда в сравнении с другими классами препаратов (Verdecchia P., 2005; Volpe M., 2009). Результаты показали отсутствие этого риска, но в то же время и не было выявлено преимуществ снижения риска острого инфаркта миокарда на фоне сартанов в сравнении с ингибиторами АПФ (*табл. 15.9*).

Данное отличие между АРА II и ингибиторами АПФ по влиянию на риск острого инфаркта миокарда обусловлено различиями в биологических эффектах на РААС и кининовую систему: АРА II блокируют исключительно AT_1-рецепторы, но по механизму обратной связи повышают уровень АТ II и его продуктов деградации (АТ IV),

Таблица 15.9

Влияние АРА II на риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) (метаанализы)

Группа сравнения	Относительный риск развития ОИМ	
	11 РКИ (*n* = 64 381)	**20 РКИ (*n* = 108 909)**
АРА II против всех ЛС	1,02 (н.д.)	1,008 (н.д.)
АРА II против плацебо	0,96 (н.д.)	0,94 (н.д.)
АРА II против ингибиторов АПФ	0,99 (н.д.)	1,008 (н.д.)
АРА II против не ингибиторов АПФ: ◆ против Д и ББ ◆ против антагонистов кальция	1,16 (p = 0,06)	 0,97 (н.д.) 1,11 (н.д.)

Н.д. — нет данных (статистически недостоверно).

обладающих протромботическим действием. Кроме того, непрямая активация AT_2-рецепторов стимулирует апоптоз, тормозит ангиогенез и образование фибротической ткани, что может подавлять образование коллатералей в условиях ишемии за счет уменьшения образования коллагена и приводить к истончению поверхности атеромы, делая ее уязвимой к разрыву. Также у АРА II отсутствуют брадикининовые эффекты на эндотелиальную функцию, ишемическое прекондиционирование и фибринолиз.

Почечные эффекты и нефропротекция. Почечные эффекты АРА II в основном схожи с эффектами препаратов из группы ингибиторов АПФ, однако имеют некоторые важные отличия (*табл. 15.10*).

Таблица 15.10

Почечные эффекты ингибиторов АПФ и АРА II

Параметр	АРА II	Ингибиторы АПФ
Тонус приносящих артериол	↓ Минимально	↓ Минимально
Тонус выносящих артериол	↓	↓↓
Скорость клубочковой фильтрации	↓	↓
Фильтрационная фракция	↓	↓↓
Уровень калия	↑	↑↑

Наиболее важным отмечается отсутствие влияния АРА II на уровень брадикинина, который служит мощным фактором, влияющим на почечную микроциркуляцию. В исследованиях было показано, что накопление брадикинина в результате действия ингибиторов АПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артериол. Это может быть причиной резкого снижения интрагломерулярного давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации при лечении больных ингибиторами АПФ, что нежелательно. В отличие от ингибиторов АПФ АРА II имеют менее выраженное влияние на тонус выносящих артериол, они увеличивают эффективный почечный кровоток и существенно не изменяют скорость клубочковой фильтрации. В результате уменьшаются интрагломерулярное давление и фильтрационная фракция и тем самым достигается нефропротективный эффект. У больных АГ и ХПН сартаны поддерживают эффективный почечный кровоток и существенно не изменяют сниженную скорость клубочковой фильтрации.

Почечные эффекты АРА II наблюдаются в меньших дозах, чем гипотензивный эффект. Это может иметь дополнительное клиническое значение у больных с тяжелой ХПН или сердечной недостаточностью, тогда как ингибиторы АПФ даже в сниженных дозах приводят к усилению азотемии и резкой гипотонии.

Нефропротективное действие АРА II проявляется за счет того, что уменьшается микроальбуминурия у больных АГ и диабетической нефропатией.

В метаанализе R. Kunz и соавт. (2007) убедительно показали достоверный антипротеинурический эффект АРА II у пациентов с АГ и сахарным диабетом в сравнении с плацебо (*OP* = 0,57) и в сравнении с антагонистами кальция (*OP* = 0,69) в исследованиях продолжительностью менее 4 мес. и такой же эффект в исследованиях продолжительностью до 1 года (*OP* = 0,66 и *OP* = 0,62, соответственно) (*табл. 15.11*).

Таблица 15.11

Метаанализ по влиянию АРА II на регресс протеинурии у больных с АГ и сахарным диабетом (метаанализ 49 РКИ, *n* = 6181)
(*по R. Kunz, 2007*)

Группа сравнения	Относительный риск развития протеинурии	
	короткие КИ (< 4 мес.)	длительные КИ (5–12 мес.)
АРА II против плацебо	0,57	0,66
АРА II против антагонистов кальция	0,69	0,62
АРА II против ингибиторов АПФ	0,99	1,08
АРА II + ингибиторы АПФ против АРА	0,76	0,75
АРА II + ингибиторы АПФ против ингибиторов АПФ	0,78	0,82

В другом метаанализе D. Geng и соавт. (2013), объединившем нормотензивных пациентов с диабетической и недиабетической протеинурией, был подтвержден антипротеинурический эффект АРА II (*OP* = 0,53), причем он проявлялся вне зависимости от причины нефропатии, степени выраженности протеинурии (*табл. 15.12*).

Таблица 15.12

Изучение нефропротективных эффектов АРА II у больных диабетической и недиабетической нефропатией (метаанализ 8 РКИ, *n* = 866)
(*по D. Geng и соавт., 2013*)

Группа больных	Относительный риск
Все больные	0,53*
Больные диабетической нефропатией	0,57*
Больные недиабетической нефропатией	0,46*
Больные микроальбуминурией	0,57*
Больные протеинурией	0,46*
Больные, принимавшие АРА II в течение 1–3 мес.	0,62*
Больные, принимавшие АРА II в течение 3–12 мес.	0,49*

* Статистическая значимость.

Влияние препаратов АРА II на отдаленные почечные исходы при диабетической нефропатии было показано в метаанализе P.A. Sarafidis и соавт. (24 РКИ, 2008): отмечалось достоверное снижение риска наступления терминальной ХПН (*OP* = 0,78) и удвоения креатинина (*OP* = 0,79). Расчет показателя — больных, нуждающихся в лечении/*number-needed-to-treat* (NNT), — показал, что для предотвращения 1 случая наступления терминальной ХПН необходимо пролечить в течение 3 лет 21 пациента с диабетической нефропатией. Это очень значимый результат, подтверждающий выраженный нефропротективный эффект сартанов.

Вместе с тем в Кокрейновском метаанализе (Lv J., 2012), объединившем 5 РКИ у больных АГ и сахарным диабетом без нарушения функции почек, не было получено достоверного снижения риска развития новых случаев микро- и макропротеинурии (*OP* = 0,90) и влияния на риск удвоения креатинина (*OP* = 1,36).

Нефропротективные свойства АРА II относятся к класс-специфичным и проявляются в результате их вазопротективного действия, снижения резистивности почечных артерий, антипролиферативного действия на почечный фильтр и уменьшения его проницаемости для белков.

Нейропротекция. К настоящему времени получены убедительные доказательства способности АРА II предотвращать развитие инсульта.

Так, F. Turnbull в метаанализе (2003), объединившем результаты 4 РКИ с применением АРА, показал, что АРА II снижают риск развития инсульта на 21% по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Также G. Reboldi в метаанализе (2008) по результатам 6 РКИ выявил достоверное снижение риска развития инсультов на фоне применения АРА на 8% против препаратов других классов. Более того, в более позднем метаанализе (2009) G.-C. Lu подтвердил преимущества сартанов по снижению риска инсультов, в частности перед ингибиторами АПФ (*табл. 15.13*).

Итоги этих работ свидетельствуют, что АРА II могут обеспечивать дополнительную цереброваскулярную защиту вне зависимости от снижения АД и церебропротективный эффект осуществляется в результате проявления плейотропного их действия.

В последние годы накоплено много данных экспериментальных и КИ, посвященных изучению механизмов церебропротективного эффекта АРА II. Механизм включает воздействие сартанов на локальную РААС мозга: влияние на мозговой

Таблица 15.13

Влияние АРА II на риск развития инсульта (метаанализ 20 РКИ, *n* = 108 286)
(*по G.-C. Lu, 2009*)

Группа сравнения	Относительный риск инсульта
АРА II *vs* плацебо	0,91*
АРА II *vs* ингибиторы АПФ	0,93 (н.д.**)
АРА II *vs* антагонисты кальция	1,16 (н.д.)

* $p < 0,05$.

** Нет данных (статистически недостоверно).

кровоток (ауторегуляцию, ремоделирование церебральных сосудов) и паренхиму мозга (нейроны, астроциты, нейроглия), опосредованное блокадой AT_1-рецепторов, а также протективную роль AT_2-рецепторов в улучшении коллатерального кровотока, уменьшении процессов воспаления сосудистой стенки и апоптоза нейронов в ишемизированной ткани мозга.

Сартаны показали эффективность в лечении нейродегенеративных заболеваний и посттравматических повреждений мозга. АРА II могут улучшать состояние тревоги и депрессии, которые также регулируются РААС мозга преимущественно через AT_2-рецепторы.

Плейотропный церебропротективный эффект АРА II был выявлен в крупном когортном исследовании по предупреждению деменции и болезни Альцгеймера. В нем в течение 4 лет наблюдения 819 491 больного АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями старше 65 лет сартаны показали наименьший риск развития случаев деменции и болезни Альцгеймера в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (*OP* = 0,76 и *OP* = 0,84 соответственно). Изучение возможных механизмов нейропротекции при деменции показало возможное влияние АРА II на β-амилоидный протеин, накопление которого в ткани мозга ассоциируется с развитием когнитивных нарушений.

Метаболические эффекты. Препараты класса АРА II обладают уникальными метаболическими эффектами по влиянию на углеводный и липидный обмен.

По данным двух крупных метаанализов H. Abuissa (2005) и M. Al-Mallah (2010), риск развития новых случаев сахарного диабета при применении сартанов у больных АГ достоверно меньший в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов (*OP* = 0,75 и *OP* = 0,80 соответственно) (*табл. 15.14*).

Таблица 15.14

Влияние АРА II на риск развития сахарного диабета у больных АГ (метаанализы)

Группа сравнения	Относительный риск развития новых случаев сахарного диабета	
	12 РКИ (*n* = 116 220)	18 РКИ (*n* = 100 848)
АРА II против других ГП	0,75*	0,80*
Ингибиторы АПФ против других ГП	0,73*	0,78*
АРА II и ингибиторов АПФ против других ГП	0,75*	0,80*

* Наличие статистической значимости.

Этот метаболический эффект АРА II связан с влиянием на функцию жировой ткани и гомеостаз глюкозы, в регуляции которых участвует РААС. АРА II повышают чувствительность тканей к инсулину как за счет гемодинамического эффекта, способствующего улучшению распределения инсулина и глюкозы в скелетной мускулатуре, так и негемодинамического эффекта, связанного с прямым воздействием на транспорт и захват глюкозы скелетной мускулатурой через транспортер 4 глюкозы/

glucose protein transporter (GLUT4). Кроме того, АРА II увеличивают секрецию инсулина за счет устранения гипокалиемии и предотвращение повреждения β-клеток.

Другой точкой приложения считается неогликогенез. Известно, что АТ II нарушает дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты и приводит к гипертрофии жировой ткани с появлением крупных инсулинорезистентных адипоцитов, что в результате приводит к накоплению жиров вместо их утилизации адипоцитами, активации неогликогенеза и инсулинорезистентности. Блокирование РААС способствует образованию адипоцитов и перераспределению жиров из периферических тканей, повышая чувствительность к инсулину. Так, АРА II потенцируют функции адипоцитов через AT_2-рецепторы и γ-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом/*peroxisome proliferator activated receptors γ* (γ-PPARs), в результате происходит усиление дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты, которые утилизируют и перераспределяют жирные кислоты, что приводит к уменьшению неогликогенеза. К наиболее активным агонистам γ-PPARs относят телмисартан, азилсартан и в меньшей степени — ирбесартан.

Большое значение среди метаболических эффектов антигипертензивных препаратов занимает обмен мочевой кислоты, т.к. гиперурикемия ассоциируется с АГ и выступает фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Так, повышение уровня мочевой кислоты в крови на 1 мг/дл сопоставимо по значимости с повышением АД на 10 мм рт. ст.

Известно, что лосартан обладает выраженным урикозурическим действием, тогда как кандесартан и телмисартан, наоборот, способны несколько повышать уровень мочевой кислоты в крови. Изучение эффектов валсартана на обмен мочевой кислоты показало отсутствие влияния на почечную экскрецию мочевой кислоты и уровень урикемии как у здоровых добровольцев, так и пациентов с АГ.

Новые данные по изучению механизмов влияния сартанов на обмен мочевой кислоты были получены в исследовании с ее транспортерами: валсартан и олмесартан показали способность ингибировать активность транспортера 3 органического аниона (OAT3), участвующего в канальцевой секреции мочевой кислоты, а лосартан, телмисартан и кандесартан — способность ингибировать захват мочевой кислоты через транспортный белок семейства *multidrug resistance protein 4* (MRP4), причем лосартан это делает в наименьших концентрациях. Эти механизмы могут объяснять разнонаправленное воздействие сартанов на обмен мочевой кислоты в организме. К тому же лосартан и телмисартан способны ингибировать активность еще одного анионного транспортера 1 мочевой кислоты (URAT1), который обеспечивает ее реабсорбцию в проксимальных канальцах почек, тогда как кандесартан, олмесартан и валсартан проявляют стимулирующее действие на URAT1. Отличия между сартанами по взаимодействию с транспортерами мочевой кислоты связывают с их различиями в химическом строении и требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, АРА II представляют клинически важный класс кардиоваскулярных препаратов. Изучение эффектов и плейотропных свойств обеспечивает определенные преимущества и расширяет спектр их показаний в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к назначению АРА II. Главное показание: АГ в качестве препаратов первого ряда (*уровень доказанности А*).

Препараты АРА II показаны в лечении ХСН вместо ингибиторов АПФ (*уровень доказанности А*) или вместе с ними (*уровень доказанности В*) (*табл. 15.15*).

Таблица 15.15

Показания к применению АРА II, рекомендованных для лечения ХСН

Препарат	Показания
Кандесартан	ХСН I–IV ф.к., диастолическая ХСН
Валсартан	ХСН II–IV ф.к., после острого инфаркта миокарда
Лосартан	Непереносимость ингибиторов АПФ, профилактика ХСН

Другие показания: диабетическая нефропатия (*уровень доказанности А*), острый инфаркт миокарда с дисфункцией левого желудочка — только валсартан (*уровень доказанности В*).

Переносимость и безопасность. АРА II относят к препаратам с самой высокой переносимостью. Они реже вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции, чем другие классы антигипертензивных препаратов. Гипотония «первой дозы» менее выражена у АРА II (частота менее 1%). Сартаны имеют более низкую частоту развития кашля по сравнению с ингибиторами АПФ (3,2 против 9,9% соответственно). Возможны гиперкалиемия и повышение уровня креатинина. Синдром отмены не отмечен для АРА II.

В последнее время, после проведения метаанализа I. Sipahi и соавт. (2010), активно обсуждается вопрос о повышенном риске возникновения онкологических заболеваний, ассоциируемых с применением АРА II. В своем метаанализе авторы выявили, что при применении АРА II отмечается «умеренное повышение» на 1,2% частоты новых случаев развития злокачественных новообразований (особенно рака легкого) по сравнению с пациентами, не получавшими АРА II (7,2% против 6,0%; $p < 0{,}016$).

Однако последующие исследования показали противоречивые результаты. В публикации результатов метаанализа C. Coleman и соавт. (2008) было продемонстрировано отсутствие существенной разницы в отношении канцерогенеза при применении современных гипотензивных препаратов. H. Chin и соавт. (2011) в исследовании PREMIER с участием 3288 пациентов показали, что терапия с использованием ингибиторов АПФ или АРА II на протяжении 5 лет не вносила существенной разницы в заболеваемость раком. В дополнение к этому было продемонстрировано дополнительное снижение смертности от рака на фоне использования АРА. FDA (2010) проведено всестороннее изучение полученных данных и данных имеющихся РКИ на предмет онкологической безопасности использования АРА II при сердечно-сосудистых заболеваниях. В итоге было отмечено, что АРА II не увеличивают риск развития злокачественных новообразований (*табл. 15.16*).

Таблица 15.16

АРА II и риск онкологических заболеваний (метаанализы)

Исход	Sipahi I. (2010) 9 РКИ	FDA (2010) 31 РКИ
Все случаи рака	1,08 ($p = 0{,}016$)	0,99
Рак легких	1,25 ($p = 0{,}01$)	
Рак простаты	1,15 ($p = 0{,}076$)	1,05

Лекарственные взаимодействия. АРА II могут иметь фармакодинамические взаимодействия с изменением выраженности гипотензивного эффекта, с усилением гиперкалиемии при сочетании с калийсберегающими диуретиками и K^+-содержащими препаратами.

Фармакокинетические взаимодействия наблюдаются с варфарином, дигоксином (*табл. 15.17*).

Таблица 15.17

Лекарственные взаимодействия АРА II

Взаимодействующий препарат	АРА II	Результат взаимодействия
Фармакодинамические взаимодействия		
Алкоголь	Лозартан, валсартан, эпросартан	Усиление гипотензивного эффекта
Гипотензивные препараты, диуретики	Все	То же
НПВП, эстрогены, симпатомиметики	Все	Ослабление гипотензивного эффекта
K^+-сберегающие диуретики K^+-содержащие препраты	Все	Гиперкалиемия
Фармакокинетические взаимодействия		
Варфарин	Валсартан, телмисартан	Уменьшение *Cmax*, увеличение протромбинового времени
Дигоксин	Телмисартан	Увеличение *Cmax*

Лекция 16

ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

(*Е.О. Борисова*)

16.1. Общее понятие о диуретиках. Физиологические механизмы диуреза

Диуретики, или мочегонные средства, — это группа препаратов, которые применяются для регуляции объема или состава жидкостей организма. Они повышают экскрецию натрия и воды, подавляя механизм активной реабсорбции натрия в различных отделах почечных канальцев. Диуретики изменяют экскрецию не только ионов натрия и воды, но также калия, кальция, магния, хлора, фосфатов и бикарбонатов, что проявляется в основном нежелательными эффектами при длительной терапии диуретиками.

Диуретики различают по механизму и силе действия, способности изменять кислотно-щелочное равновесие, по скорости наступления и продолжительности действия. Данные препараты широко применяются в терапевтической практике, и в частности в кардиологии. Также диуретики наиболее часто используют для лечения гипертонии, т.к. они обладают самостоятельным гипотензивным действием и усиливают эффективность практически всех гипотензивных средств. Как известно, диуретики могут уменьшать отек легких и венозный застой, поэтому именно их считают незаменимыми препаратами в лечении как острой, так и хронической сердечной недостаточности.

Физиологические механизмы диуреза. Образование мочи начинается с выработки безбелкового ультрафильтрата плазмы крови. За минуту через капилляры клубочков проходит порядка 120–125 мл жидкости. В результате, однако, образуется только 1 мл мочи, т.к. 99% всей фильтруемой жидкости реабсорбируется по мере ее продвижения по канальцам почки.

Скорость образования ультрафильтрата определяется соотношением гидростатического и онкотического давления по обе стороны стенки капилляра, скоростью тока плазмы через клубочки, а также количеством фильтрующих капилляров. Ультрафильтрат по своему составу отличается от плазмы крови отсутствием белков и жиров, тех веществ, размер молекул которых приближается к размеру молекулы альбумина плазмы. Лекарственные вещества, связанные с белками плазмы, также не проходят капиллярный барьер.

В почечных канальцах происходит процесс обратного всасывания воды и электролитов и формирование конечной мочи. В зависимости от механизмов реабсорбции электролитов и воды канальцы можно разделить на четыре зоны.

Первая зона, известная как *проксимальный каналец*, высокопроницаема для воды. Здесь происходит реабсорбция приблизительно 65% всего натрия, профильтровавшегося через клубочки. Натрий и калий активно обмениваются на водород. Сопровождающие анионы на $^{2}/_{3}$ состоят из хлоридов, остальное составляют бикарбонаты.

Во второй зоне (*восходящая часть петли Генле*) реабсорбируется 25% профильтровавшегося натрия. Ионы хлора, натрия и калия реабсорбируются здесь с помощью активных транспортных механизмов. Эта часть петли непроницаема для воды, и концентрация натрия и хлора в ультрафильтрате прогрессивно падает.

Третья зона (*начальный отдел дистальных извитых канальцев*), так же как и предыдущая, непроницаема для воды, но активно пропускает ионы натрия и хлора, что еще больше снижает осмотичность ультрафильтрата. Объем реабсорбции натрия в этой зоне составляет около 5% от общего количества профильтровавшегося натрия.

Четвертая зона (*конечная часть дистальных канальцев и система собирательных трубочек*) — место окончательной регулировки состава и объема мочи. Здесь идет дальнейшая реабсорбция некоторого количества натрия в обмен на калий и водород. Этот процесс контролируется альдостероном и концентрацией натрия в ультрафильтрате. Любой диуретик, снижающий реабсорбцию натрия проксимальнее четвертой зоны, вызовет повышение его концентрации в этой зоне и стимуляцию обмена натрия на калий, что ведет к увеличению потерь калия с мочой. Реабсорбция воды в этой зоне контролируется антидиуретическим гормоном. Собирательные трубочки проходят через медуллярный слой почки, интерстициальная жидкость которого содержит большое количество солей. В присутствии антидиуретического гормона собирательные трубочки становятся проницаемы для воды, которая в соответствии с осмотическим градиентом давления выходит из просвета трубочек, где концентрация солей ниже, чем в медуллярной интерстиции. Этот процесс и приводит к образованию концентрированной мочи.

16.2. Классификация диуретиков

Диуретики традиционно классифицируют по различным характеристикам: химической структуре, месту, силе и механизму действия (*табл. 16.1*).

Таблица 16.1

Классификация диуретиков

Группа	Препарат	Основное место действия	Сила действия	Химическая структура
Петлевые (мощные) диуретики	Фуросемид Торасемид Этакриновая кислота Буметанид* Пиретанид*	Восходящая часть петли Генле	Мощные	Сульфонамидные производные**
Тиазидные и им подобные	Гидрохлоротиазид Хлорталидон Клопамид*** Индапамид	Дистальный каналец	Умеренные	Сульфонамидные тиазидные и нетиазидные производные
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	Проксимальный каналец	Слабые	Сульфамидное производное
Калийсберегающие диуретики:				
◆ блокаторы натриевых каналов	Триамтерен***	Конечная часть проксимального канальца и собирательные трубочки	Слабые	Не сульфонамидное производное
◆ антагонисты альдостероновых рецепторов	Спиронолактон Эплеренон	То же	Слабые	Стероидные соединения

* Не зарегистрированы в России в настоящее время (2015).

** За исключением этакриновой кислоты.

*** В комплексных лекарственных препаратах.

16.2.1. Петлевые (мощные) диуретики

Препараты представлены химически разнообразными соединениями. Все они, за исключением этакриновой кислоты, имеют в своей структуре сульфонамидную группу. Препараты действуют в толстом сегменте восходящей части петли Генле и оказывают мощное, но относительно короткое диуретическое действие. Исключением является торасемид, чей эффект продолжается 6–8 ч.

Механизм действия. Препараты этой группы обладают общей способностью блокировать активный транспорт натрия. Эффект реализуется через ингибицию транспортного белка, обеспечивающего перенос ионов натрия, калия и хлора через эпителиальные клетки канальцев.

Фармакодинамические эффекты. *Экскреция электролитов и других соединений*. Петлевые диуретики повышают экскрецию не только натрия, но также калия, хлора, кальция и магния. Сульфонамидные производные, за исключением торасемида, буметанида и пиретанида, способны блокировать карбоангидразу и за счет этого повышать экскрецию бикарбонатов и фосфатов. Благодаря антиальдостероновому действию торасемид реже, чем другие мощные диуретики, вызывает гипокалиемию.

Однократное назначение петлевых диуретиков вызывает повышение экскреции мочевой кислоты, а регулярный прием снижает ее экскрецию.

Влияние на почечную гемодинамику. Препараты этой группы могут вариабельно повышать почечный кровоток. Возможно, этот эффект опосредуется простациклином, синтез которого диуретики увеличивают. Препараты не изменяют скорость клубочковой фильтрации. Фуросемид и другие петлевые диуретики выраженно стимулируют образование ренина, а при снижении объема циркулирующей жидкости вызывают рефлекторную активацию симпатической нервной системы и стимулируют механизмы внутрипочечной барорецепции. Компенсаторное повышение синтеза альдостерона ограничивает дальнейшие потери электролитов и воды. В отличие от других мощных диуретиков торасемид уменьшает активность РААС путем дозозависимой блокады входа кальция в клетки, а также благодаря антиальдостероновому действию.

Другие фармакодинамические эффекты. Повышение синтеза простациклина приводит к расширению венозного русла и снижению давления наполнения в левом желудочке. Этот эффект особенно выражен у фуросемида и проявляется при отеке легких еще до начала диуретического действия препарата.

Высокие дозы петлевых диуретиков могут блокировать транспорт электролитов во многих тканях, но клиническое значение имеет нарушение электролитного состава эндолимфы внутреннего уха, что проявляется в ототоксичности. Этот эффект дозозависим.

Фармакокинетика. Петлевые диуретики достаточно полно всасываются из ЖКТ, хотя индивидуальные показатели абсорбции могут варьировать в широких пределах, особенно для фуросемида. Всасывание торасемида значительно более стабильное. Из-за большего $T½$ пик концентрации в плазме крови отсутствует, что приводит к лучшей переносимости препарата. Петлевые диуретики относительно быстро метаболизируются в печени. Из-за выраженного связывания с белками плазмы клубочковая фильтрация препаратов ограниченна. Однако благодаря наличию механизма активного транспорта они в достаточном количестве секретируются в проксимальном отделе канальцев и в неизмененном виде поступают к месту своего действия (*табл. 16.2*).

Таблица 16.2

Некоторые фармакокинетические показатели петлевых (мощных) диуретиков

Препарат	Абсорбция из ЖКТ, %	Период полувыведения из плазмы, ч	Экскреция почками в неизмененном виде, %
Фуросемид	11–90	0,3–3,4	60
Торасемид	79–91	0,8–6,0	30
Этакриновая кислота	~ 100	0,5–1,0	65
Пиретанид	~ 80	0,6–1,5	50
Буметанид	59–89	0,3–1,5	65

Показания к назначению петлевых диуретиков. В основном мощные диуретики применяют для лечения *отечного синдрома*, вызванного задержкой натрия (ХСН, ХПН, нефротический синдром, отеки и асцит при циррозе печени). Мочегонное

действие препаратов не зависит от сдвигов кислотно-щелочного равновесия. Препараты сохраняют эффективность и в условиях почечной недостаточности, даже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 2 мл/мин. При ежедневном приеме мочегонный эффект мощных диуретиков ослабляется, что связано с компенсаторной активацией ренина в ответ на снижение объема внеклеточной жидкости. Эффект мощных диуретиков при *отеке легких* обусловлен тем, что быстро расширяется венозное русло и уменьшается объем внутрисосудистой жидкости, в результате этого снижается давление наполнения левого желудочка и повышается эффективность работы сердца.

Из-за выраженного, но короткого действия мощные диуретики не относятся к препаратам первого выбора для длительного лечения АГ. Но они могут назначаться для купирования *гипертонического криза* или у больных с недостаточным гипотензивным эффектом на другие диуретики. Исключением является торасемид. Последний обладает более продолжительным действием, отсутствием пика концентрации, способностью понижать активность РААС, наличием антиальдостеронового действия, поэтому торасемид считают удобным и безопасным препаратом как для длительного лечения АГ, так и для терапии ХСН и асцита при циррозе печени.

Мощный диуретический эффект петлевых диуретиков используется для *ускорения выведения лекарственных препаратов, экскретирующихся почками* в случае их передозировки. При *острой почечной недостаточности* (ОПН) назначение петлевых диуретиков увеличивает диурез и способствует переходу олигурической формы ОПН в неолигурическую. Благодаря способности повышать экскрецию кальция петлевые диуретики используют для лечения *гиперкальциемии*, при которой их вводят в сочетании с изотоническим раствором NaCl для предотвращения излишних потерь жидкости и электролитов.

Побочные эффекты. Большая часть побочных эффектов петлевых диуретиков связана с нарушением электролитного и водного баланса. Истощение запасов натрия в организме и *уменьшение объема экстрацеллюлярной жидкости* может сопровождаться *гипотензией*, снижением скорости клубочковой фильтрации, сосудистым *коллапсом*, *тромбоэмболическими осложнениями* и у лиц с заболеваниями печени печеночной энцефалопатией. *Гипокалиемия* и *гипомагнезиемия* могут осложниться возникновением *аритмий*, особенно у больных, получающих сердечные гликозиды. Не исключено развитие *гипокальциемии*, но она редко становится причиной судорог. Быстрое внутривенное введение мощных диуретиков чаще, чем прием их внутрь, приводит к развитию *нарушений слуха* и глухоте, которые в большинстве случаев, но не всегда обратимы. Петлевые диуретики могут вызывать *гиперурикемию* и *гипергликемию*, которые редко сами по себе способны стимулировать развитие подагры и сахарного диабета. Длительный прием петлевых диуретиков способствует тому, что *повышаются уровни ЛПНП и триглицеридов и снижается уровень ЛПВП*. Торасемид в меньшей степени, чем другие петлевые диуретики, влияет на липидный и углеводный обмен. Среди других побочных эффектов встречаются кожная сыпь, фоточувствительность, парастезии, тромбоцитопения, агранулоцитоз и желудочно-кишечные нарушения.

Противопоказания. Петлевые диуретики не назначают при состояниях, связанных с выраженной гиповолемией и гипонатриемией, гиперчувствительности к сульфониламидам и анурию, не отвечающей на введение соответствующих доз диуретика.

Взаимодействия. Петлевые диуретики способны вступать в фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия со многими ЛС. Они усиливают действие антикоагулянтов, гипотензивных средств, других диуретиков и недеполяризующих миорелаксантов. Петлевые диуретики повышают риск развития побочных эффектов аминогликозидов, сердечных гликозидов, калийвыводящих диуретиков и глюкокортикостероидов. Также они увеличивают концентрацию пропранолола и лития в плазме крови, снижают эффекты пероральных гипогликемических средств. Действие самых мощных диуретиков замедляется при одновременном назначении с индометацином и другими НПВП.

16.2.2. Тиазидные и им подобные диуретики

Эта группа препаратов включает сульфонамидные производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид, метиклотиазид) и нетиазидные сульфонамиды (хлорталидон, клопамид, индапамид).

Основное место действия всех этих препаратов: начальный отдел дистального извитого канальца. Проксимальный отдел рассматривается как дополнительное место действия. Все диуретики этой группы оказывают умеренное по силе мочегонное действие. Достаточная продолжительность диуретического эффекта позволяет назначать препараты 1 р./день.

Механизм действия. Тиазидные и им подобные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки канальцевого эпителия и как следствие снижают реабсорбцию этих ионов в дистальных отделах канальцев. Некоторые препараты этой группы обладают слабой способностью подавлять карбоангидразу в проксимальном отделе канальцев и повышают экскрецию бикарбонатов и фосфатов. Повышение концентрации натрия в системе собирательных трубочек стимулирует его обмен на калий, что приводит к повышению потерь калия. Однократный прием препаратов повышает, а регулярный понижает экскрецию мочевой кислоты. Тиазидные и им подобные диуретики вызывают слабую магнезиурию, которая при длительном приеме диуретиков может иметь клиническое значение, особенно у пожилых больных. При регулярном приеме препаратов наблюдается снижение экскреции кальция.

Фармакодинамические эффекты. *Влияние на почечную гемодинамику*. Диуретики этой группы не изменяют почечный кровоток и только вариабельно снижают скорость клубочковой фильтрации в определенных условиях.

Другие фармакодинамические эффекты. Способность диуретиков снижать сосудистое сопротивление и вызывать гипотензивный эффект связана с основным салуретическим действием этих препаратов. Один из возможных механизмов уменьшения сосудистого сопротивления включает снижение концентрации натрия в клетках гладкой мускулатуры, что может опосредованно привести к снижению содержания внутриклеточного кальция. В результате гладкомышечные клетки становятся более устойчивыми к спазмирующим стимулам. Эффективная гипотензивная терапия диуретиками сопровождается небольшим снижением объема плазмы и повышением активности ренина.

Фармакокинетика. Препараты обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь. Благодаря достаточной липофильности и умеренно выраженной связи

с белками плазмы тиазидные диуретики хорошо проникают во многие органы и ткани. Они секретируются в проксимальном отделе канальца с помощью механизмов активного транспорта, небольшая их часть фильтруется через почечные клубочки. Гидрохлоротиазид и хлорталидон мало метаболизируются в печени и почти полностью выводятся почками в неизмененном виде. Индапамид подвергается в печени практически полной метаболизации, и лишь небольшая часть активного препарата экскретируется почками (*табл. 16.3*).

Таблица 16.3

Фармакокинетические показатели тиазидных и им подобных диуретиков

Препарат	Абсорбция из ЖКТ, %	Период полувыведения, ч	Экскреция почками в неизмененном виде, %
Гидрохлоротиазид	65–75	10–12	> 95
Индапамид	~ 100	10–22	~ 7
Хлорталидон	60–70	44	65

Показания к назначению. Тиазидные и им подобные диуретики используют в качестве мочегонных средств для *лечения отеков* при ХСН, нефротическом синдроме, ХПН, остром гломерулонефрите. Диуретический эффект препаратов начинается примерно через 1–2 ч, достигая максимума действия через 3–6 ч. Продолжительность действия тиазидных сульфонамидов и клопамида составляет 6–15 ч, индапамида — около 24 ч, а хлорталидона — 24–72 ч. Все препараты этой группы неэффективны при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30–40 мл/мин.

Тиазидные диуретики широко применяют для длительного *лечения АГ*. С этой целью их назначают ежедневно длительно в малых дозах (не более 25 мг/день гидрохлоротиазида или хлорталидона), т.к. показано, что более высокие дозы повышают риск возникновения внезапной смерти. Гипотензивный эффект препаратов в большинстве случаев развивается через 2–4 нед. регулярного приема.

Тиазидные диуретики иногда используют при *гиперкальциурии* для снижения образования камней при мочекаменной болезни и для ограничения потерь кальция при *остеопорозе*.

Тиазидные диуретики применяют для уменьшения полиурии у больных *несахарным диабетом*, т.к. при этой патологии они повышают реабсорбцию воды в проксимальном отделе канальцев и значительно снижают общий объем образующейся мочи.

Побочные эффекты, противопоказания. Большая часть серьезных побочных эффектов тиазидных и им подобных диуретиков связана с изменениями электролитного и водного баланса, которые они вызывают (*табл. 16.4*).

Одним из опасных нежелательных эффектов этой группы препаратов выступает *гипокалиемия*, которая носит дозозависимый характер в широком диапазоне доз. Считается, что длительное назначение даже малых доз тиазидных диуретиков приводит к развитию этого побочного эффекта. Поэтому их не рекомендуется назначать совместно с антиаритмическими препаратами группы хинидина из-за повышения их способности провоцировать развитие полиморфной желудочковой тахикардии на фоне гипокалиемии.

Таблица 16.4

Побочные эффекты тиазидных и им подобных диуретиков

Побочный эффект	Проявления побочных эффектов
Электролитные нарушения	Истощение запасов внеклеточной жидкости, гипотензия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз, гипомагнезиемия, гиперкальциемия, гиперурикемия
ЦНС-нарушения	Головокружение, головная боль, слабость, парестезии
ЖКТ-нарушения	Анорексия, тошнота, рвота, колика, диарея, запоры, холецистит, панкреатит
Сексуальные нарушения	Импотенция, снижение либидо
Гематологические	Дискразии крови: тромбоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура
Дерматологические	Кожная сыпь, фотосенсибилизация
Прочие	Гипергликемия, повышение общего холестерина крови, триглицеридов, ЛПНП

Побочные эффекты со стороны ЦНС, ЖКТ, а также сексуальные, гематологические и дерматологические нарушения достаточно редки. Диуретики этой группы могут снижать толерантность к глюкозе и выявлять латентно протекающий сахарный диабет. Назначение этих средств противопоказано при гиперчувствительности к сульфаниламидным препаратам. Все тиазидные и им подобные диуретики способны проникать через плаценту, но они не оказывают прямого повреждающего действия на плод. Тем не менее назначать диуретики этой группы нежелательно во время беременности из-за риска транзиторного понижения объема циркулирующей жидкости, что может вызвать плацентарную гипоперфузию.

Взаимодействия. Тиазидные и им подобные диуретики снижают эффект противоподагрических средств, препаратов сульфонилмочевины и инсулина. Они повышают действие анестетиков, диазоксида, сердечных гликозидов, препаратов лития и петлевых диуретиков. Такие препараты, как НПВП и холестирамин, снижают эффективность диуретической терапии, а амфотерицин В и кортикостероиды усиливают гипокалиемический эффект тиазидных и им подобных диуретиков.

16.2.3. Ингибиторы карбоангидразы

В настоящее время препараты этой группы имеют ограниченное применение в качестве диуретических средств. В России используется один препарат — ацетазоламид, являющийся сульфаниламидным производным. Он обладает слабым диуретическим действием, которое реализуется в основном на уровне эпителия проксимального отдела канальцев.

Механизм действия и экскреция электролитов. Ацетазоламид блокирует действие мембранной и цитоплазматической формы фермента карбоангидразы, которая катализирует реакцию образования водородных ионов в цитоплазме эпителиальных клеток канальцев. Водородные ионы, поступая в просвет канальца, обмениваются на ионы натрия, которые проникают из просвета канальцев внутрь эпителиальной клетки. В просвете канальца карбоангидраза катализирует диссоциацию гидрокарбоната на углекислый газ и гидроксильный ион. В результате блокады

действия карбоангидразы снижается реабсорбция ионов натрия (из-за недостатка ионов водорода) и параллельно повышается выведение гидрокарбонатов (из-за блокады их диссоциации), сопровождающееся повышением pH мочи до 8 и развитием метаболического ацидоза.

Дополнительное место действия ацетазоламида: система собирательных трубочек, где препарат блокирует карбоангидразу, участвующую в секреции титруемых кислот и аммония, что также вносит свой вклад в защелачивание мочи. Снижение реабсорбции натрия уменьшает реабсорбцию воды, обратное всасывание которой в проксимальном отделе идет в соответствии с осмотическим градиентом концентраций. Повышение концентрации натрия, а также и ионов хлора в ультрафильтрате, поступающем в дистальные отделы канальца, стимулирует компенсаторное усиление реабсорбции электролитов в этих отделах, поэтому общие потери натрия и хлора невелики. Повышенная концентрация ионов натрия в собирательных трубочках вызывает усиление его обмена на ионы калия, что вторично приводит к значительным потерям калия с мочой. Ацетазоламид повышает экскрецию фосфатов, но мало влияет на экскрецию ионов кальция и магния.

Диуретический эффект ингибиторов карбоангидразы носит самоограничивающийся характер: он снижается по мере нарастания метаболического ацидоза во вне клеточной жидкости. Это происходит примерно через 4 дня регулярного приема препарата. При прекращении введения ацетазоламида щелочные резервы восстанавливаются через 1–2 дня. Такая особенность действия ингибиторов карбоангидразы обусловливает необходимость прерывистого режима лечения этими препаратами.

Фармакодинамические эффекты. *Влияние на почечную гемодинамику*. Ингибиторы карбоангидразы повышают сопротивление афферентных артериол, снижают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации.

Другие фармакологические эффекты. Фермент карбоангидраза присутствует и в других тканях организма, но блокада ее действия имеет клиническое значение только в тканях глаза и в ЦНС. Снижение образования гидрокарбоната приводит к уменьшению секреции жидкости в передней камере глаза и уменьшению внутриглазного давления. Эффективность ацетазоламида при эпилепсии частично обусловлена развитием метаболического ацидоза, а также частично прямым противосудорожным действием.

Фармакокинетика. Ацетазоламид практически полностью всасывается из ЖКТ. В плазме крови до 95% препарата связывается с белком. Ацетазоламид не метаболизируется в организме и полностью экскретируется почками в неизмененном виде. Его $T½$ равен 6–9 ч.

Показания к назначению. Ингибиторы карбоангидразы применяют в комплексной терапии *отечного синдрома* при застойной сердечной недостаточности в комбинации с диуретиками различного механизма действия для потенцирования их мочегонного эффекта, а также для коррекции метаболического алкалоза, вызванного длительным приемом мощных и тиазидных диуретиков.

Важными показаниями к применению ацетазоламида считаются *открытоугольная глаукома*, *вторичная глаукома* и предоперационное снижение внутриглазного давления при *острой форме закрытоугольной глаукомы*. При приеме внутрь действие препарата начинается через 1–1,5 ч, достигает наибольшей выраженности

через 2–4 ч и продолжается в течение 6–12 ч. Ацетазоламид может применяться при *абсансах*. Быстрое развитие толерантности ограничивает применение ацетазоламида в качестве противосудорожного средства. Благодаря способности вызывать развитие метаболического ацидоза и стимулировать вентиляцию легких ацетазоламид может быть полезен для медикаментозной коррекции *синдрома апноэ — гипопноэ центрального генеза* как у взрослых, так и у детей.

Побочные эффекты, противопоказания. Большая часть нежелательных реакций ингибиторов карбоангидразы вызвана ощелачиванием мочи и развитием метаболического ацидоза. Среди них выделяют усиление явлений энцефалопатии у больных циррозом печени (снижение выведения аммония), камнеобразование и развитие почечной колики вследствие преципитации фосфатов в щелочной моче, усиление метаболического или дыхательного ацидоза у больных гиперхлоремическим ацидозом или тяжелой дыхательной недостаточностью. Препараты могут вызвать гипокалиемию и гипонатриемию. Тяжелые токсические реакции (подавление костномозгового кроветворения, поражение почек) развиваются редко. Возможно появление кожной сыпи как реакции на сульфаниламидную структуру препарата. Высокие дозы ацетазоламида могут вызвать парестезии и сонливость, что объясняется блокадой карбоангидразы в тканях ЦНС.

Учитывая побочные эффекты ацетазоламида, основными противопоказаниями для его назначения считаются заболевания и патологические состояния, сопровождающиеся ацидозом (уремия, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелая дыхательная недостаточность).

Взаимодействие. Ингибиторы карбоангидразы вступают во взаимодействие с препаратами лития, что приводит к снижению эффекта диуретиков.

16.2.4. Калийсберегающие диуретики

Триамтерен, амилорид и спиронолактон традиционно объединялись в группу калийсберегающих диуретиков, т.к. способны снижать экскрецию калия в почках. Другими общими для них характеристиками считаются способность действовать в конечной части дистальных канальцев и системе собирательных трубочек и вызывать слабый диуретический эффект. Все они по своей структуре относятся к разным химическим соединениям.

По механизму действия калийсберегающие диуретики можно разделить на две подгруппы: средства, ингибирующие натриевые каналы эпителиальных клеток почек (триамтерен), и антагонисты альдостероновых рецепторов (спиронолактон и эплеренон).

БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ. Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Триамтерен блокирует мембранные натриевые каналы эпителия, выстилающего конечную часть дистальных канальцев и собирательные трубочки. Препарат снижает трансмембранный потенциал, который служит важной электродвижущей силой в переносе ионов калия, водорода, кальция и магния через мембраны клеток в просвет канальца. Таким образом, триамтерен повышает концентрацию натрия в просвете канальцев и снижает потери калия. Однако диуретический эффект препарата выражен довольно слабо, т.к. реабсорбционная способность собирательных трубочек ограниченна и составляет примерно 2% все-

го фильтрованного объема солей. Длительный прием препарата может привести к снижению экскреции мочевой кислоты.

Влияние на почечную гемодинамику. Триамтерен не оказывает значимого действия на гемодинамику почек.

Фармакокинетика. Всасываемость триамтерена колеблется в пределах 30–70%. Препарат на 56% связывается с белками плазмы. Триамтерен относительно быстро метаболизируется ферментами печени ($T½$ = 4,2 ч), образуя активный метаболит — 4-гидрокситриамтерен сульфат ($T½$ = 3,2 ч), который с помощью механизма активного транспорта секретируется в просвет проксимального отдела почечного канальца. Как печеночная, так и почечная недостаточность снижают клиренс триамтерена или его активного метаболита и могут повышать их токсичность.

Показания к назначению. Из-за слабого диуретического действия триамтерен практически не применяется как самостоятельное средство для лечения отечного синдрома и гипертензии. Основная цель его назначения состоит в усилении диуретического действия других салуретиков и компенсации гипокалиемии, которую они вызывают. Триамтерен оказывает хороший эффект при псевдогиперальдостеронизме (синдроме Лиддля), проявляющемся гипокалиемическим алкалозом и гипертензией на фоне низкого уровня альдостерона.

Побочные эффекты, противопоказания. Наиболее опасный побочный эффект триамтерена — гиперкалиемия, поэтому препарат противопоказан при наличии этого состояния, а также в ситуациях повышенного риска ее развития (почечная недостаточность, прием других калийсберегающих или калийсодержащих препаратов). У больных сциррозом печени триамтерен может повысить вероятность развития мегалобластного типа кроветворения, т.к. он является слабым антагонистом фолиевой кислоты. В редких случаях триамтерен снижает толерантность к глюкозе, вызывает фотосенсибилизацию и мочекаменную болезнь (препарат плохо растворим и может давать осадок в моче). Триамтерен может вызывать тошноту, рвоту, головокружение, судороги икроножных мышц. В редких случаях он становится причиной дискразий крови.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ. К этой группе препаратов относятся синтетические стероиды:

- спиронолактон — конкурентный антагонист альдостерона, прогестерона и андрогенов;
- эплеренон — селективный антагонист альдостерона. Эплеренон представляет собой 9-α, 11-α эпокси-дериват спиронолактона.

Механизм диуретического действия. Действие альдостерона заключается в активации транскрипции ДНК и увеличении экспрессии белков натриевых и калиевых каналов, а также K^+/Na^+-АТФазы. Эти структуры обеспечивают механизм переноса натрия из просвета канальцев в интерстициальное пространство, повышая трансмембранный потенциал, который выступает электродвижущей силой для переноса ионов калия и водорода из клеток в просвет канальцев. Спиронолактон и эплеренон, обладая стероидной структурой, конкурентно связываются с рецепторами к альдостерону, блокируя, таким образом, биологические эффекты последнего.

Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении минералокортикоидных рецепторов, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени по сравнению со спиронолактоном связывается с белками плазмы. В конечном счете

это обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении альдостероновых рецепторов.

Фармакодинамические эффекты. *Экскреция электролитов*. Аналогично блокаторам натриевых каналов спиронолактон повышает экскрецию натрия и хлора и снижает экскрецию калия, водорода, кальция и магния. Выраженность клинического эффекта спиронолактона зависит от уровня эндогенного альдостерона. При нормальном уровне альдостерона в крови препарат неэффективен.

Действие на почечную гемодинамику. Препараты не оказывают значимого влияния на почечную гемодинамику.

Другие фармакологические эффекты. Альдостероновые рецепторы располагаются не только в канальцах почек, но и в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах. С их блокадой связаны важные сердечно-сосудистые эффекты антагонистов альдостерона, такие как торможение развития диффузного интерстициального фиброза миокарда и его гипертрофии.

Спиронолактон блокирует не только альдостероновые рецепторы, к которым он проявляет выраженное сродство, но и рецепторы к андрогенам и прогестерону. Слабое неспецифическое антиандрогенное действие препарата в ряде случаев может быть использовано для лечения гирсутизма, вызванного избытком андрогенов. Преимущество эплеренона заключается в его высокой селективности в отношении рецепторов альдостерона. Сродство к рецепторам прогестерона составляет менее 1%, а к андрогеновым рецепторам — менее 0,1%. Этим объясняются лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов.

Фармакокинетика. Спиронолактон медленно всасывается из ЖКТ и уже при первом прохождении через печень подвергается выраженной биотрансформации. При этом образуется несколько метаболитов, два из которых проявляют ту же фармакологическую активность, что и спиронолактон. Связь спиронолактона с белками плазмы превышает 90%. Препарат имеет короткий период полувыведения (1,6 ч), однако период полувыведения его активного метаболита канренона достигает 10–16 ч, что удлиняет биологический эффект спиронолактона (*табл. 16.5*). Спиронолактон экскретируется почками в виде неактивных метаболитов на 10%.

Таблица 16.5

Некоторые фармакокинетические показатели антагонистов альдостерона

Препарат	Биодоступность из ЖКТ, %	Связь с белками плазмы, %	*Tmax*, ч	*T½* из плазмы, ч
Спиронолактон Канренон (активный метаболит)	25	98 90	2,6 2–4	1,6 10–16
Эплеренон	69	50	1,5–2	3–5

Эплеренон хорошо всасывается в ЖКТ. Его биодоступность составляет 69%. В плазме крови связывается преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином. Равновесная концентрация препарата в плазме крови развивается примерно через 2 дня.

Эплеренон метаболизируется печенью с участием цитохрома CYP3A4 без образования активных метаболитов. Экскретируется в виде метаболитов через кишеч-

ник (32%) и почки (67%). Менее 5% препарата выводится в неизмененном виде. Препарату характерна линейная кинетика в дозах от 10 до 100 мг и нелинейная в дозах выше 100 мг.

Показания к назначению. Как и другие калийсберегающие диуретики, спиронолактон часто назначается в сочетании с другими салуретиками для усиления их эффекта и уменьшения потерь калия. Мочегонное действие проявляется через 3–5 дней после начала приема и сохраняется в течение 2–3 дней после окончания приема. Как самостоятельный диуретик он может быть полезен у больных с клинически значимой гиперурикемией, гипокалиемией и при снижении толерантности к глюкозе. Спиронолактон особенно показан для лечения первичного (аденома или двусторонняя гиперплазия надпочечников) и вторичного (отеки при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротический синдром) гиперальдостеронизма. Спиронолактон и эплеренон могут быть полезны в комплексном лечении АГ.

Благодаря блокаде альдостероновых рецепторов кардиомиоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов, моноцитов спиронолактон и эплеренон предотвращают структурные изменения сердечно-сосудистой системы и могут повышать выживаемость пациентов с застойной сердечной недостаточностью и с острым инфарктом миокарда.

Побочные эффекты, противопоказания. Как и другие калийсберегающие препараты, спиронолактон и эплеренон могут вызывать *гиперкалиемию*. Поэтому они противопоказаны у больных гиперкалиемией и у больных с высоким риском ее развития (заболевания или прием других препаратов, способных повысить уровень калия в плазме). Спиронолактон может вызывать *метаболический ацидоз* у больных циррозом печени. Также не исключено развитие *тошноты, рвоты, диареи, гастрита, пептической язвы, головокружения, головной боли.* В редких случаях наблюдают *сонливость, атаксию, кожную сыпь, дискразию крови*. Поскольку спиронолактон представляет собой структурный аналог прогестерона, он обладает широким спектром прогестагенных и антиандрогенных побочных эффектов. При длительном применении описаны случаи *болезненности грудной железы, гинекомастии*, *нарушения эрекции* у мужчин, *нарушение менструального цикла* и *изменения голоса* у женщин.

Спиронолактон противопоказан при состояниях, сопровождающихся гиперкальцеимией, гипонатриемией, при острой почечной недостаточности, тяжелых формах ХПН, при беременности (I триместр).

Благодаря селективности в отношении альдостероновых рецепторов такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1% случаев. Нарастание уровня калия у больных с сохранной функцией почек чаще отмечается при приеме высоких доз эплеренона — свыше 200 мг/сут. При лечении эплереноном может наблюдаться увеличение уровней триглицеринов, общего холестерина, креатинина, а также печеночных трансаминаз. Возможно развитие диареи, тошноты, запоров, судорог в икроножных мышцах, снижение АД, обмороков, головокружения, нарушение функции почек. Многие эти эффекты дозозависимы.

Эплеренон противопоказан при клинически значимой гиперкалиемии, тяжелой печеночной и почечной недостаточности. Его не рекомендуют принимать со-

вместно с выраженными ингибиторами фермента CYP3A4, а также с другими калийсберегающими средствами. Препарат не изучен у детей моложе 18 лет и при беременности

Взаимодействие. Спиронолактон и эплеренон могут повышать концентрацию дигоксина в плазме крови и увеличивать риск развития его побочных эффектов, включая аритмии. Сочетанное применение препарата с ингибиторами АПФ, индометацином, другими калийсберегающими диуретиками может привести к развитию гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности). НПВП, снижая клубочковую фильтрацию и диурез, ослабляют мочегонное действие препаратов.

Концентрация эплеренона может возрастать при совместном применении с кетоконазолом, эритроицином и кларитромицином. Если такие назначения необходимы, то доза эплеренона должна быть снижена. Слабое нарастание концентрации эплеренона наблюдается при употреблении грейпфрутового сока.

Лекция 17

ФИБРИНОЛИТИКИ

(*И.С. Явелов*)

Фибринолитические препараты (активаторы плазминогена) переводят содержащийся в крови неактивный белок плазминоген в активный фермент плазмин, вызывающий лизис фибрина и разрушение тромба (тромболизис). Препараты этой группы не предупреждают дальнейшего тромбообразования, могут способствовать увеличению образования тромбина и усилению агрегации тромбоцитов.

Механизм действия. Стрептокиназа — непрямой активатор плазминогена, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка. Сначала молекула стрептокиназы образует соединение с молекулой плазминогена, которая приобретает способность активировать другие молекулы плазминогена, как связанные с тромбом, так и циркулирующие в крови. После однократного введения стрептокиназы через 3–4 сут в крови могут появиться антитела, способные сохраняться не менее 10 лет. При введении препарата возможно возникновение артериальной гипотонии, что связывают с образованием брадикинина.

Тканевой активатор плазминогена — сериновая протеаза, идентичная человеческому активатору плазминогена, синтезируемому эндотелием сосудов. В настоящее время используется преимущественно одноцепочечная рекомбинантная молекула тканевого активатора плазминогена (алтеплаза). Алтеплаза обладает повышенным сродством к фибрину. На его поверхности она становится значительно более активной и избирательно воздействует на связанный с фибрином плазминоген, превращая его в плазмин. Системное влияние фибринолитика намного менее выражено. Кроме того, по сравнению со стрептокиназой алтеплаза способна разрушать фибрин с более выраженными перекрестными связями, входящий в состав дольше существующих тромбов. Действию алтеплазы препятствуют ингибиторы активатора плазминогена.

Ретеплаза — мутантная форма алтеплазы, созданная за счет отщепления части исходной молекулы. *T½* ретеплазы примерно в 2 раза больше, чем у алтеплазы, но она обладает меньшей фибринспецифичностью.

Тенектеплаза — мутантная форма алтеплазы, созданная с помощью генной инженерии за счет замены аминокислотных остатков в трех участках исходной молекулы. Это привело к увеличению *T½* в плазме крови, более выраженной фибринспецифичности и появлению устойчивости к влиянию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа.

Урокиназа — природный прямой активатор плазминогена, намного менее антигенна, чем стрептокиназа.

Проурокиназа — рекомбинантный одноцепочечный предшественник урокиназы, обладающий небольшой ферментативной активностью. Имеет короткий *T½* и по фибринспецифичности аналогична тканевому активатору плазминогена. Циркулирует в комплексе с ингибитором, который диссоциирует в присутствии фибрина, что позволяет фибринолитику проявить активность.

Фармакокинетика. Основные фармакологические свойства фибринолитиков представлены в *табл. 17.1*.

Таблица 17.1

Основные фармакологические свойства фибринолитиков

Свойство	Препарат				
	стрепто-киназа	алте-плаза	тенекте-плаза	урокиназа	проурокиназа рекомбинантная
Воздействие на плазминоген	Непрямое	Прямое	Прямое	Прямое	Прямое
Фибринспецифичность	–	++	+++	–	+
T½	23 мин	3–8 мин	20–24 мин	14–20 мин	30 мин
Иммуногенность	+	–	–	–	–

Особенности дозирования зависят от показаний и используемого препарата. Специфического коагулологического контроля не требуется. В зависимости от показаний и препарата введение фибринолитиков может сочетаться с применением ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, парентеральным введением антикоагулянта.

Показания. Раннее лечение острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегментов *ST* на ЭКГ, первые 4,5 ч от начала острого ишемического инсульта (только алтеплаза), тяжелая тромбоэмболия легочных артерий, тяжелый проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, острая артериальная тромбоэмболия, тромбоз центральной артерии и вены сетчатки, тромбоз артериовенозных шунтов.

Побочные эффекты. Наиболее часто встречаются кровотечения. Частота внутричерепных кровотечений больше в пожилом возрасте, при повышенном систолическим и/или диастолическом АД, у больных с низкой массой тела, инсультом в анамнезе, у женщин, чернокожих, при использовании тканевого активатора плазминогена. При серьезном кровотечении необходимо прекратить инфузию фибри-

нолитиком; в ряде случаев оправданно введение свежезамороженной плазмы крови, факторов свертывания крови и антифибринолитических средств.

Другие побочные эффекты, описанные при использовании фибринолитиков, включают аллергические реакции, тошноту, рвоту, боль в спине (обычно при введении стрептокиназы); при применении стрептокиназы не исключено возникновение артериальной гипотонии, что связывают с образованием брадикинина.

Противопоказания и предостережения. В зависимости от показаний, по которым применяют тромболитическую терапию, различают абсолютные и относительные противопоказания к применению фибринолитиков.

Многолетнее сохранение антител к стрептокиназе может уменьшить эффективность последующего лечения и стать причиной аллергических реакций, поэтому ее не рекомендуют использовать повторно, если после первоначального введения прошло более 4–5 сут. Вместе с тем в большинстве случаев очередное введение препарата не вызывает тяжелых аллергических реакций и данное противопоказание считается относительным. Эти ограничения не распространяются на другие фибринолитики.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС.

Лекция 18

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

(*И.С. Явелов*)

18.1. Общее понятие о коагулянтах

Антикоагулянты препятствуют образованию фибрина за счет нейтрализации воздействия на факторы свертывания крови. При этом тромб может подвергнуться обратному развитию за счет эндогенного фибринолиза.

Ряд антикоагулянтов нейтрализует факторы свертывания, циркулирующие в плазме крови, воздействуя непосредственно или с помощью эндогенных посредников (кофакторов), прежде всего антитромбина (*табл. 18.1*).

Таблица 18.1

Антикоагулянты, доступные в Российской Федерации

Основная точка приложения действия	Антикоагулянты,	
	действующие непосредственно	нуждающиеся в кофакторах
Фактор свертывания крови Xa	Апиксабан Ривароксабан	Фондапаринукс натрия
Факторы свертывания крови IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa	—	Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины
Фактор свертывания крови IIa (тромбин)	Бивалирудин Дабигатрана этексилат	—

В итоге образуются соединения с теми или иными факторами свертывания крови, которые устраняются из каскада реакций, приводящих к образованию тромбина. Часть из подобных ЛС влияет только на один фактор свертывания, другие действуют не столь избирательно (селективно). Среди них выделяют препараты для

парентерального введения (нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс натрия, бивалирудин) и ЛС для приема внутрь (так называемые новые пероральные антикоагулянты, или пероральные антикоагулянты, не относящиеся к антагонистам витамина К, или пероральные антикоагулянты прямого действия — апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан).

Антагонисты витамина К (ЛС для приема внутрь) уменьшают содержание в крови полноценно функционирующих факторов свертывания, нарушая их синтез в печени за счет блокады биотрансформации витамина К.

18.2. Антикоагулянты для парентерального введения

Как было отмечено ранее, к антикоагулянтам для парентерального введения относятся НФГ, НМГ, фондапаринукс натрия, бивалирудин, фармакологические свойства которых представлены в *табл. 18.2*.

18.2.1. Нефракционированный гепарин

Механизм действия. Гепарин — антикоагулянт, синтезируемый тучными клетками (лаброцитами), базофилами, а также клетками других линий. НФГ экстрагируют из органов домашних животных (в основном из слизистой оболочки кишечника свиней и бычьих легких). Он представляет собой смесь сильно сульфатированных полисахаридов (гликозамингликанов) разной молекулярной массы (от примерно 3000 до 30 000 Дальтон (Да), в среднем около 15 000 Да).

Около трети полисахаридов, входящих в состав НФГ, способны связываться с антитромбином, значительно увеличивая его способность инактивировать ряд факторов свертывания крови (IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa). Наиболее чувствительны к инактивации комплексом гепарина и антитромбина факторы свертывания крови Xa и IIa (тромбин). Отношение активности против фактора свертывания крови Xa (анти-Xa) к активности против фактора свертывания крови IIa (анти-IIa) у НФГ составляет 1:1.

Вне зависимости от сродства к антитромбину в высоких концентрациях НФГ способен связываться с кофактором гепарина II, способствуя инактивации тромбина; в еще более высоких концентрациях НФГ угнетает образование фактора свертывания крови Xa без участия антитромбина и кофактора II.

Другие аспекты антикоагулянтного действия НФГ включают стимуляцию выделения ингибитора пути тканевого фактора, угнетающего комплекс тканевого фактора с фактором свертывания крови VIIa, а также инактивацию фактора фон Виллебранда, оказывающего проагрегантное действие. НФГ образует соединение с остеобластами с последующей активацией остеокластов (что способствует остеопорозу), стимулирует высвобождение липопротеинлипазы. НФГ способен усилить агрегацию тромбоцитов, а также повысить проницаемость сосудистой стенки.

Фармакокинетика. После внутривенного болюсного введения действие начинается немедленно и достаточно быстро достигает максимума. После начала внутривенной инфузии без болюсного введения эффект нарастает постепенно в зависимости от скорости инфузии. *T½* зависит от дозы и составляет примерно 90 мин

Таблица 18.2

Основные фармакологические свойства антикоагулянтов для парентерального введения

Свойство	Препарат			
	НФГ	**НМГ**	**фондапаринукс натрия**	**бивалирудин**
Молекулярная масса, Да	3000–30 000	1000–10 000	1728	2180
Опосредованность действия через антитромбин	+	+	+	–
Инактивация ФСК	IIa, Xa и др.	IIa, Xa и др.	Xa	IIa (тромбин)
Соотношение активности против Xa/IIa	1:1	2–4:1	–	–
Биодоступность при п/к введении	Около 30%	> 90%	100%	Только в/в
Связывание с белками плазмы крови	+++	+	±	–
Средний *T½*	Около 1–1,5 ч (зависит от дозы) для в/в введения; 8–12 ч для п/к введения	3–6 ч	17–21 ч	25 мин
Метаболизм	РЭС	Печень	Нет	Протеолиз
Элиминация	РЭС, почки (для высоких доз)	В основном почки	Почки	Почки
Метод контроля	АЧТВ (наиболее распространен), АВС (для высоких доз), анти-Xa-активность в крови	Анти-Xa-активность в крови	Анти-Xa-активность в крови	АВС, АЧТВ, экариновое время свертывания крови (предпочтительно)

Примечание: АВС — активированное время свертывания (крови); АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; в/в— внутривенно; п/к — подкожно; РЭС — ретикулоэндотелиальная система; ФСК — фактор свертывания крови.

(60–120 мин). При подкожном введении биодоступность колеблется в пределах 10–40%, препарат начинает действовать через 20–60 мин, *T½* равен 8–12 ч.

При использовании терапевтических доз выведение НФГ из организма осуществляется преимущественно за счет быстронасыщаемого зависимого от дозы механизма (соединение с рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов с последующей деполимеризацией), увеличение интенсивности и длительности антикоагуляции происходит непропорционально повышению дозы препарата. Также *T½* зависит от функции печени, почек, наличия некоторых заболеваний (тромбоэмболия легочных артерий, инфекция). Клиренс высокомолекулярных молекул НФГ осуществляется быстрее клиренса полисахаридов, обладающих низкой молекулярной массой.

Из-за выраженного отрицательного заряда НФГ неспецифически связывается с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами. Это служит

причиной изменчивого и непредсказуемого антикоагулянтного действия и части случаев резистентности к препарату.

Особенности фармакокинетики и непостоянная антитромботическая активность различных партий НФГ определяют необходимость коагулологического контроля при индивидуальном подборе дозы препарата.

Особенности дозирования. НФГ следует вводить с помощью постоянной внутривенной инфузии или регулярных подкожных инъекций (в дозах, достаточных для преодоления низкой биодоступности). Для быстрого создания необходимой концентрации препарата в крови используют внутривенное болюсное введение. Учет массы тела при выборе начальной дозы позволяет уменьшить риск чрезмерного уровня антикоагуляции в начале лечения.

При использовании лечебных и высоких профилактических доз НФГ в широкой врачебной практике следует контролировать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Абсолютные значения АЧТВ (в секундах) зависят от чувствительности реактива и особенностей методики определения, поэтому следует учитывать его относительное увеличение по отношению к нормальным (контрольным) значениям для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее значение у здоровых лиц). При применении более высоких доз НФГ во время инвазивных внутрисосудистых вмешательств, гемодиализа, искусственного кровообращения необходимо определять активированное время свертывания (АВС) крови. Учитывают абсолютные значения показателя (в секундах). Менее доступное определение анти-Ха-активности в крови, точнее характеризующее концентрацию НФГ, может потребоваться при резистентности к НФГ, антифосфолипидном синдроме.

Непрерывная внутривенная инфузия под контролем АЧТВ является методом выбора. Инфузию начинают после внутривенного введения болюса НФГ. В дальнейшем скорость инфузии (дозу) НФГ изменяют в зависимости от достигнутого АЧТВ. В зависимости от показаний стремятся к увеличению АЧТВ в 1,5–2,5 раза или 1,5–2 раза по отношению к нормальному (контрольному) для лаборатории конкретного лечебного учреждения. Есть свидетельства, что для большинства современных реактивов терапевтическому уровню НФГ в крови соответствует увеличение АЧТВ в 2–3 раза по отношению к контрольным. Поэтому наилучший подход к определению терапевтических границ АЧТВ — с помощью контрольных сывороток предварительно установить соответствия между степенью удлинения АЧТВ и выраженностью угнетения фактора Ха свертывания крови для конкретной лаборатории с учетом применяемого реактива, оборудования и препарата НФГ.

В начале введения НФГ и после любого изменения его дозы АЧТВ необходимо определять каждые 6 ч. Переходить на более редкие определения АЧТВ (1 раз в 24 ч) можно, если не ранее чем в двух последовательных анализах будут достигнуты терапевтические значения показателя.

Для облегчения подбора дозы НФГ при его внутривенной инфузии используют протоколы (номограммы), регламентирующие характер изменения дозы препарата в зависимости от достигнутых значений АЧТВ. Абсолютные значения АЧТВ в каждой из номограмм необходимо рассчитать с учетом нормальных (контрольных) значений для лаборатории конкретного лечебного учреждения.

У некоторых больных для поддержания терапевтических значений АЧТВ могут потребоваться более высокие, чем обычно, дозы НФГ. В случаях, когда приходится

использовать суточную дозу, превышающую 35 000 ЕД, говорят о резистентности к НФГ. Этот феномен может быть связан как с уменьшением антитромботического действия НФГ, так и с пониженной способностью АЧТВ отражать содержание НФГ в крови (например, при высоком уровне фактора свертывания крови VIII, который уменьшает ответ АЧТВ, не затрагивая антитромботического действия НФГ).

В качестве причин резистентности к НФГ могут выступать следующие: дефицит антитромбина; увеличенный клиренс НФГ; повышенное содержание белков, связывающих НФГ, включая фибриноген (в ответ на острое заболевание, беременность) и тромбоцитарный фактор 4; повышенный уровень фактора свертывания крови VIII; взаимодействие с апротинином; взаимодействие с нитроглицерином. При выявлении лабораторной резистентности к НФГ его дозу рекомендуют подбирать, ориентируясь на анти-Ха-активность препарата в крови. Терапевтическим считается уровень от 0,3 (0,35) до 0,7 МЕ/мл.

Подкожное введение высоких (лечебных) доз НФГ под контролем АЧТВ обычно служит заменой внутривенных инфузий НФГ, когда требуется поддержание терапевтического уровня антикоагуляции в течение долгого времени (альтернативой считается использование пероральных антикоагулянтов или лечебной дозы НМГ). Начальная доза составляет 250 ЕД/кг или 17 500 ЕД; в дальнейшем НФГ следует вводить каждые 12 ч под контролем АЧТВ (через 6 ч после инъекции). При устойчивых терапевтических значениях АЧТВ контроль рекомендуют осуществлять от 2 р./нед. до 1 р./2 нед. Из-за особенностей фармакокинетики добиться поддержания достаточного уровня антикоагуляции с помощью подкожных введений НФГ достаточно трудно.

Подкожное введение низких (профилактических) доз НФГ используют для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. НФГ вводится в дозе 5000 ЕД 2 или 3 р./сут; контроль АЧТВ не требуется.

Внутривенное болюсное введение высоких доз НФГ под контролем АВС крови используют для предотвращения тромбообразования при инвазивных вмешательствах. Действия препарата обычно хватает для выполнения недлительных процедур (например, ангиопластики/стентирования коронарных артерий); при затянувшихся вмешательствах может потребоваться введение дополнительных болюсов или начало внутривенной инфузии НФГ.

Показания. Раннее лечение острого коронарного синдрома; профилактика и лечение венозного тромбоза и/или тромбоэмболии легочных артерий; подготовка к кардиоверсии при фибрилляции или трепетании предсердий; профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений при наличии протезов клапанов сердца, тромбозе в полостях сердца; профилактика тромботических осложнений при манипуляциях в просвете сосудов, гемодиализе, искусственном кровообращении; предотвращение тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров.

Побочные эффекты. Среди наиболее частых осложнений при использовании НФГ выделяют кровотечения. Их риск увеличивается при сочетании с другими антитромботическими ЛС, использовании слишком высоких доз НФГ, наличии потенциального источника кровотечения (недавнее хирургическое вмешательство, язва желудка или двенадцатиперстной кишки с недавним кровотечением и др.), бактериальном эндокардите, врожденных или приобретенных дефектах гемостаза, тромбоцитопении или нарушенной функции тромбоцитов, тяжелом заболевании печени,

почечной недостаточности, высоком неконтролируемом АД, гипертонической или диабетической ретинопатии, инвазивных вмешательствах, возрасте старше 60 лет, особенно у женщин.

Для своевременного выявления кровотечения необходим активный поиск его признаков, включая регулярное определение содержания гемоглобина и гематокрита. При любом значительном ухудшении состояния больного, получающего НФГ, необходимо определить АЧТВ, содержание гемоглобина и гематокрит. При возникновении кровотечений во многих случаях достаточно отмены НФГ. Антидотом гепарина служит протамина сульфат, вызывающий диссоциацию комплекса гепарина с антитромбином.

При введении гепарина может возникнуть тромбоцитопения. Обычно она незначительна, не требует лечения и проходит самопроизвольно (даже при продолжении введения НФГ). Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином, часто сочетается с тромбозами и считается одним из наиболее тяжелых осложнений гепаринотерапии. Она возникает вследствие появления антител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4. Образовавшиеся иммунные комплексы вызывают активацию и агрегацию тромбоцитов, повреждение эндотелия сосудов и образование тромбина.

Развитие иммунной тромбоцитопении можно ожидать на 5–15-е сутки при первом контакте с гепарином или раньше (иногда через несколько часов) у имевших контакт с гепарина в предшествующие несколько месяцев. Поэтому в начале введения гепарином необходимо контролировать содержание тромбоцитов в крови ежедневно или хотя бы 1 раз в 2–3 дня с 4-х по 14-е сутки или до более ранней отмены препарата. В случаях, когда больной получал препараты гепарина в ближайшие 3,5 мес., количество тромбоцитов следует оценить в первые 24 ч от начала введения НФГ, а при любом неожиданном ухудшении его состояния в ближайшие 30 мин после внутривенного введения немедленно.

Критерии диагностики иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, включают:

- появление тромбоцитопении во время введения гепарина (независимо от дозы);
- выраженное уменьшение содержания тромбоцитов в крови (более 50% от исходного, особенно при их концентрации ниже 100×10^9/л);
- появление новых тромбозов, тромбоэмболий или некрозов кожи в местах введения гепарина (даже в отсутствие тромбоцитопении);
- отсутствие других причин тромбоцитопении;
- постепенное исчезновение тромбоцитопении после прекращения использования гепарина;
- положительные результаты лабораторных тестов (повышенная активация и агрегация тромбоцитов цитратной плазмы здорового донора либо отмытых тромбоцитов в сыворотке или плазме крови больного в присутствии гепарина и/или выявление связывания антител с иммобилизованным комплексом тромбоцитарного фактора 4 и гепарина).

Подозрение на наличие иммунной тромбоцитопении — показание к немедленному прекращению любого использования гепарина (как нефракционированного, так и низкомолекулярного). До восстановления числа тромбоцитов (по крайней

мере, выше 100 × 10^9/л) следует использовать ингибиторы тромбина прямого действия (бивалирудин), в последующем при сохранении потребности в антикоагулянтах можно начать использование пероральных антикоагулянтов (подбор дозы антагониста витамина К необходимо начинать с низких доз).

Другие побочные эффекты, описанные при использовании НФГ, включают различные проявления аллергии, остеопороз (при длительном использовании высоких доз), гиперкалиемию (за счет угнетения синтеза альдостерона), головную боль, озноб, повышение температуры тела; тошноту, рвоту, запор; частую или длительную эрекцию, повышение активности трансаминаз (обычно бессимптомное, возможна нормализация при продолжении лечения), местные реакции в местах подкожных инъекций (раздражение, боль, гематома, редко изъязвление, некроз кожи), периферическую нейропатию, облысение.

Противопоказания и предостережения. НФГ противопоказан при гиперчувствительности, содержании тромбоцитов в крови менее 100 × 10^9/л, иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, в анамнезе; неконтролируемом активном кровотечении, предполагаемом внутричерепном кровотечении.

Из-за угрозы возникновения гематом гепарин нельзя вводить внутримышечно. Во время использования гепарина нежелательны любые внутримышечные инъекции.

Требуется осторожность при наличии печеночной и/или почечной недостаточности. В случаях, когда антикоагулянтное действие во время операции нежелательно, внутривенную инфузию НФГ следует прекратить за 4–6 ч до вмешательства. Подкожные инъекции высокой дозы НФГ желательно заранее заменить более управляемой внутривенной инфузией или прекратить за 12–24 ч до вмешательства. НФГ не проникает через плаценту и в грудное молоко, не тератогенен, однако его применение у беременных и при кормлении грудью возможно только по строгим показаниям и при тщательном наблюдении.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС, НПВП, цефалоспоринами, парентеральным введением пенициллина, некоторыми пищевыми продуктами (чеснок, зеленый чай, женьшень, гинкго, конский каштан, некоторые травяные сборы). Увеличение антикоагулянтного эффекта ожидается при сочетании с антигистаминными средствами, тетрациклином, хинидином, дигоксином; уменьшение — при внутривенной инфузии нитроглицерина. При одновременном использовании калийсберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина есть риск гиперкалиемии.

18.2.2. Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные гепарины получают в результате химической или ферментативной деполимеризации НФГ. НМГ состоят из смеси полисахаридов более низкой молекулярной массы, которая колеблется от 1000 до 10 000 Да и составляет в среднем 4000–6000 Да. В Российской Федерации зарегистрированы бемипарин натрия, дальтепарин натрия, надропарин кальция и эноксапарин натрия.

Механизм действия. Данный механизм у НМГ и НФГ сходен, однако из-за преобладания более коротких полисахаридных цепей НМГ в большей степени способствуют нейтрализации антитромбином фактора свертывания крови Ха, чем тромбина.

НМГ в большей степени стимулируют высвобождение ингибитора пути тканевого фактора и предупреждают острофазовое увеличение уровня фактора фон Виллебранда в крови, меньше связываются с тромбоцитами, тромбоцитарным фактором 4 и остеобластами. Эти свойства лежат в основе менее выраженной способности активировать тромбоциты, вызывать иммунную тромбоцитопению и остеопороз.

Фармакокинетика. После внутривенного введения НМГ действие начинается немедленно, максимальная анти-Ха- и анти-IIа-активность в плазме крови достигается примерно за 5 мин. В зависимости от дозы и препарата повышенная анти-Ха-активность может сохраняться в течение 5–8 ч, анти-IIа-активность исчезает быстрее (за 2–4 ч).

При подкожном введении биодоступность НМГ составляет как минимум 90%. Максимальная анти-Ха-активность в плазме крови достигается через 3–4 ч и сохраняется повышенной не менее 12 ч (зависит от дозы и препарата). Поэтому для поддержания устойчивого уровня антикоагуляции достаточно подкожного введения 1–2 р./сут.

НМГ в значительно меньшей степени, чем НФГ, связываются с белками крови, эндотелиальными клетками и макрофагами.

Выведение НМГ осуществляется преимущественно почками (ненасыщаемый линейный механизм элиминации) и не зависит от дозы. При почечной недостаточности клиренс уменьшается (особенно выраженные изменения происходят при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). При беременности фармакокинетика НМГ меняется из-за изменения объема распределения, с одной стороны, и увеличения клубочковой фильтрации — с другой.

Из-за лучшей биодоступности, более длительного *T½* и клиренса, не зависящего от дозы, ответ на введение НМГ более предсказуем, чем на введение НФГ.

Препараты НМГ получают из НФГ с помощью различных химических процессов; в итоге они заметно отличаются по составу и биологической активности (*табл. 18.3*). Поэтому их рассматривают как отдельные, невзаимозаменяемые ЛС. Соответственно результаты, полученные с одним НМГ, нельзя механически переносить на другие препараты, относящиеся к этой группе. Выбор НМГ и подходы к дозированию должны основываться на данных об эффективности и безопасности, полученных в КИ с каждым конкретным препаратом по каждому конкретному показанию. Из-за сложности, непостоянства и недостаточной изученности химического состава при воспроизведении оригинальных препаратов НМГ можно создать только в чем-то похожее, но не абсолютно идентичное ЛС (биологический аналог). Проблема клинической взаимозаменяемости оригинальных препаратов НМГ и их биологических аналогов пока не решена.

Особенности дозирования. НМГ дозируют в единицах активности против Ха-фактора свертывания крови (анти-Ха-МЕ). Схема дозирования каждого НМГ индивидуальна и представлена в аннотациях к препаратам.

С учетом достаточно предсказуемой фармакокинетики полагают, что для выбора лечебной дозы НМГ в большинстве случаев можно ориентироваться только на массу тела больного. Эффективность и безопасность такого подхода продемонстрирована во многих КИ. Схема дозирования отдельных НМГ предполагает предварительное внутривенное введение болюса. Для профилактики венозных тромбозов используют как фиксированные (без учета массы тела), так и подобранные по ней дозы НМГ (особенности дозирования зависят от показания, степени риска и препарата).

Таблица 18.3

Некоторые свойства препаратов низкомолекулярного гепарина

Свойство	Препарат			
	бемипирин натрия	**далтепарин натрия**	**надропарин кальция**	**эноксапарин натрия**
Средняя молекулярная масса, Да	3600	6000	4300	4300
Биодоступность*, %	96	87	98	92
*T½**, ч	П/к: 5,3	В/в: 1,8–2,3 П/к: 2,8 ч	В/в: 2,2–3,5 П/к: 3,7 ч	В/в: 3,8–4,0 П/к: 4,1
Соотношение активности против фактора свертывания крови Xa к активности против фактора свертывания крови IIa	8,0	1,9–3,2	2,5–4,0	3,3–5,3

Примечание: * — на основании анти-Xa-активности; в/в — внутривенно; п/к — подкожно.

Внутрисосудистые манипуляции на коронарных артериях осуществляют после внутривенного болюсного введения НМГ (эноксапарина) без обязательного контроля достигнутого уровня антикоагуляции.

Коррекция дозы с учетом анти-Xa-активности в крови может потребоваться при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, беременности, выраженном ожирении. При этом рекомендуется поддерживать следующие уровни анти-Xa-активности в крови во время максимального действия НМГ (через 4–6 ч после подкожной инъекции): для профилактического использования низких доз 0,1–0,5 МЕ/мл; для лечебных доз, вводимых 2 р./сут, 0,5–1 МЕ/мл; для лечебных доз, вводимых 1 р./сут 1–2 МЕ/мл.

Показания. В целом соответствуют показаниям к применению НФГ; особенности использования каждого из препаратов НМГ изложены в рекомендациях производителя.

Побочные эффекты. Наиболее частое осложнение — кровотечения. Антидотом НМГ служит протамина сульфат, однако он не способен полностью устранить антитромботическую активность НМГ. Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином, встречается реже, чем при использовании НФГ; НМГ способны реагировать с антителами, образовавшимися при введении НФГ. Критерии диагностики и подходы к лечению этого осложнения аналогичны рассмотренным ранее для НФГ.

Другие побочные эффекты, описанные при использовании НМГ, включают различные проявления аллергии, остеопороз (встречается реже, чем при использовании НФГ), гиперкалиемию (за счет угнетения синтеза альдостерона), повышение температуры тела, тошноту и понос, повышение активности трансаминаз (обычно бессимптомное, возможна нормализация при продолжении лечения), местные реакции в местах подкожных инъекций (раздражение, уплотнение, гематома, редко изъязвление, некроз кожи).

Противопоказания и предостережения. Аналогичны НФГ. Также НМГ противопоказаны при аллергии к продуктам из свинины. В ситуациях, когда НМГ являются препаратами выбора, их использование считают возможным у больных с концентрацией тромбоцитов в крови выше 50 × 109/л и противопоказанным, если она не достигает 25 × 109/л.

У беременных анти-Ха-активность в крови может оказаться ниже, чем ожидалось, поэтому при использовании лечебных доз НМГ оправдан периодический контроль достигнутого уровня анти-Ха-активности. При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин также целесообразно периодически оценивать анти-Ха-активность в крови и при необходимости изменять дозу НМГ (для некоторых препаратов предложены схемы использования, не предполагающие определения анти-Ха-активности при тяжелой почечной недостаточности).

Введение терапевтической дозы НМГ, вплоть до начала операции, особенно на открытой грудной клетке, способно увеличить риск кровопотери. В этих случаях рекомендуют заменить НМГ на внутривенную инфузию НФГ за 24 ч до вмешательства.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС, НПВП.

18.2.3. Фондапаринукс натрия

Фондапаринукс натрия — синтетический пентасахарид, катализирующий селективную инактивацию фактора свертывания крови Ха. Его основные свойства были рассмотрены ранее (см. *табл. 18.2*).

Механизм действия. Фондапаринукс натрия — аналог участка молекулы гепарина, с помощью которой он взаимодействует с антитромбином. В результате из каскада свертывания крови селективно удаляется фактор свертывания крови Ха. Фондапаринукс практически не взаимодействует с тромбоцитами, тромбоцитарным фактором 4, белками в плазме крови и остеобластами.

Фармакокинетика. При подкожном введении биодоступность составляет 100%. После подкожного введения 2,5 мг максимальная стабильная концентрация и активность против фактора в плазме крови Ха достигается через 2–3 ч; *T½* составляет 17–21 ч, препарат в неизмененном виде выводится из организма почками. Выведение фондапаринукса натрия замедляется при клиренсе креатинина ниже 80 мл/мин. У больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин его элиминация удлиняется особенно сильно (примерно наполовину). Аналогичная закономерность отмечается у больных старше 75 лет и с массой тела менее 50 кг.

Особенности дозирования. При профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей, лечении тромбоза подкожных вен нижних конечностей и острого коронарного синдрома фондапаринукс натрия вводится подкожно в дозе 2,5 мг 1 р./сут без учета массы тела. При лечении тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочных артерий используются более высокие дозы данного препарата. Так, подкожно 1 р./сут больным с массой тела меньше 50 кг вводят 5 мг, с массой тела 50–100 кг — 7,5 мг, а при более 100 кг — 10 мг.

Показания. Раннее лечение острого коронарного синдрома, профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей, лечение острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочных артерий, лечение острого тромбоза подкожных вен нижних конечностей.

Побочные эффекты. Наиболее частое осложнение — кровотечения. В дозе 2,5 мг 1 р./сут частота кровотечений меньше, чем при использовании лечебных доз НМГ (эноксапарина). Антидота к фондапаринуксу нет. Риск возникновения иммунной тромбоцитопении крайне низкий; есть опыт применения для лечения иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином.

Также возможны различные проявления аллергии, гипокалиемия, повышение температуры тела; тошнота, понос; боль в животе, запор; повышение уровней АсТ, АлТ (обычно бессимптомное), местные реакции в местах подкожных инъекций (сыпь, зуд, гематома).

Противопоказания и предостережения. Фондапаринукс противопоказан при аллергии или гиперчувствительности, геморрагическом диатезе, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин при лечении коронарных больных, менее 30 мл/мин при профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений), активном тяжелом кровотечении, бактериальном эндокардите. Из-за недостаточной изученности фондапаринукс нежелательно использовать при беременности.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС, НПВП.

18.2.4. Бивалирудин

Бивалирудин — ингибитор тромбина прямого действия.

Механизм действия. Бивалирудин — синтетический полипептид, состоящий из 20 аминокислот, аналог гирудина, прямой избирательный ингибитор фактора свертывания крови IIa (тромбина). Способен инактивировать как тромбин, циркулирующий в крови, так и находящийся внутри тромба. Первоначально молекула бивалирудина стойко соединяется с молекулой тромбина, блокируя ее каталитический центр и участок для связи с фибрином. В последующем фрагмент, контактирующий с каталитическим центром тромбина, отщепляется, и тромбин восстанавливает свою активность. С этим свойством связана обратимость действия бивалирудина.

Фармакокинетика. Бивалирудин вводится внутривенно и обладает самым коротким *T½* среди парентеральных антикоагулянтов (25 мин). Из-за достаточной предсказуемости эффекта в настоящее время применяют фиксированные дозы препарата, не требующие коагулологического контроля. Около 20% неизмененного препарата выводится почками.

Особенности дозирования. Перед чрескожным вмешательством на коронарных артериях — внутривенно болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости введение можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч, а затем в дозе 0,25 мг/кг/ч, вплоть до 12 ч). При клиренсе креатинина 30–59 мл/мин скорость инфузии следует уменьшить до 1,4 мг/кг/ч. При начале введения до диагностической коронарной ангиографии: внутривенно болюсно 0,1 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг/ч продолжительностью до 72 ч включительно; перед чрескожным вмешательством на коронарных артериях — дополнительно болюсом 0,5 мг/кг с последующей инфузией, как описано выше.

Показания. Чрескожные коронарные вмешательства, в т.ч. первичные процедуры при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента *ST* на ЭКГ и инвазивный подход к ведению больных в ранние сроки лечения острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ. Бивалирудин может использоваться при чрескожном коронарном вмешательстве у больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также для лечения иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином.

Побочные эффекты. Кровотечения, аллергические реакции. Антидота к бивалирудину нет, но с учетом очень короткого *T½* это не считается ограничением.

Противопоказания и предостережения. Бивалирудин противопоказан при аллергии или гиперчувствительности, продолжающемся клинически значимом кровотечении, геморрагическом диатезе, тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии, подостром бактериальном эндокардите, клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин; в возрасте до 18 лет.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС, НПВП.

18.3. Антикоагулянты для приема внутрь

18.3.1. Антагонисты витамина К

Антитромботический эффект антагонистов витамина К реализуется за счет угнетения синтеза в печени полноценных факторов свертывания крови. В зависимости от химической структуры выделяют производные монокумарина (варфарин, аценокумарол) и индандиона (фениндион). Другие антагонисты витамина К в Российской Федерации не зарегистрированы. Предпочтительный препарат — варфарин, который наиболее широко используется и лучше всего изучен.

Механизм действия. Антагонисты витамина К угнетают фермент, преобразующий витамин К в его эпоксидную форму, необходимый для карбоксилирования ряда факторов свертывания крови, образующихся в печени (протромбина, VII, IX и X). В результате синтезируются частично декарбоксилированные белки со сниженной коагуляционной активностью. Также под действием антагонистов витамина К угнетается карбоксилирование протеинов С и S, обладающих антикоагулянтными свойствами.

Быстрота наступления эффекта зависит не только от воздействия антагонистов витамина К на синтез факторов свертывания крови, но и от времени сохранения в крови образовавшихся ранее полноценных факторов свертывания. Антитромботическое действие препаратов этой группы связывают в первую очередь с исчезновением из крови полноценно функционирующего протромбина. С учетом *T½* протромбина (60–72 ч) полный эффект антагонистов витамина К ожидается примерно через 5 сут от начала подбора дозы.

Фармакокинетика. Антагонисты витамина К быстро и почти полностью всасываются при приеме внутрь и более чем на 90% связываются с белками крови (преимущественно с альбумином). Кумулируются при повторном приеме. Метаболизируются в печени, неактивные метаболиты выводятся почками. Свойства отдельных препаратов представлены в *табл. 18.4*.

Индивидуальный ответ на прием антагонистов витамина К зависит от многих факторов: возраста, пола, массы тела, расовой принадлежности, генетических особенностей (полиморфизмы гена цитохрома P_{450} 2C9, участвующего в метаболизме производных кумарина, и VCORK1, кодирующего молекулу-мишень для препаратов этой группы), характера основного и сопутствующих заболеваний, взаимодействия с другими ЛС, особенностей питания, приверженности к лечению.

Таблица 18.4

Некоторые свойства антагонистов витамина К

Свойства	Препарат		
	варфарин	**аценокумарол**	**фениндион**
*T½**, ч	36–42	8–14	Около 5
Метаболизм	Печень	Печень	Печень
Путь выведения	Почки	Почки	Почки
Сохранение эффекта после отмены**, сут	2–5	2–4	1–4

* Может существенно различаться у различных больных и у одного и того же больного.
** Время, в течение которого МНО возвращается к значениям, отмеченным до лечения.

Особенности дозирования. Непредсказуемость эффекта, зависимость действия от множества факторов и связанная с этим изменчивость уровня антикоагуляции определяют необходимость коагулологического контроля при применении антагонистов витамина К. Методом контроля для препаратов этой группы стало международное МНО, определяемое по формуле:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного/среднее нормальное ПВ})^{\text{МИЧ}},$$

где ПВ — протромбиновое время; МИЧ — международный индекс чувствительности (используемого тромбопластина).

В зависимости от показаний на практике обычно используют два диапазона значений МНО: 2,5 (с возможными колебаниями от 2 до 3) и 3 (с возможными колебаниями от 2,5 до 3,5); в отдельных случаях может потребоваться поддержание более высоких значений МНО. Эффективность и безопасность антагонистов витамина К напрямую зависит от стойкости поддержания терапевтических значений МНО (времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона). При МНО > 3,5 сильно возрастает риск кровотечений, при МНО < 2 эффективность антагонистов витамина К быстро снижается. Поддерживать целевые значения МНО легче при использовании препаратов в большим *T½*.

Антагонисты витамина К способны достаточно быстро подавить синтез полноценных факторов свертывания крови в печени. Однако из-за длительного *T½* циркулирующего протромбина полное антикоагулянтное действие проявляется не менее чем через 5 сут, даже если терапевтические значения МНО будут достигнуты в более ранние сроки от начала подбора дозы. Быстрое снижение содержания в крови антикоагулянтного протеина С, обладающего коротким *T½*, может стать причиной гиперкоагуляции и тромботических осложнений в первые 36 ч после начала применения антагонистов витамина К. Реальная опасность такого осложнения существует у больных с дефицитом протеина С. Предотвратить его позволяет начало применения антагонистов витамина К с малых доз и одновременное использование лечебных доз гепарина.

В начале лечения препараты рекомендуют назначать в невысокой дозе (для варфарина 5–10 мг/сут). Применение начальной дозы варфарина 10 мг в первые двое суток по сравнению с дозой 5 мг позволяет немного быстрее достичь терапевтических значений МНО. У пожилых пациентов при нарушении питания, заболеваниях печени и почек, ХСН, использовании ЛС, усиливающих действие антагонистов ви-

тамина К (например, амиодарон), повышенном риске кровотечений, а также неизвестной генетической чувствительности следует использовать более низкие начальные дозы (для варфарина — не выше 5 мг/сут).

МНО следует определить до начала лечения, через 2–3 дня от начала приема препарата, затем начиная со 2-й или 3-й доз ежедневно (или раз в несколько дней) до тех пор, пока в течение двух последовательных дней не будут сохраняться терапевтические (целевые) значения показателя. В последующие 1–2 нед. МНО рекомендуют определять 2–3 р./нед. При сохранении желаемых значений МНО кратность определений уменьшают до 1 р./4 нед., при стабильном значении МНО — до 1 р./3 мес.

Дополнительный контроль МНО требуется при нарушенной функции печени, возникновении интеркуррентных заболеваний, применении препаратов, влияющих на эффективность антагонистов витамина К, выраженных изменениях в диете (особенно включающей зеленые салаты и овощи) и характере использования алкоголя. При изменении дозы антагониста витамина К или смене производителя варфарина вновь необходимо более частое определение МНО.

Полное антитромботическое действие антагонистов витамина К проявляется как минимум через 5 сут, и доза считается подобранной не ранее чем в двух последовательных анализах с интервалом примерно сутки (два последовательных дня), если будут получены близкие значения МНО в границах целевого диапазона. Если требуется быстрое начало действия антикоагулянтов, одновременно с началом подбора дозы антагониста витамина К следует использовать парентеральное введение лечебных доз препаратов гепарина или фондапаринукса. Отменить парентеральное введение антикоагулянтов можно не раньше, чем через 5 сут после начала подбора дозы антагониста витамина К, и только после достижения стойких терапевтических значений МНО (как минимум два последовательных дня).

Показания. Первичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей, лечение острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочных артерий, длительная вторичная профилактика тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочных артерий, профилактика и лечение артериальных тромбоэмболий у больных из группы высокого риска (протезы клапанов сердца, клапанные пороки сердца, фибрилляция предсердий, потенциально эмбологенный тромб в полости левого желудочка), профилактика коронарных осложнений при коронарной болезни сердца, профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

Побочные эффекты. Наиболее частое осложнение — кровотечения. Кровотечения при МНО < 3 часто связаны с травмой, нераспознанным источником кровопотери в ЖКТ или мочевыводящих путях. Для быстрого устранения действия антагонистов витамина К используют витамин K_1, а в наиболее тяжелых случаях — внутривенное введение свежезамороженной плазмы или концентрата протромбинового комплекса, содержащих недостающие факторы свертывания крови.

Другие побочные эффекты включают аллергические реакции, некрозы кожи (возникают в начале лечения из-за тромбоза венул и капилляров в подкожно-жировой клетчатке, риск повышен при дефиците протеинов С и S), головную боль, астению, летаргию, лихорадку; анорексию, тошноту, рвоту, понос, боль в животе, нарушение вкуса, образование язв во рту, парестезии, остеопороз, приапизм, сыпь, дерматит, буллезные высыпания, зуд, облысение, холестериновые микроэмболии

(обычно после нескольких недель лечения), лейкопению, агранулоцитоз, лейкемоидные реакции, нарушение функции печени, повышение активности аминотрансфераз, желтуху, токсический гепатит, нарушение функции почек.

Противопоказания и предостережения. Антагонисты витамина К противопоказаны при аллергии или гиперчувствительности, геморрагическом диатезе, высоком риске кровотечений, внутричерепном кровотечении, тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии, тяжелом поражении печени, бактериальном эндокардите, несоблюдении врачебных рекомендаций, невозможности контролировать МНО.

При использовании эффективной дозы антагонистов витамина К важно избегать травматизации (в т.ч. десен при чистке зубов), нежелательны внутримышечные инъекции.

Перед крупными операциями с высоким риском кровотечения антагонисты витамина К рекомендуют отменять (варфарин за 5 дней, аценокумарол за 1–3 дня), инвазивные вмешательства возможны при МНО < 1,5.

Производные кумарина проникают через плаценту. Риск развития эмбриопатии особенно высок между 6-й и 12-й неделей беременности, однако риск существует и в более поздние сроки. Использование антагонистов витамина К, вплоть до родов, связано с риском возникновения внутричерепных кровоизлияний у новорожденного. Варфарин практически не проникает в грудное молоко и его использование не считают препятствием для кормления грудью.

Основные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС, НПВП, глюкокортикоидами. Многочисленные лекарственные взаимодействия представлены в аннотации к препарату. Антикоагулянтное действие уменьшается при хроническом употреблении алкоголя; повышенном поступлении витамина К с пищей (яйца, говяжья и свиная печень, зеленый чай и покрытые листьями зеленые овощи, некоторые пищевые добавки).

18.3.2. Новые пероральные антикоагулянты

Новые пероральные антикоагулянты, или пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, или пероральные антикоагулянты прямого действия, нейтрализуют один из факторов свертывания в крови. Их основные фармакологические свойства представлены в *табл. 18.5*.

Механизм действия. Новые пероральные антикоагулянты — прямые (не нуждающиеся в кофакторах) избирательные обратимые конкурентные ингибиторы одного из факторов свертывания крови. Дабигатрана этексилат представляет собой пролекарство и после всасывания быстро превращается в дабигатран, апиксабан и ривароксабан не нуждаются в предварительной биотрансформации.

Фармакокинетика. Прием пищи не влияет на абсорбцию апиксабана и дабигатрана этексилата и существенно повышает биодоступность ривароксабана. Эффект достигает максимума через 2–3 ч после приема внутрь, *T½* составляет около 12 ч (*табл. 18.6*). Препараты отличаются по степени участия в их элиминации почек и печени.

Особенности дозирования. Новые пероральные антикоагулянты используются в фиксированных дозах, эффективность и безопасность которых оценена в крупных контролируемых исследованиях с клинически важными конечными точками. Лабораторного контроля выраженности эффекта и индивидуального подбора

Таблица 18.5

Основные фармакологические свойства новых пероральных антикоагулянтов, одобренных для использования в Российской Федерации

Показатель	Дабигатрана этексилат	Апиксабан	Ривароксабан
Инактивация фактора свертывания крови	IIa (тромбин)	Xa	Xa
Биодоступность, %	3–7	50	66 (натощак) Близка к 100 (с приемом пищи)
Влияние приема пищи на абсорбцию	Не влияет	Не влияет	Увеличивает
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Средний *T½*, ч	12–17 (зависит от функции почек)	12	5–9 (у молодых) 11–13 (у пожилых)
Концентрация в крови, ч:			
◆ максимальная	2	1–4	2–4
◆ минимальная	12–24	12–24	16–24
Выведение почками, %	80	27	35
Метаболизм в печени	Нет	Да (выведение)	Да (выведение)
Переносимость со стороны ЖКТ	Диспепсия у 5–10%	Проблем не возникает	Проблем не возникает
Лекарственные взаимодействия	Сильные индукторы и ингибиторы гликопротеина P	Сильные индукторы и ингибиторы гликопротеина P и изофермента цитохрома P_{450} 3A4	Сильные индукторы и ингибиторы гликопротеина P и изофермента цитохрома P_{450} 3A4

дозы на основании лабораторных показателей при использовании новых пероральных антикоагулянтов не предусматривается. Отдельные лабораторные показатели (см. *табл. 18.6*) могут применяться в сложных клинических ситуациях для ориентировочного суждения о выраженности действия нового перорального антикоагулянта (прежде всего для оценки риска серьезных кровотечений). При этом наиболее информативна оценка в период ожидаемой минимальной концентрации препарата в крови (через 12–24 ч после приема внутрь).

Особенности дозирования препаратов зависят от показаний и функции почек. Из-за небольшого *T½* при применении новых пероральных антикоагулянтов особенно важно обеспечить надлежащую приверженность к лечению (регулярный прием препарата).

Показания. Первичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей после ортопедических операций (дабигатрана этексилат), планового протезирования тазобедренного или коленного суставов (апиксабан, ривароксабан), лечение острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии легочных артерий, длительная вторичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии легочных артерий, профилактика

Таблица 18.6

Интерпретация лабораторных показателей состояния системы свертывания крови при использовании новых пероральных антикоагулянтов

Показатель	Дабигатрана этексилат	Апиксабан	Ривароксабан
Пик концентрации в крови после приема внутрь	Через 2 с	Через 1–4 с	Через 2–4 с
Самая низкая концентрация в крови перед приемом очередной дозы	Через 12–24 с	Через 12–24 с	Через 16–24 с
Протромбиновое время	Неинформативно	Неинформативно	Увеличение может указывать на высокий риск кровотечения, но для правильного определения требуется калибровка
МНО	Неинформативно	Неинформативно	Неинформативно
АЧТВ	Увеличение > 2 раз от верхней границы нормы в период минимальной концентрации в крови перед приемом очередной дозы предполагает высокий риск кровотечения	Неинформативно	Неинформативно
Тромбиновое время в разведении (гемоклот)	Значения > 200 нг/мл или > 65 с в период минимальной концентрации в крови перед приемом очередной дозы свидетельствуют о высоком риске кровотечения	Неинформативно	Неинформативно
Анти-Ха-активность	Неприменимо	Нет данных	Нет данных о значениях, сопряженных с риском кровотечения или тромбоза
Экариновое время свертывания крови	Увеличение > 3 раз от верхней границы нормы в период минимальной концентрации в крови перед приемом очередной дозы свидетельствует о высоком риске кровотечения	Не меняется	Не меняется

Примечание: указанные лабораторные показатели не должны использоваться для повседневной оценки соотношения эффективности и безопасности, а также индивидуального подбора доз новых пероральных антикоагулянтов.

инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин после острого коронарного синдрома, протекающего с повышением кардиоспецифических биомаркеров (низкая доза ривароксабана).

Побочные эффекты. Наиболее частое осложнение — кровотечения. Если кровотечение угрожает жизни больного и для его контроля недостаточно прекращения приема антикоагулянта и стандартных мероприятий, для устранения эффекта новых пероральных антикоагулянтов предлагают введение концентрата протромбинового комплекса, активированного фактора свертывания крови VIIa. Однако данные о клиническом значении этих подходов фактически отсутствуют. В первые часы после приема дабигатрана этексилата может быть полезен активированный уголь; удалению препарата из крови способствует гемодиализ. Антидотов к новым пероральным антикоагулянтам нет, но они активно разрабатываются.

Другие побочные эффекты, описанные при использовании новых пероральных антикоагулянтов, включают повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемию, диспепсию, боль в животе (характерны для дабигатрана этексилата), диарею.

Противопоказания и предостережения. Новые пероральные антикоагулянты противопоказаны при аллергии или гиперчувствительности, продолжающемся клинически значимом кровотечении, геморрагическом диатезе, геморрагическом инсульте в анамнезе, клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин (дабигатрана этексилат) или ниже 15 мл/мин (апиксабан, ривароксабан), выраженной печеночной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 18 лет.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС, НПВП. Возможно повышение концентрации в крови при сочетании с сильными ингибиторами и снижение — при сочетании с сильными индукторами гликопротеина Р. Аналогичная закономерность отмечается при сочетании апиксабана и ривароксабана с сильными ингибиторами или индукторами изофермента цитохрома P_{450} 3А4. Соответствующие предостережения и нежелательные сочетания ЛС приведены в рекомендациях производителя.

Лекция 19

АНТИАГРЕГАНТЫ

(*И.С. Явелов*)

Антиагреганты препятствуют образованию тромба за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов (*табл. 19.1*).

Таблица 19.1

Антиагреганты, одобренные для клинического использования в Российской Федерации

Группа по механизму действия	Препарат
Ацетилсалициловая кислота	«Обычные» таблетки Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой Таблетки, содержащие магния гидроксид
Антагонисты рецептора $P2Y_{12}$ к аденозиндифосфату:	
◆ производные тиенопиридина	Тиклопидин, клопидогрел, прасугрел
◆ прямые конкурентные	Тикагрелор
Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов для внутривенного введения	Руцироmаб (монафрам®) Эптифибатид
Дипиридамол (лекарственная форма с улучшенной биодоступностью и замедленным высвобождением действующего вещества)	Таблетки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой

Ацетилсалициловая кислота. *Механизм действия.* Ацетилсалициловая кислота необратимо модифицирует фермент ЦОГ, катализирующий первый этап биосинтеза простаноидов из арахидоновой кислоты, в результате чего в циркулирующих в крови тромбоцитах прекращается образование тромбоксана A_2, оказывающего проагрегантное и сосудосуживающее действие. При этом, несмотря на очень ко-

роткий *T½*, влияние препарата сохраняется длительное время — до тех пор, пока не произойдет существенное обновление пула циркулирующих тромбоцитов (7–10 сут). Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют, что для проявления полного эффекта ацетилсалициловой кислоты на ЦОГ в тромбоцитах достаточно малых доз (75–100 мг).

Влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты на синтез простациклина в сосудистой стенке не столь выражено и заметно короче.

Фармакокинетика. Ацетилсалициловая кислота быстро (за 5–16 мин) и полностью всасывается из желудка и верхних отделов кишечника. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на его выраженность. Абсорбция ускоряется при меньшем размере частиц препарата. При приеме лекарственных форм, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–40 мин, пик антитромбоцитарного эффекта — через 1–2 ч. При использовании низких начальных доз ацетилсалициловой кислоты антитромбоцитарное действие нарастает на протяжении 5–7 сут и для максимального эффекта необходимы повторные приемы препарата.

Кишечнорастворимая оболочка задерживает высвобождение действующего вещества до поступления таблетки в тонкую кишку, где ацетилсалициловая кислота гидролизуется в щелочной среде. В результате замедляется абсорбция и снижается биодоступность ацетилсалициловой кислоты и до пика действия может пройти как минимум 6–8 ч.

Особенности дозирования. Для быстрого начала действия у больных, ранее не принимавших ацетилсалициловую кислоту, необходимо разжевать и проглотить таблетку, содержащую 150–325 мг лекарственного вещества, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой (если доступны только лекарственные формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, первую таблетку надо жевать обязательно). Для длительного приема внутрь могут использоваться лекарственные формы, покрытые и не покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Рекомендуемая доза составляет 75–100 мг 1 р./сут. При вторичной профилактике ишемического некардиоэмболического инсульта или транзиторной ишемической атаки возможно назначение более низких (50 мг/сут). Использование более высоких доз не приводит к повышению эффективности, но увеличивает риск кровотечений и побочных реакций со стороны ЖКТ.

Показания к применению ацетилсалициловой кислоты основываются на результатах крупных рандомизированных исследований, в которых все больные получали заранее определенную дозу препарата. Целесообразность индивидуального подбора дозы и лабораторного контроля неясна. При надлежащей приверженности к лечению и исключении нежелательных лекарственных взаимодействий частота встречаемости больных, недостаточно реагирующих на антитромбоцитарное действие ацетилсалициловой кислоты, представляется низкой.

Показания. Первичная профилактика тромботических осложнений атеросклероза у отдельных больных из группы высокого риска, профилактика и лечение тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями атеросклероза; фибрилляция или трепетание предсердий у больных с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, когда невозможно использование пероральных антикоагулянтов; в дополнение к антагонистам витамина К у больных с механическими протезами клапанов сердца.

Побочные эффекты. Наиболее часто встречаются осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ (диспепсия, тошнота, реже изъязвление, кровотечение). Риск желудочно-кишечного кровотечения как минимум удваивается при использовании препарата в дозе 75–100 мг/сут и растет по мере ее увеличения. Для профилактики желудочно-кишечного кровотечения у больных с повышенной опасностью этого осложнения (включая тех, кто одновременно принимает несколько антитромботических препаратов) наряду с использованием низких (минимально эффективных) доз препарата необходимо использование ингибиторов протонного насоса. Особые лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты (покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержащие магния гидроксид) могут способствовать уменьшению частоты диспептических расстройств и повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, выявляемых при гастроскопии; доказательства их способности предотвратить желудочно-кишечные кровотечения отсутствуют. Для профилактики внутричерепных кровотечений рекомендуется применение невысоких доз ацетилсалициловой кислоты и строгое поддержание нормального АД.

Другие побочные эффекты, описанные при использовании ацетилсалициловой кислоты, включают аллергические реакции, бронхоспазм, снижение клиренса креатинина (в дозах менее 325 мг/сут обычно мало выражено; возможно преимущественно у пожилых с гипоальбуминемей, при ХПН, гломерулонефрите, гломерулосклерозе), нарушение функции печени, синдром Рейе у детей (угрожающая жизни энцефалопатия с поражением печени).

Противопоказания и предостережения. Ацетилсалициловая кислота противопоказана при аллергии или гиперчувствительности к салицилатам, геморрагическом диатезе, эрозивно-язвенном поражении ЖКТ в фазе обострения, продолжающемся кровотечении, тяжелой печеночной недостаточности. У больных бронхиальной астмой, полипозом носа могут возникнуть аллергические реакции. Рекомендуется избегать назначения при кормлении грудью и в возрасте до 16 лет (риск возникновения синдрома Рейе).

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС. Выраженность ульцерогенного действия увеличивается в сочетании с НПВП, глюкокортикоидами. Нецелесообразно одновременное применение с ибупрофеном и напроксеном (из-за конкуренции за участок связывания с ЦОГ-1 возможно ослабление антитромбоцитарного действия ацетилсалициловой кислоты).

Ингибиторы рецептора $P2Y_{12}$ к аденозиндифосфату. Препараты этой группы за счет разных механизмов угнетают функциональную активность рецептора $P2Y_{12}$ на поверхности тромбоцитов к одному из индукторов агрегации — аденозиндифосфату.

Механизм действия. Производные тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел) относятся к пролекарствам. Активный метаболит, образующийся при биотрасформации этих препаратов в печени с участием изоферментов цитохрома P_{450}, необратимо модифицируют рецептор $P2Y_{12}$ на поверхности тромбоцитов. В результате функционирование данного рецептора прекращается на весь период жизни тромбоцита (7–10 сут). Клопидогрел характеризуется достаточно сложным двухступенчатым метаболизмом в печени; количество образующегося активного метаболита зависит в т.ч. от ряда генетических особенностей (прежде всего полиморфизма

гена цитохрома P_{450} 2C19). Активные метаболиты прасугрела и клопидогрела аналогичны по биологической активности, но из-за более простого одноступенчатого метаболизма в печени активный метаболит прасугрела образуется быстрее и в большем количестве. *T½* активного метаболита клопидогрела составляет около 6 ч, прасугрела 2–15 ч.

Тикагрелор — производное пиримидина (триазолпиримидин), прямой избирательный обратимый ингибитор рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов. Действует непосредственно (не нуждается в предварительном метаболизме), эффект зависит от поддержания достаточной концентрации в крови. Кроме того, имеет активный метаболит, который образуется в печени с участием изофермента цитохрома P_{450} 3A4 и также обратимо угнетает рецептор $P2Y_{12}$ тромбоцитов. *T½* тикагрелора составляет 6–13 ч. Наряду с влиянием на функцию тромбоцитов тикагрелору свойственны и другие эффекты. Последние связывают с его способностью блокировать захват аденозина клетками (что приводит к увеличению концентрации эндогенного аденозина) и/или стойко блокировать $P2Y_{12}$ рецепторы вне тромбоцитов за счет постоянно повышенной концентрации препарата в крови (одышка, паузы в сокращениях желудочков, преходящее повышение уровня креатинина и мочевой кислоты в крови и, возможно, ряд других).

Фармакокинетика. После приема пищи биодоступность тиклопидина увеличивается примерно на 20%, при применении после антацида снижается на 20%. На абсорбцию клопидогрела и тикагрелора прием пищи и антацидов не влияет. Необходимость предварительного метаболизма производных тиенопиридина приводит к задержке появления их антитромбоцитарного действия; для ускорения наступления эффекта используют нагрузочную дозу препаратов. При приеме нагрузочных доз наиболее медленно наступает эффект тиклопидина, несколько быстрее — клопидогрела (через 2–6 ч) и наиболее быстро — прасугрела и тикагрелора (в ближайшие 2–4 ч). При использовании прасугрела и тикагрелора в ранние сроки острого коронарного синдрома их эффект проявляется медленнее, что может быть связано в т.ч. с одновременным введением морфина. Максимальная степень угнетения агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ в дозе 20 мкмоль/л на клопидогреле составляет в среднем 60%, при применении прасугрела и тикагрелора — около 90%. После отмены тиклопидина агрегация тромбоцитов постепенно нормализуется в пределах 7–14 сут, клопидогрела — 7 сут, прасугрела — 7–9 сут, тикагрелора — 4–5 сут.

Особенности дозирования. Тиклопидин: для быстрого начала действия первая нагрузочная доза для приема внутрь — 500 мг; поддерживающая доза внутрь — 250 мг 2 р./сут.

Клопидогрел: для быстрого начала действия первая нагрузочная доза для приема внутрь — 300–600 мг (в зависимости от показаний); поддерживающая доза внутрь — 75 мг 1 р./сут.

Прасугрел: нагрузочная доза для приема внутрь — 60 мг; поддерживающая доза внутрь — 10 мг 1 р./сут (у больных 75 лет и старше, при массе тела менее 60 кг предлагают уменьшить дозу до 5 мг 1 р./сут).

Тикагрелор: нагрузочная доза для приема внутрь — 180 мг; поддерживающая доза внутрь — по 90 мг 2 р./сут.

Показания к применению блокаторов рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов основываются на результатах крупных рандомизированных исследований, в которых все

больные получали заранее определенную дозу препарата. Целесообразность индивидуального подбора дозы и клиническое значение лабораторного контроля неясны, поскольку полученные данные противоречивы.

Показания. Тиклопидин в качестве монотерапии: профилактика сосудистых осложнений при облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей (перемежающаяся хромота), после некардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, после эпизода нестабильной стенокардии. В сочетании с ацетилсалициловой кислотой: стентирование коронарных артерий. Обычно используется вместо клопидогрела при его непереносимости, когда нельзя применить другие блокаторы рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов.

Клопидогрел в качестве монотерапии: длительная профилактика ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, после недавно перенесенного инфаркта миокарда (от нескольких дней до 35 сут) или ишемического инсульта (от 1 нед. до 6 мес.). В сочетании с ацетилсалициловой кислотой: раннее лечение и вторичная профилактика острого коронарного синдрома, стентирование коронарных, сонных или периферических артерий; есть доказательство пользы при применении в течение 3 нед. начиная с первых суток малого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки.

Прасугрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой: коронарное стентирование в ранние сроки острого коронарного синдрома. Условие начала использования прасугрела — отсутствие предварительного приема клопидогрела или тикагрелора.

Тикагрелор в сочетании с ацетилсалициловой кислотой: острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ у больных с умеренным и высоким риском неблагоприятного исхода; инфаркт миокарда с подъемами сегмента *ST* на ЭКГ в случаях, когда планируется первичное чрескожное вмешательство на окклюзированной коронарной артерии. В первые сутки лечения острого коронарного синдрома на тикагрелор можно переходить и у больных, принимающих клопидогрел.

Побочные эффекты. Тиклопидин: кровотечения; диспепсия, тошнота; возможно развитие нейтропении, тромбоцитопении, агранулоцитоза и апластической анемии (отмена препарата в основном приводит к нормализации показателей). Редким, но крайне тяжелым осложнением считается тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, которая характеризуется тромбоцитопенией, гемолитической анемией и повышенным уровнем фрагментоцитов в периферической крови. Клинически проявляется неврологическими симптомами (головная боль, нарушение сознания, парез, афазия) и появлением геморрагического диатеза (пурпура, носовые и желудочно-кишечные кровотечения). Необходима немедленная отмена тиклопидина. Указанные осложнения обычно возникают в первые 3 мес. после начала приема тиклопидина, поэтому в эти сроки каждые 2 нед. необходимо выполнять развернутый анализ крови.

Клопидогрел: побочные эффекты, аналогичные как у тиклопидина, а также к ним относятся сыпь, понос. Нейтропения и другие побочные осложнения, связанные с угнетением кроветворения, возникают значительно реже. При массовом применении клопидогрела описаны только единичные случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Эти осложнения развиваются в первые 2 нед. после начала приема препарата.

Прасугрел: кровотечения, сыпь.

Тикагрелор: кровотечения; одышка, не связанная с сердечной недостаточностью, брадикардией или нарушением функции легких; паузы в последовательности желудочковых сокращений (обычно бессимптомные), повышение уровня креатинина и мочевой кислоты в крови (исчезает после отмены препарата).

Противопоказания и предостережения. Тиклопидин противопоказан при аллергии или гиперчувствительности, геморрагическом диатезе, активном кровотечении, геморрагическом инсульте, активной язве в ЖКТ, тяжелой печеночной недостаточности, нейтропении, тромбоцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуре в анамнезе, беременности.

Клопидогрел противопоказан при аллергии или гиперчувствительности, геморрагическом диатезе, активном кровотечении, геморрагическом инсульте, активной язве в ЖКТ, тяжелой печеночной недостаточности, кормлении грудью.

Прасугрел противопоказан при аллергии или гиперчувствительности, активном патологическом кровотечении, инсульте или транзиторной ишемической атаке в анамнезе, тяжелой печеночной недостаточности, кормлении грудью, в возрасте до 18 лет.

Тикагрелор противопоказан при аллергии или гиперчувствительности, активном патологическом кровотечении, внутричерепном кровоизлиянии в анамнезе, умеренной или тяжелой печеночной недостаточности, одновременном использовании сильных ингибиторов CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавид и др.); гиперурикемической нефропатии.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС.

Тиклопидин: всасывание уменьшается при одновременном применении антацидов, содержание в крови увеличивается при сочетании с циметидином.

Клопидогрел: антитромбоцитарное действие уменьшается при сочетании с омепразолом и лансопразолом, однако не доказано, что этот лабораторный феномен имеет неблагоприятные клинические последствия.

Тикагрелор: увеличение концентрации в крови при сочетании с ингибиторами CYP3A4, снижение — при сочетании с индукторами CYP3A4. Из-за выраженного увеличения концентрации симвастатина и ловастатина в крови их сочетанное применение в дозах свыше 40 мг с тикагрелором не рекомендуется. Увеличение содержания в крови дигоксина, циклоспорина и других ЛС, в выведении которых участвует Р-гликопротеин.

Дипиридамол. При лечении сердечно-сосудистых заболеваний может использоваться только лекарственная форма дипиридамола пролонгированного действия с улучшенной биодоступностью.

Механизм действия. Дипиридамол угнетает фермент фосфодиэстеразу в тромбоцитах, что приводит к накоплению в тромбоцитах цАМФ, обладающего антиагрегантным действием. Кроме того, он способен блокировать захват аденозина эритроцитами и клетками эндотелия, а также стимулировать синтез NO и простациклина в эндотелии сосудистой стенки.

Фармакокинетика. Абсорбция обычных лекарственных форм препарата может быть непостоянной; имеются лекарственные формы с замедленным высвобождением и улучшенной биодоступностью. Дипиридамол выводится преимуществен-

но с желчью после образования в печени конъюгатов с глюкурониковой кислотой и подвергается энтерогепатической циркуляции. Максимальная концентрация препарата в крови отмечается примерно через 75 мин, *T½* составляет около 10 ч.

Особенности дозирования. Лекарственная форма с замедленным высвобождением внутрь по 200 мг 2 р./сут. В Российской Федерации существует только в виде фиксированного сочетания с ацетилсалициловой кислотой (таблетка содержит 200 мг дипиридамола и 25 мг ацетилсалициловой кислоты).

Показания. Вторичная профилактика ишемического некардиоэмболического инсульта или транзиторной ишемической атаки.

Побочные эффекты. Тошнота, головокружение, головная боль, миалгия, артериальная гипотензия, прилив крови к лицу, сердцебиение. Редко утяжеление симптомов коронарной болезни сердца, мигрени, тромбоцитопения.

Противопоказания и предостережения. Дипиридамол противопоказан при аллергии или гиперчувствительности, геморрагическом диатезе, остром коронарном синдроме, распространенном стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий, субаортальном стенозе, декомпенсированной сердечной недостаточности, выраженной артериальной гипотензии, тяжелой артериальной гипертензии, тяжелых нарушениях ритма сердца, повышенном риске кровотечения, хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной или печеночной недостаточности.

Основные лекарственные взаимодействия. Усиливает действие вазодилататоров, антигипертензивных средств, антиаритмических препаратов; следует избегать совместного назначения с антацидами. Производные метилксантина могут ослабить сосудорасширяющее действие.

Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов. Применяются только ЛС для внутривенного введения. Их основные фармакологические свойства представлены в *табл. 19.2*.

Механизм действия. Препараты этой группы воздействуют на конечную стадию агрегации тромбоцитов, блокируя участок взаимодействия гликопротеинов IIb/IIIa

Таблица 19.2

Основные фармакологические свойства блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов

Свойство	Препарат	
	руцироmаб (монафрам®)	эптифибатид
Структура	Антитело	Пептид
Молекулярная масса	Около 100 000 Да	800 Да
Сродство к другим интегринам	Нет данных	Селективен для гликопротеинов IIb/IIIa
Связывание с белками плазмы	Нет данных	25%
Начало действия при в/в введении	Минуты	Минуты
T½: ◆ в плазме крови ◆ на рецепторе	 Около 4 ч Часы	 2,5 ч Секунды
Обратимость действия на агрегацию тромбоцитов	До 6 сут	4–8 ч
Элиминация	Нет данных	50% почки

на поверхности тромбоцитов с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами. Руциромаб образуют неспецифичное и стойкое соединение с гликопротеином IIb/IIIa, эптифибатид, являются конкурентными избирательными блокаторами гликопротеина IIb/IIIa.

Фармакокинетика. Руциромаб достаточно стойко и малообратимо соединяется с гликопротеинами IIb/IIIa, поэтому для поддержания достаточного антитромбоцитарного эффекта достаточно внутривенного болюсного введения препарата. Антиагрегантное действие эптифибатида зависит от их концентрации в плазме крови и быстро исчезает после прекращения внутривенной инфузии препаратов.

Особенности дозирования. Руциромаб вводится внутривенно, однократно болюсом 0,25 мг/кг в течение 3–5 мин за 10–30 мин до *чрескожного* коронарного *вмешательства*.

Эптифибатид: при начале использования непосредственно перед *чрескожным* коронарным *вмешательством* вводится внутривенно болюсом 180 мкг/кг с последующей инфузией 2 мкг/кг/мин, через 10 мин 2-й болюс 180 мкг/кг; продолжительность инфузии — 18–24 ч. При начале введения за некоторое время до коронарной ангиографии вводится внутривенно болюсом 180 мг/кг, затем инфузия 2 мкг/кг/мин в течение 72–96 ч (после *чрескожного* коронарного *вмешательства* продолжать в течение 18–24 ч). У больных с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин скорость инфузии следует уменьшить до 1 мкг/кг/мин.

Показания. Чрескожные вмешательства на коронарных артериях у больных с повышенным риском тромботических осложнений, внезапно возникшими тромботическими осложнениями во время процедуры или в случаях, когда к моменту начала процедуры не успевает в достаточной степени проявиться антитромбоцитарное действие сочетания ацетилсалициловой кислоты и блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов. Применение эптифибатида возможно с начала медикаментозного лечения нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ (до коронарной ангиографии) у больных с наиболее высоким риском ишемических осложнений, при возобновлении ишемии миокарда, а также при отказе от использования блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов.

Побочные эффекты. Наиболее частым осложнением наблюдаются кровотечения; их риск можно уменьшить, отказавшись от избыточных доз гепарина, при выборе доз НФГ с учетом массы тела больного, быстром выполнении инвазивных процедур, использовании лучевого доступа, раннем удалении интродьюссера. Во время введения блокатора гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов необходимо контролировать уровень гемоглобина, гематокрит, а также активно искать признаки кровотечения. Для срочного устранения антитромбоцитарного действия обычно достаточно отмены тирофибана и эптифибатида. При использовании абциксимаба и руциромаба может потребоваться переливание свежих тромбоцитов.

Частота возникновения тромбоцитопении доходит до 5% (встречаемость случаев тяжелой тромбоцитопении с содержанием тромбоцитов менее 50×10^9/л составляет менее 1%). Может появиться в первые часы после начала введения препаратов и обычно исчезает после их отмены. Для своевременного обнаружения рекомендуют определить содержание тромбоцитов в крови до начала введения препаратов, через 4–6 и 12–24 ч.

Другие побочные эффекты, описанные при использовании блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов, включают артериальную гипотонию, тошноту, рвоту, боль в животе, головную боль, головокружение, боль в спине.

Противопоказания и предостережения. Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов противопоказаны при аллергии или гиперчувствительности, геморрагическом диатезе, продолжающемся кровотечении или кровотечении в предшествующий месяц, клинически значимом желудочно-кишечном кровотечении, кровотечении из мочевых путей, крупном хирургическом вмешательстве или травме в предшествующие 6 нед., остром нарушении мозгового кровообращения в предшествующие 30 сут (эптифибатид), остаточных неврологических нарушениях или геморрагическом инсульте в анамнезе, внутричерепном новообразовании, пороках развития артериовенозной системы или аневризме, использовании антагонистов витамина К в предшествующие 7 сут (кроме случаев, когда МНО не превышает 1,2), содержании тромбоцитов в крови менее 100×10^9/л; тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии, клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин (эптифибатид).

При необходимости быстрого устранения антитромбоцитарного действия блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (тяжелое кровотечение, неотложное оперативное вмешательство) обычно достаточно отмены эптифибатида, при использовании руциромаба может потребоваться переливание свежих тромбоцитов.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС.

Лекция 20

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

(*Е.О. Борисова*)

20.1. Классификация антиаритмических средств

В соответствии с наиболее широко распространенной классификацией Вогана Вильямса выделяют четыре класса антиаритмических препаратов. Последние классифицируются в зависимости от набора электрофизиологических свойств, благодаря которым они вызывают изменения скорости деполяризации и реполяризации клеток проводящей системы сердца (*табл. 20.1*).

Таблица 20.1

Классификация антиаритмических препаратов

Класс	Основное электрофизиологическое действие
Класс I: подкласс IA подкласс IB подкласс IC	Блокаторы быстрых Na^+-каналов. Замедляют скорость проведения импульсов ◆ умеренные блокаторы быстрых Na^+- и блокаторы K^+-каналов ◆ слабые блокаторы быстрых Na^+-каналов ◆ выраженные блокаторы быстрых Na^+-каналов
Класс II	Блокаторы β-адренорецепторов
Класс III	Блокаторы K^+-каналов. Увеличивают продолжительность потенциала действия
Класс IV	Блокаторы медленных Ca^{2+}-каналов синоатриального и AV-узлов

В качестве антиаритмических препаратов в практике используют и другие ЛС, которые по набору своих электрофизиологических свойств не могут быть включены ни в одну из групп классификации Вогана Вильямса. К ним относятся дигоксин, магния сульфат, магния аспарагинат, калия аспарагинат, трифосаденин и др.

Электрофизиологические свойства препаратов определяют сходство их антиаритмического эффекта, но не фармакодинамические характеристики, которые у антиаритмических препаратов, находящихся в одной группе, значительно отличаются.

20.1.1. Блокаторы быстрых натриевых каналов — препараты I класса

Механизм действия. Основная характеристика антиаритмических препаратов I класса: блокируют быстрые натриевые каналы. Вместе с тем многие из них оказывают блокирующее действие и на калиевые каналы (прокаинамид, хинидин, в меньшей степени пропафенон, дизопирамид), хотя и более слабое, чем препараты III класса. Взаимодействие препаратов с натриевыми каналами происходит во время систолического сокращения, когда натриевые каналы открыты. Во время диастолы происходит постепенная диссоциация этой связи. При повышении ЧСС и укорочении диастолы препараты не успевают полностью выйти из связи с натриевыми каналами. Это приводит к их накоплению в каналах и как следствие усилению их блокады. Такое взаимоотношение между ЧСС и выраженностью антиаритмического действия называется *прямой частотной зависимостью,* т.е. чем выше ЧСС, тем сильнее натрийблокирующее действие препаратов. При постоянной деполяризации кардиомиоцитов, например при ишемии, диссоциация препаратов с каналами снижается, поэтому действие блокаторов медленных натриевых каналов (антиаритмических препаратов I класса) более выражено в ишемизированной ткани.

Выраженность антиаритмического эффекта препаратов I класса зависит от скорости, с которой происходит высвобождение препарата из связи с натриевым каналом. Если препарат быстро диссоциирует из этой связи (быстрая кинетика связывания), блокада натриевого канала может быть слабой, а изменения скорости проведения минимальными. Скорость диссоциации комплекса препарат–канал характеризуется константой времени восстановления (t восст.), равной времени, за которое восстанавливается примерно 63% каналов. При высокой скорости восстановления каналов (малые значения t восст.) высокая степень блокады натриевых каналов достигается лишь при тахикардии или на фоне ишемии. При высоких значениях t восст. степень блокады каналов остается примерно одинаковой и в систолу и в диастолу даже при нормальной ЧСС и вне зависимости от наличия ишемии. Соответственно выраженности натрийблокирующего действия препараты I класса подразделяются на три подкласса IA, IB, и IC (*табл. 20.2*).

Препараты класса IA, блокируя быстрые натриевые каналы, замедляют фазу 0 потенциала действия и умеренно замедляют скорость проведения импульса в тканях с быстрым потенциалом действия. Благодаря блокаде калиевых каналов удлиняются потенциал действия и рефрактерность. Препараты способны прекращать циркуляцию волны возбуждения за счет снижения проводимости при наличии анатомического контура повторного входа возбуждения (*reentry*). Эти электрофизиологические эффекты проявляются как в предсердной, так и в желудочковой ткани, поэтому препараты класса IA имеют потенциальную эффективность как при предсердных, так и при желудочковых тахиаритмиях. Препараты способны подавлять автоматизм синусового узла, что чаще проявляется при его патологии.

Таблица 20.2

Характеристика натрийблокирующего действия антиаритмических препаратов I класса

Подкласс	Препарат	t восст., с	Выраженность блокады натриевых каналов
IB	Лидокаин Фенитоин Мексилетин* Токаинид*	0,1 0,2 0,3 0,4	Слабая
IA	Прокаинамид Хинидин* Дизопирамид*	1,8 3,0 9,0	Умеренная
IC	Морацизин* Пропафенон Флекаинид*	10,0 11,0 11,0	Выраженная

* Препараты, не зарегистрированные в России на март 2015 г.

Антиаритмические препараты *класса IB* оказывают относительно малое воздействие на быстрые натриевые каналы при нормальных частотах сердечного ритма, а значит, и на скорость проведения. Их основной эффект состоит в уменьшении продолжительности потенциала действия и как следствие укорочении рефрактерных периодов. Однако при высокой частоте сердечного ритма, а также на фоне ишемии миокарда, гипокалиемии или ацидоза некоторые препараты, например лидокаин, могут существенно замедлять деполяризацию и скорость проведения импульса. На предсердия антиаритмические препараты IB влияют незначительно (за исключением фенитоина) и поэтому полезны только для лечения желудочковых аритмий. Препараты подавляют автоматизм синусового узла.

Для антиаритмических препаратов *класса IC* характерно выраженное действие на быстрые натриевые каналы, т.к. они обладают медленной кинетикой связывания, что определяет существенное замедление скорости проведения даже при нормальных частотах сердечного ритма. Влияние этих препаратов на реполяризацию незначительное. Препараты класса IC оказывают сопоставимый эффект на предсердную и желудочковую ткань и полезны как при предсердных, так и при желудочковых тахиаритмиях. Препараты подавляют автоматизм синусового узла. В отличие от других препаратов IC класса пропафенон способствует небольшому увеличению рефрактерных периодов во всех тканях сердца. Кроме того, пропафенон имеет умеренно выраженное β-блокирующее и кальцийблокирующее свойства.

Фармакокинетика. Большинство препаратов I класса достаточно хорошо и полно всасываются. Медленной и вариабельной абсорбцией отличается фенитоин (*табл. 20.3*). В плазме крови препараты в значительной степени связываются с альбуминами. Хинидин, лидокаин и пропафенон связываются также и с α_1-кислым гликопротеином — белком острой фазы воспаления. При инфаркте миокарда и других острых состояниях концентрация этого белка увеличивается, что приводит к снижению доли свободной фракции препаратов. В таких случаях для достижения антиаритмического эффекта необходимы более высокие дозы препаратов. Связывание дизопирамида с белком плазмы насыщаема и зависит от введенной дозы — чем выше доза, тем меньше процентная доля препарата, связанная с белками. Поэтому при не-

Таблица 20.3

Некоторые показатели фармакокинетики антиаритмических препаратов I класса

Класс I	Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками, %	*Tmax*, ч	*T½*, ч	Выведение почками в неизмененном виде, %
IA	Хинидин* Прокаинамид	70–80 75–95	80–90 15–20	2 1,0 (п/о) 0,25 (в/м)	4–10 3–4	10–30 50–60
	Дизопирамид* Аймалин*	87–95 30	68–89** 65–75	2–3 1,0	4–10 4,0	40–60 < 1
IB	Лидокаин Мексилетин* Фенитоин	30–40 90 98	60–80 50–60 88–96	Сразу*** 1–2 3–12	1,8 ± 0,4 9–15 7–42*	2 4–15 2–8
IC	Пропафенон Морацизин* Лаппаконитин Этацизин*	40 38 38 20	97 95 75	2–3 0,5–2,0 0,5–2,0 2,5–3,0	2–10 1,5–3,0 1–1,2 1,7 в/в 2,2 п/о	< 1–5 < 1

* Не зарегистрированы в России в 2015 г.

** Зависит от дозы.

*** Практически сразу при в/в введении.

большом увеличении общего количества дизопирамида концентрация свободного препарата может увеличиваться значительно. В норме связь фенитоина с белками плазмы достигает 90%. При гипоальбуминемии доля связанного фенитоина может снижаться до 80%, а концентрация свободного препарата при этом удваивается. В этом случае контролируют концентрацию свободного, а не общего фенитоина. Слабой связью с белком отличается прокаинамид.

Несмотря на достаточно полное всасывание, лидокаин, пропафенон, морацизин и лаппаконитин подвергаются значительному метаболизму при первом прохождении через печень, в результате чего их биодоступность снижается. Из-за значительного, но непостоянного эффекта первого прохождения лидокаин не назначают внутрь. Выраженный эффект первого прохождения через печень определяет нелинейную кинетику больших доз пропафенона. При повышении его дозы происходит насыщение одного из ферментов, метаболизирующих препарат, и дальнейшее повышение дозы пропафенона может привести к резкому скачку сывороточной концентрации. Угнетение этого фермента возможно и при совместном назначении пропафенона с хинидином или флуоксетином. Насыщаемый метаболизм с теми же самыми последствиями характерен и для фенитоина. Биодоступность хинидина, дизопирамида, мексилетина, прокаинамида и фенитоина превышает 80%. Фенитоин выступает индуктором микросомальных окислительных ферментов печени, чем определяются многие эффекты взаимодействия этого препарата.

В процессе биотрансформации хинидина, прокаинамида, дизопирамида, лидокаина, пропафенона, морацизина и лаппаконитина образуются активные метаболиты, способные в большей или меньшей степени усиливать или продлевать антиаритмическое действие исходных препаратов. Некоторые из них имеют другие фармакологические свойства. Так, активный метаболит дизопирамида обладает

выраженным холинолитическим действием; N-ацетилпрокаинамид — активный метаболит прокаинамида, проявляет антиаритмические свойства препаратов III, а не I класса, имеет более длинный *T½* (6–10 ч) и не вызывает волчаночно-подобного синдрома. Более длинные *T½* характерны и для некоторых метаболитов мексилетина. Активные метаболиты лидокаина способны конкурировать с лидокаином за участки связывания в быстрых натриевых каналах, а также за ферменты печени, что отражается на активности и продолжительности действия лидокаина. Один из активных метаболитов лаппаконитина проникает через гематоэнцефалический барьер и определяет побочные эффекты: двоение в глазах, головную боль, головокружение. Второй метаболит обладает слабым вазодилатирующим действием.

Хинидин, лидокаин, мексилетин, пропафенон и морацизин практически полностью элиминируются печенью, остальные препараты I класса — печенью и почками.

Из-за высокой экскреции почками в неизмененном виде дозы дизопирамида и прокаинамида при ХПН необходимо снижать. Тяжелые заболевания печени вызывают задержку элиминации лидокаина и пропафенона, что также требует снижения их дозировок.

Применение. *Подкласс IA.* Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин прежде всего используют для купирования мерцательной аритмии и профилактики рецидивов, а также для лечения трепетания предсердий (малоэффективны), пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, частой предсердной и желудочковой экстрасистолии, желудочковой тахикардии. Эффективность этих препаратов для купирования недавно возникшего пароксизма мерцательной аритмии высока, однако использование их для профилактики повторных пароксизмов не может предотвратить рецидивов аритмии более чем у половины больных.

Подкласс IB. Лидокаин, мексилетин, фенитоин применяют для лечения желудочковой экстрасистолии у больных острым инфарктом миокарда. Они относятся к препаратам выбора для лечения желудочковой экстрасистолии вследствие гликозидной интоксикации. Кроме того, эти препараты используют при аритмиях центрального генеза, при анестезии и операциях на сердце. Фенитоин имеет более широкие показания: эффективен не только при желудочковых, но и при наджелудочковых аритмиях, вызванных гликозидной интоксикацией либо другой этиологии.

Подкласс IC. Этмозин, этацизин, пропафенон, лаппаконитин используют как для профилактики, так и для лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий. Их эффективность сравнима с эффективностью препаратов класса IA.

Препараты класса IB неэффективны при мерцательной аритмии и трепетании предсердий, тогда как препараты классов IA и IC могут быть полезны.

По данным большинства исследователей, блокаторы медленных натриевых каналов предотвращают пароксизмы реципрокной желудочковой тахикардии у 20–40% больных. Сочетание препаратов с большой и малой константой восстановления может быть эффективнее и безопаснее монотерапии этими же препаратами, даже в тех случаях, когда ни один из них по отдельности не действует.

Побочные эффекты. Большая часть побочных эффектов антиаритмических препаратов связана с их основными электрофизиологическими действиями. Благодаря удлинению AV-проведения многие антиаритмические препараты класса IA могут вызвать атриовентрикулярную и внутрижелудочковую блокады. Вероятность

их развития повышается с увеличением дозы. Пропафенон и фенитоин также могут нарушать проводимость. Лидокаин не вызывает развития брадикардии и блокад, поскольку не влияет на AV-проведение.

Пропафенон обладает угнетающим действием на синусовый узел и может вызывать слабость синусового узла, а при быстром введении преходящую остановку сердца. В редких случаях возможна AV-диссоциация. Удлинение интервала *QT* характерно для препаратов класса IA и обусловливает риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт». Фенитоин и морацизин способны укорачивать продолжительность интервала *QT,* другие препараты классов IB и IC мало влияют на него.

Аритмогенный (*проаритмический*) *эффект.* Антиаритмические препараты I класса, помимо антиаритмического, способны вызывать аритмогенный эффект, т.е. могут сами провоцировать аритмии, в т.ч. опасные для жизни. Это свойство всех антиаритмических препаратов напрямую связано с их основными механизмами действия, а именно, с изменением скорости проведения и продолжительности рефрактерных периодов. Так, изменение скорости проведения в различных участках петли риентри благоприятствует циркуляции волны возбуждения по контуру повторного входа. Чаще других усугубление реципрокных аритмий вызывают препараты класса IC (пропафенон, флекаинид), т.к. они ощутимо замедляют скорость проведения. В несколько меньшей степени это свойство выражено у препаратов класса IA (хинидин), еще меньше — у препаратов класса IB. Развитие желудочковых тахикардий по механизму повторного входа возбуждения наиболее вероятно у пациентов с заболеваниями сердца на фоне ишемии миокарда и при значительном (на 20–25%) расширении комплекса *QRS.*

При брадикардии удлинение потенциала действия может привести к появлению триггерной активности (псевдоавтоматизма) на фоне ранней последеполяризации и развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт». Этот вид аритмий вызывают антиаритмические препараты класса IA, поскольку именно они способны блокировать калиевые каналы и вызывать удлинение потенциала действия. Возможны и другие аритмогенные эффекты. При назначении антиаритмических препаратов класса IA может возникнуть улучшение проведения через AV-узел, обусловленное наличием у них М-холинолитического эффекта. Возникающее при этом повышение частоты желудочковых сокращений особенно опасно при трепетании предсердий. Холинолитический эффект выражен у хинидина и в меньшей степени у дизопирамида. Препараты класса IB редко оказывают аритмогенное действие.

Гемодинамические эффекты. Большинство антиаритмических препаратов I класса оказывают влияние на показатели гемодинамики, что в зависимости от их выраженности ограничивает возможности их применения, выступая как побочные эффекты. Выраженным *гипотензивным действием* обладают препараты класса IA благодаря способности блокировать α-адренорецепторы (особенно при внутривенном введении). Исключение: дизопирамид, который способен вызывать повышение тонуса артериол. Дизопирамид, а также пропафенон и другие препараты класса IC обладают достаточно выраженным отрицательным инотропным эффектом, из-за которого их не рекомендуют назначать больным ХСН. Прокаинамид оказывает значительно более слабое действие на сократимость миокарда. Наименьшее влияние на уровень АД и сократимость миокарда оказывает лидокаин. Выраженное отрица-

тельное инотропное действие наблюдается только при его высокой концентрации в плазме крови.

Антихолинергическое действие, присущее препаратам класса IA, проявляется улучшением проведения через AV-узел, сухостью во рту, нарушением аккомодации, затруднением мочеиспускания, особенно у пожилых пациентов с гипертрофией предстательной железы. Антихолинергическое действие в меньшей степени выражено у прокаинамида.

Пропафенон может взывать *бронхоспазм*, что обусловлено его способностью блокировать β-адренорецепторы бронхов.

Лечение препаратами классов IA и IC может сопровождаться неблагоприятными явлениями *со стороны ЖКТ*, такими как тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, внутрипеченочный холестаз.

Основные побочные действия класса IB: нежелательные эффекты *со стороны ЦНС*, которые включают головокружение, сонливость, судороги, нарушения слуха, тремор и др. Наименьшее количество побочных реакций наблюдается при применении терапевтических доз лидокаина. Однако в токсических дозах лидокаин, обладая свойствами местных анестетиков, способствует возникновению судорог, обмороков и даже остановке дыхания. Препараты класса IA могут вызывать головные боли и двоение в глазах.

Нежелательные явления центрального генеза — головные боли, нарушения зрения, вкуса, парестезии, нарушения координации, могут развиваться и при лечении препаратами класса IC.

Помимо перечисленных эффектов отдельные препараты I класса способны вызывать аллергические реакции (дизопирамид, пропафенон, фенитоин, аймалин, хинидин), агранулоцитоз (фенитоин, пропафенон, аймалин), лейкопению (фенитоин, пропафенон), тромбоцитопении (фенитоин, пропафенон, хинидин), лекарственную лихорадку (прокаинамид, хинидин).

Противопоказания. Общими противопоказаниями практически для всех антиаритмических препаратов считаются наличие AV-блокады II–III степени и других нарушений проводимости, брадикардии (за исключением лидокаина и морацизина), синдрома слабости синусового узла (кроме IA), сердечной недостаточности II–III стадии, гипотонии (кроме лидокаина и лаппаконитина) и кардиогенного шока (кроме аймалина, фенитоина и лаппаконитина). Применение антиаритмических препаратов класса IA противопоказано при удлинении интервала $QT > 440$ мс.

При миастении не назначают хинидин, прокаинамид, лидокаин и пропафенон. Применение хинидина, прокаинамида, лаппаконитина и морацизина противопоказано при повышенной к ним индивидуальной чувствительности. При бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких не назначают хинидин, прокаинамид и пропафенон.

Дизопирамид и хинидин благодаря холинолитическому действию, могут ухудшить состояние пациентов с глаукомой и аденомой предстательной железы. Прокаинамид противопоказан у больных системной красной волчанкой, мексилетин — при паркинсонизме, пропафенон не следует использовать у больных с выраженными электролитными нарушениями, лидокаин, мексилетин и фенитоин — при наличии в анамнезе эпилептиформных судорог.

Большинство препаратов I класса противопоказаны при тяжелой печеночной и почечной недостаточности, а также при беременности. Фенитоин может оказы-

вать тератогенный эффект. Многие препараты не применяют или назначают с осторожностью кормящим женщинам.

Лекарственные взаимодействия. Антиаритмические препараты I класса имеют достаточно широкий спектр лекарственных взаимодействий как фармакодинамического, так и фармакокинетического характера.

Многие индукторы микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин) ускоряют метаболизм препаратов класса IA, а также лидокаина, мексилетина и пропафенона, снижая их концентрации в плазме крови. Алкоголь, индуцируя активность ферментов печени, снижает концентрацию прокаинамида, а изониазид и хлорамфеникол — концентрацию мексилетина.

Препараты, ингибирующие ферменты печени, замедляют скорость метаболизма многих антиаритмических препаратов. Так, амиодарон повышает плазменные концентрации хинидина, прокаинамида, фенитоина и этацизина. На фоне приема циметидина повышаются концентрации прокаинамида, лидокаина, пропафенона и морацизина.

Антиаритмические препараты способны потенцировать эффекты друг друга при совместном назначении. Хинидин увеличивает концентрацию аймалина, пропафенона и этацизина. Фенитоин повышает концентрации хинидина, дизопирамида, лидокаина и мексилетина. Мексилетин способен усиливать побочные эффекты лидокаина. Пропафенон снижает выведение метопролола и пропранолола, поэтому их дозы при применении пропафенона уменьшают.

Широк круг взаимодействий антиаритмических препаратов и с другими препаратами. Лидокаин потенцирует действие внутривенных анестетиков, снотворных и седативных препаратов, а также миорелаксантов. Хинидин и пропафенон повышают плазменные концентрации дигоксина и варфарина, что необходимо учитывать при их совместном назначении. Многие антиаритмические препараты (мексилетин, пропафенон, морацизин, фенитоин) повышают концентрацию теофиллина в крови. Лаппаконитин усиливает эффекты недеполяризующих миорелаксантов, дизопирамид повышает кардиодепрессивный эффект препаратов с отрицательным инотропным действием, морацизин — побочные эффекты ингибиторов МАО, хинидин — действие холинолитических средств. Прокаинамид потенцирует действие антиаритмических, холинолитических и цитостатических средств, а также миорелаксантов.

20.1.2. Блокаторы β-адренорецепторов — препараты II класса

Механизмы антиаритмического действия. β-адреноблокаторы не оказывают непосредственного влияния на трансмембранные ионные каналы. Основное антиаритмическое действие β-адреноблокаторов реализуется через блокирование стимуляции β_1-адренорецепторов проводящей системы сердца и подавление аритмогенных эффектов катехоламинов. Так, известно, что интенсивность медленного входящего тока ионов кальция существенно зависит от активности симпатических влияний на сердце. Ингибирование этих влияний с помощью β-адреноблокаторов приводит к угнетению кальциевого тока и снижению скорости спонтанной диастолической деполяризации (фаза 4). Антиаритмический эффект β-адреноблокаторов

проявляется уменьшением скорости проведения импульсов, подавлением автоматизма и увеличением рефрактерного периода проводящих тканей. Адренергическая стимуляция наиболее выражена в тканях с «медленным» ответом, прежде всего в клетках синоатриального и AV-узлов, поэтому β-адреноблокаторы наиболее эффективно купируют те аритмии, в которых синусовый или AV-узел являются частью петли риентри (синоатриальная узловая реципрокная тахикардия, AV-узловая реципрокная тахикардия, реципрокные тахикардии по типу макрориентри при синдроме WPW). При предсердных аритмиях, не включающих AV-узел (автоматические и реципрокные тахикардии, фибрилляция и трепетание предсердий), препараты проявляют минимальное действие на частоту желудочковых сокращений.

Фармакокинетика, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия (см. лекцию 11 «β-адреноблокаторы»).

Применение. В качестве антиаритмических средств β-адреноблокаторы применяют при постоянной форме *фибрилляции предсердий* с целью профилактики и контроля ЧСС (уровень доказанности А). В редких случаях они могут быть полезны в профилактике других аритмий, возникающих в предсердиях, в т.ч. *при синдроме WPW* (уровень доказанности С). У таких больных предсердные аритмии катехолзависимы, а их возникновение обычно связано с нагрузкой.

При желудочковых аритмиях β-адреноблокаторы обладают низкой антиаритмической эффективностью, за исключением тех случаев, когда появление нарушений ритма сердца обусловлено повышенной симпатической активностью (острая ишемия миокарда, физическая нагрузка, врожденные адренергически зависимые синдромы удлинения интервала *Q—T*). В этих случаях препаратами выбора становятся β-адреноблокаторы (*уровень доказанности А*).

При таких стрессовых ситуациях, как инфаркт миокарда или сердечно-легочная реанимация, выброс адреналина может снижать сывороточную концентрацию калия, что, видимо, обусловлено активацией β_2-адренорецепторов. Этот эффект подавляется неселективными β-адреноблокаторами. При острой ишемии β-адреноблокаторы способны увеличивать порог фибрилляции желудочков. Кроме того, следствием повреждения миокарда может стать нарушение распределения симпатических нервных волокон в желудочках, что приводит к локальным отличиям рефрактерных периодов, которые, в свою очередь, служат субстратом для реципрокных тахиаритмий. β-адреноблокаторы при постоянном приеме уменьшают количество эпизодов фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда, достоверно повышают общую выживаемость, снижают риск внезапной смерти и повторного инфаркта у выживших.

В высоких дозах β-адреноблокаторы с мембраностабилизирующим действием (пропранолол, пиндолол и др.), как и препараты класса IA, могут блокировать быстрые натриевые каналы. Однако этот эффект проявляется только при концентрациях, превышающих терапевтические, и поэтому не имеет практического значения.

У β-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью благодаря ограничению выраженности их β-адреноблокирующего действия в меньшей степени выражен брадикардитический и отрицательный инотропный эффекты. Считается, что эти препараты обладают меньшим антиаритмическим действием, но не дают достаточного протективного эффекта у больных, перенесших инфаркт миокарда.

20.1.3. Блокаторы калиевых каналов — препараты III класса

Механизм действия. Общий механизм антиаритмического эффекта препаратов III класса заключается в *удлинении потенциала действия* путем блокирования калиевых каналов, опосредующих процесс реполяризации, и в увеличении, таким образом, рефрактерных периодов сердечной ткани. Конечным эффектом становится подавление реципрокных аритмий. Препараты способны *подавлять автоматизм* (амиодарон в большей, а бретилий в меньшей степени, чем другие), *вызывать последеполяризацию* и *удлинять интервал QT*. В отличие от других представителей этой группы ибутилид удлиняет потенциал действия преимущественно путем блокады входящих натриевых потоков, а не выходящих калиевых.

Выраженность блокады калиевых каналов, вызываемой препаратами III класса, характеризуется *обратной частотной зависимостью*. Это обусловлено тем, что в отличие от антиаритмических препаратов I класса, которые связываются с натриевыми каналами в период их открытия, данные препараты III класса взаимодействуют с закрытыми калиевыми каналами. При медленном ритме фаза 4 потенциала действия удлиняется, и калиевые каналы находятся в закрытом состоянии более длительное время, чем при частом ритме. Поэтому время контакта препаратов с местом связывания, а следовательно, и эффект увеличиваются при медленном ритме и уменьшаются при частом. Амиодарон и дронедарон в отличие от других препаратов группы связываются главным образом с открытыми калиевыми каналами, поэтому их эффект практически не имеет частотной зависимости.

Все представители этого класса препаратов взаимодействуют и с другими каналами или рецепторами, что вносит свой вклад в их эффективность и токсичность. Так, соталол блокирует β-адренорецепторы, бретилий препятствует обратному захвату норадреналина окончаниями симпатических нейронов, ибутилид блокирует натриевые каналы. Амиодарон и дронедарон в некоторой степени блокируют кальциевые и натриевые каналы и вызывают неконкурентную блокаду β-адренорецепторов, обладая, таким образом, свойствами всех четырех классов. Препараты III класса повышают порог развития фибрилляции желудочков, оказывая *антифибрилляторное действие*.

Фармакокинетика. Все препараты III класса характеризуются неполным всасыванием из ЖКТ, что снижает их биодоступность (*табл. 20.4*). Исключение составляет соталол, чья биодоступность достигает почти 100%. Низкая биодоступность ибутилида объясняется выраженным эффектом первого прохождения через печень.

Как видно из *табл. 20.4*, препараты в разной мере связываются с белками плазмы: 99,9% амиодарона находится в связанном состоянии, тогда как соталол и бретилий почти не связываются с альбуминами плазмы.

Амиодарон, дронедарон, бретилий и ибутилид способны проникать во многие органы и ткани. Это особенно характерно для амиодарона, который благодаря выраженной липофильности, накапливается в печени, жировой ткани, коже, легких, миокарде, щитовидной железе и в скелетной мускулатуре. В отличие от них соталол имеет низкий объем распределения и слабо проходит через тканевые барьеры.

Препараты с неодинаковой скоростью и в разном объеме метаболизируются в печени. Соталол и бретилий практически не подвергаются метаболизации в печени и экскретируются почками в неизмененном виде. Быстро и достаточно пол-

Таблица 20.4

Некоторые показатели фармакокинетики антиаритмических препаратов III класса

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	*Tmax*, ч	*T½*, ч	Печеночный метаболизм	Экскреция почками**, %
Амиодарон	30–50	99,9	2–10	2 нед.–3 мес.	Полный	Низкая
Дронедарон	15	98	3–6	25–30	Полный	Низкая
Соталол	90–100	≈ 0	2–3	7–8	Слабый	75
Бретилий*	35	0–8	1,0	7–15	Слабый	80
Ибутилид*	Низкая	40		2–12 (6)	Быстрый	7
Нибентан*				4,1	Быстрый	Низкая

* Не зарегистрированы в России в 2015 г.

** В неизмененном виде.

но метаболизируются ибутилид и нибентан, экскретируясь почками в неактивном виде. *T½* этих препаратов составляет несколько часов. Амиодарон также почти полностью метаболизируется в печени и выводится из организма в виде неактивных метаболитов. Однако благодаря способности кумулировать в тканях амиодарон элиминируется очень медленно. Его *T½* варьирует в широких пределах — 2 нед.–3 мес. — при постоянном приеме, а при однократном внутривенном введении составляет в среднем 14 ч. Метаболизм дронедарона аналогичен амиодарону, но протекает быстрее. Его *T½* длится 25–30 ч.

Применение. Несмотря на общность основного электрофизиологического механизма, препараты III класса невзаимозаменяемы.

Амиодарон считается универсальным антиаритмическим средством, применяемым для купирования как желудочковых, так и наджелудочковых (в т.ч. на фоне WPW-синдрома) аритмий. Амиодарон эффективен и для поддержания синусового ритма у больных мерцательной аритмией.

Соталол также может применяться при всех типах тахиаритмий. Его эффективность при желудочковых аритмиях не уступает большинству препаратов I класса, хотя и ниже, чем у амиодарона. Соталол и дронедарон оказались недостаточно эффективными средствами для купирования приступа мерцательной аритмии, однако они применяются для поддержания синусового ритма после купирования фибрилляции или трепетания предсердий.

Нибентан и ибутилид эффективны для лечения предсердных пароксизмальных аритмий: трепетания или фибрилляции предсердий. Внутривенное введение этих препаратов быстро восстанавливает синусовый ритм (эффективность при трепетании несколько выше, чем при фибрилляции). Лечение следует проводить только при постоянном мониторировании ЭКГ и наличии условий для проведения экстренной кардиоверсии в случае развития аритмогенных эффектов. Лечение препаратами наиболее успешно в первые несколько дней после начала пароксизма, в более поздние сроки их эффективность заметно ниже.

Побочные эффекты. Благодаря удлинению AV-проводимости амиодарон, дронедарон и соталол вызывают брадикардию, а благодаря подавлению автоматизма синусового узла ухудшают состояние при синдроме слабости синусового узла. Бра-

дикардия редко возникает при назначении бретилия, ибутилида и нибентана, поскольку препараты практически не удлиняют AV-проведение и не влияют на автоматизм синусового узла.

Аритмогенный (*проаритмический*) *эффект*. Аритмогенный эффект препаратов III класса напрямую связан с их основным электрофизиологическим свойством — способностью удлинять потенциал действия.

На фоне значительного удлинения потенциала действия может возникнуть ранняя последеполяризация, которая при достаточной выраженности по механизму триггерной активности приводит к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Благодаря обратной частотной зависимости удлинение потенциала действия при назначении препаратов III класса наиболее выражено при брадикардии. Ранняя последеполяризация часто возникает при низкой внеклеточной концентрации калия и на фоне стимуляции α- и β-адренорецепторов. У больных мерцательной аритмией желудочковая тахикардия типа «пируэт» может возникать при снижении ЧСС после восстановления ритма. Для возникновения этой формы тахиаритмии наличие сердечной патологии необязательно. Чаще дозозависимое удлинение интервала *QT* и тахикардия типа «пируэт» наблюдаются при применении соталола, ибутилида и нибентана, практически никогда — при применении бретилия тозилата. Из-за высокого риска развития аритмогенного эффекта необходимо мониторирование ЭКГ в первые часы после назначения ибутилида и нибентана. Хотя амиодарон, так же как и другие препараты III класса, вызывает блокаду калиевых каналов и соответственно удлиняет интервал *QT,* при его внутривенном введении редко наблюдается развитие желудочковой тахикардии. Дронедарон часто вызывает удлинение интервала *QT,* тем не менее частота возникновения тахикардии типа «пируэт» неизвестна из-за его недостаточного опыта применения.

Гемодинамические эффекты. Соталол, амиодарон и дронедарон *понижают уровень АД*. Соталол может вызывать снижение АД и сократимости миокарда благодаря своему неселективному β-блокирующему действию. Снижение АД при внутривенном введении амиодарона обусловлено его вазодилатирующими свойствами и связано с неконкурентной блокадой α-адренорецепторов. При внутривенном введении (5–10 мг/кг) амиодарон может вызывать *снижение сократимости миокарда*, но при длительном применении отрицательный инотропный эффект проявляется слабо. Дронедарон также понижает сократимость миокарда, особенно у больных с уже имеющейся ХСН.

Амиодарон, дронедарон и соталол могут вызывать *бронхоспазм*, что обусловлено их способностью блокировать β-адренорецепторы бронхов. Многие нежелательные действия амиодарона зависят не только от величины суточной дозы, но и от общей кумулятивной (курсовой) дозы препарата, что связано с накоплением препарата в тканях. При длительной терапии амиодароном возрастает риск развития таких осложнений, как *легочный фиброз* (потенциально летальное состояние), *гепатит, периферическая нейропатия, фотосенсибилизация, нарушение функции щитовидной железы* (за счет входящего в структуру амиодарона йода), *отложения пигмента в роговице и коже*.

Противопоказания. Антиаритмические препараты III класса противопоказаны при удлинении корригированного интервала *QT* более 440–500 мс, гипокалиемии,

гипомагниемии, выраженной синусовой брадикардии, на фоне которых повышается риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт». Амиодарон, дронедарон и соталол не следует назначать при AV-блокадах, а также при декомпенсированной ХСН. При бронхиальной астме противопоказан соталол, а амиодарон и дронедарон назначают с осторожностью. Также амиодарон противопоказан при заболеваниях легких и нарушениях функции щитовидной железы. Дронедарон не должен назначаться при постоянной форме мерцательной аритмии.

Лекарственные взаимодействия. Амиодарон значительно подавляет печеночную и почечную элиминацию многих других препаратов, т.к. выступает ингибитором печеночных изоферментов: CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 3A5, CYP 3A7. Применение амиодарона у больных, получающих одновременно дигоксин, способствует вытеснению последнего из связи с белками и повышению его плазменной концентрации. Амиодарон у больных, получающих варфарин, теофиллин, хинидин, прокаинамид, уменьшает их клиренс. В результате действие указанных препаратов усиливается. Одновременное использование амиодарона и β-адреноблокаторов увеличивает риск возникновения гипотонии и брадикардии.

Дронедарон метаболизируется печеночными изоферментами CYP 3A4, поэтому одновременное его назначение с мощными ингибиторами этого изофермента (кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, ритонавиром, кларитромицином и нефазодоном) противопоказано. Индукторы CYP 3A4, такие как рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, верапамил и дилтиазем, снижают концентрацию дронедарона в крови. В то же время дронедарон служит умеренным ингибитором изофермента CYP 3A4 и слабым ингибитором CYP 2D6. Благодаря этому он увеличивает концентрацию блокаторов кальциевых каналов (верапамила, дилтиазема и нифедипина), симвастатина, варфарина, такролимуса, сиролимуса и других субстратов CYP 3A. Дигоксин, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, угнетающие синусовый узел и AV-проведение, способны усиливать соответствующие эффекты дронедарона. Клиническая значимость этих взаимодействий будет уточняться по мере накопления опыта применения дронедарона.

Для снижения риска развития аритмогенного эффекта ибутилид не назначают одновременно с антиаритмическими препаратами IA и III классов. Потенцировать аритмогенный эффект ибутилида могут также фенотиазиновые производные, трициклические и тетрациклические антидепрессанты и некоторые антигистаминные средства, способные удлинять интервал *QT*. Антагонисты кальция и β-адреноблокаторы повышают риск развития брадикардии и AV-блокады.

Соталол усиливает гипертензивное действие ингибиторов МАО и норэпинефрина, усиливает нейромышечную блокаду тубокурарина, повышает концентрацию лидокаина и флекаинида, снижает концентрацию теофиллина и β_2-агонистов.

В свою очередь, гипотензивный и брадикардитический эффекты соталола могут потенцироваться другими ЛС, обладающими такими же эффектами (сердечные гликозиды, симпатолитики, антагонисты кальция, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, барбитураты, наркотические анальгетики, диуретики, галоперидол, другие вазодилататоры). Сочетание соталола с амиодароном повышает риск развития аритмогенных эффектов. Одновременное применение соталола и производных сульфонилмочевины может усилить гипогликемическое действие последних.

20.1.4. Антагонисты кальция — антиаритмические препараты IV класса

Механизм антиаритмического действия и применение. Верапамил и дилтиазем составляют IV класс антиаритмических препаратов. Они блокируют медленные кальциевые каналы кардиомиоцитов, в результате подавляют автоматизм, замедляют проводимость и увеличивают рефрактерность синоатриального и AV-узлов и применяются при AV-узловых реципрокных тахикардиях, в т.ч. и с участием дополнительных пучков проведения (*уровень доказанности B*). У больных с WPW-синдромом антагонисты кальция могут парадоксально улучшать проведение по дополнительным пучкам, что провоцирует приступ мерцательной аритмии с высокой ЧСС и возможное развитие фибрилляции желудочков. В этой связи антагонисты кальция противопоказаны при мерцательной аритмии на фоне WPW-синдрома.

Поскольку препараты существенно не влияют на электрофизиологические свойства предсердий, они не восстанавливают синусовый ритм при фибрилляции или трепетании предсердий. Однако в силу того что препараты увеличивают рефрактерный период AV-узла, они могут урежать частоту желудочковых сокращений, не влияя на саму предсердную тахиаритмию (*уровень доказанности A*).

Верапамил и дилтиазем не участвуют в деполяризации типичной миокардиальной клетки желудочков, поэтому неэффективны при реципрокных желудочковых аритмиях. Вместе с тем медленные кальциевые каналы участвуют в развитии как ранних, так и поздних следовых деполяризаций. Поэтому антагонисты кальция могут быть полезны в лечении некоторых редких форм желудочковой тахикардии, в основе которых лежит поздняя последеполяризация как результат повышения симпатического тонуса (идиопатическая желудочковая тахикардия и желудочковая тахикардия, вызванная нагрузкой).

Фармакокинетика, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия (см. лекцию 12 «Антагонисты кальция»).

20.1.5. Антиаритмические препараты, не вошедшие в классификацию Вогана Вильямса

Трифосаденин. *Механизм действия и фармакологические эффекты.* Трифосаденин, производное аденозина, — блокатор пуриновых (аденозиновых) рецепторов. Угнетение A_1-пуриновых рецепторов приводит к открытию холинозависимых калиевых каналов в кардиомиоцитах предсердий, узловой ткани, что вызывает укорочение потенциала действия, гиперполяризацию и снижение автоматизма синусового узла и скорости проведения в AV-узле. Кроме того, трифосаденин увеличивает рефрактерность AV-узла и подавляет позднюю последеполяризацию, возникающую в ответ на адренергические воздействия. Последние эффекты обусловлены подавлением электрофизиологического действия внутриклеточного цАМФ, уровень которого повышается при адренергической стимуляции, и уменьшением входа ионов кальция в клетку.

Описанные механизмы приводят к торможению проведения через AV-узел, перерыву в механизме риентри в AV-узле и восстановлению синусового ритма при пароксизмах наджелудочковой тахикардии, в т.ч. при WPW-синдроме. Тем не менее у больных с мерцанием и трепетанием предсердий при наличии дополнительного

пучка проведения трифосаденин увеличивает проводимость по этому пути. Эффективность трифосаденина зависит от патогенеза аритмии. При предсердной аритмии, вызванной повторным входом возбуждения в синусовом узле или триггерной активностью, трифосаденин проявляет купирующий эффект, а при предсердной тахикардии, обусловленной повышенным автоматизмом, вызывает только преходящее подавляющее действие.

Через блокаду A_2-пуриновых рецепторов трифосаденин может повышать тонус бронхиол, вызывать дилатацию периферических артерий, в т.ч. коронарных (A_2-пуриновые рецепторы гладких мышц сосудов) и угнетать ЦНС. Однако все эффекты аденозина кратковременны.

Фармакокинетика. Действие трифосаденина при быстром внутривенном введении начинается приблизительно через 10 с. Сразу после попадания в кровоток трифосаденин захватывается эритроцитами и эндотелиальными клетками сосудов, в которых он быстро метаболизируется путем дезаминирования и фосфорилирования с образованием электрофизиологически неактивных метаболитов инозина и аденозинмонофосфата. Так как метаболизм препарата не связан с печенью, наличие печеночной недостаточности не оказывает влияния на *T½* трифосаденина, который равен примерно 10 с. Трифосаденин экскретируется почками в виде неактивных соединений. Преобладающий конечный метаболит — мочевая кислота.

Побочные эффекты трифосаденина незначительны вследствие кратковременности его действия. Препарат может вызвать артериальную гипотензию (главным образом при медленной внутривенной инфузии). При увеличении дозы трифосаденина возможно развитие выраженной брадикардии, которая быстро проходит после прекращения инфузии или внутривенного введения атропина. Применение трифосаденина в больших дозах может вызвать угнетение активности синусового узла и автоматизма желудочков и как следствие этого преходящее выпадение сердечных циклов.

Другие побочные эффекты: способность вызывать диспноэ, гипервентиляцию, бронхоспазм, уменьшать легочное сосудистое сопротивление. Подобно нитроглицерину и нитропруссиду натрия, хотя и в значительно меньшей степени, трифосаденин может увеличивать внутрилегочное шунтирование и снижать насыщение артериальной крови кислородом/*arterial oxygen saturation* (SaO_2) в результате подавления легочной гипоксической вазоконстрикции. Введение трифосаденина может сопровождаться кратковременным сужением почечных сосудов, замедлением почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Возможны также аллергические реакции, гиперемия лица, повышенное потоотделение, боли в грудной клетке, нижней челюсти, горле или руках.

Противопоказания. Исходя из возможных нежелательных действий, трифосаденин не назначают при AV-блокаде II–III степени, синдроме слабости синусового узла (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма) и при желудочковой тахикардии.

Лекарственные взаимодействия. Эффекты трифосаденина ослабляют ксантины (теофиллин, кофеин), т.к. они являются конкурентными антагонистами трифосаденина. Дипиридамол повышает его эффекты. Карбамазепин может усилить AV-блокаду, вызванную трифосаденином.

Магния сульфат. *Механизм действия и фармакологические эффекты.* Механизм антиаритмического действия магния неизвестен. Существует предположение,

что он влияет на входящие кальциевые токи, определяющие триггерную активность на фоне ранней последеполяризации.

Сульфат магния обладает многими другими эффектами на органы и системы организма: оказывает седативное, снотворное, наркотическое (в больших дозах), противосудорожное, токолитическое действие; понижает возбудимость дыхательного центра, угнетает нервно-мышечную передачу, повышает диурез, обладает слабительным и желчегонным (при приеме внутрь) эффектами.

Фармакокинетика. Всасывание магния из ЖКТ неполно, вариабельно и в значительной степени зависит от содержания его в пище. Поэтому для экстренного лечения сердечных аритмий магний вводится внутривенно.

Магний способен проникать через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, а также в материнское молоко, где его концентрации в 2 раза превышают таковые в плазме. Выведение осуществляется почками со скоростью, пропорциональной его концентрации в плазме и уровню клубочковой фильтрации. Концентрация магния в сыворотке крови может не отражать его содержание в организме.

Применение. В качестве антиаритмических препаратов сульфат магния преимущественно используется для лечения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Это определяется быстротой действия сульфата магния при внутривенном введении, высокой эффективностью даже при отсутствии гипомагниемии и относительной безопасностью. Магний также применяется при аритмиях, вызванных гликозидной интоксикацией, при которых он устраняет подавление Na^+-K^+-насоса, вызываемое сердечными гликозидами. Поскольку сульфат магния способен замедлять проведение по AV-узлу, его используют для купирования суправентрикулярных тахиаритмий, в которых AV-узел играет ключевую роль. Магний назначают внутрь для профилактики гипомагниемии. Однако данных за то, что длительный прием магния внутрь оказывает непосредственное антиаритмическое действие, нет.

Побочное действие. Нежелательные эффекты препарата обусловлены превышением нормальной концентрации ионов магния в организме. Ранние клинические признаки и симптомы гипермагниемии: брадикардия, диплопия, внезапный «прилив» крови к коже лица, головная боль, снижение АД, тошнота, одышка, смазанность речи, рвота, астения.

Кроме того, возможны гипергидроз, тревожность, глубокая седация, полиурия, атония матки. Гипермагниемия сопровождается снижением глубоких сухожильных рефлексов, удлинением интервала *P—Q* и расширением комплекса *QRS* на ЭКГ. В высоких концентрациях происходит утрата глубоких сухожильных рефлексов, угнетение дыхательного центра, нарушение проводимости сердца и его остановка. Для лечения передозировки внутривенно медленно вводят раствор кальция хлорида или кальция глюконата — 5–10 мл 10%, проводят оксигенотерапию, вдыхание карбогена, искусственное дыхание, перитонеальный диализ или гемодиализ, симптоматическую терапию.

Противопоказания. Сульфат магния не назначают при артериальной гипотензии, угнетении дыхательного центра, выраженной брадикардии, AV-блокаде, при тяжелой ХПН (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и в предродовом периоде (за 2 ч до родов).

Лекарственные взаимодействия. При совместном применении магния сульфата для парентерального введения с другими вазодилататорами возможно усиление

гипотензивного эффекта. Совместное назначение барбитуратов, наркотических анальгетиков и других ЛС, угнетающих ЦНС, повышает вероятность угнетения дыхательного центра. Сердечные гликозиды увеличивают риск нарушения проводимости и AV-блокады (особенно при одновременном внутривенном введении солей кальция). Миорелаксанты и нифедипин могут усилить нервно-мышечную блокаду.

Препараты калия. *Механизм действия и фармакологические эффекты.* Введение в организм калия вызывает снижение проводимости и возбудимости миокарда, а в высоких дозах — угнетение сократительной активности миокарда и автоматизма. Препараты калия оказывают и другие действия на организм: в малых дозах расширяют коронарные сосуды, а в больших — суживают их; улучшают сократимость скелетных мышц, в высоких дозах оказывают умеренное диуретическое действие.

Фармакокинетика. Соли калия легко и полно всасываются при приеме внутрь и относительно быстро выводятся почками.

Применение. Препараты калия показаны при повышении автоматизма AV-узла или миокарда желудочков (даже при нормальном уровне калия в сыворотке), если нет выраженной AV-блокады. Профилактически соли калия вводят при низком содержании калия в плазме крови, поскольку состояние гипокалиемии сопряжено с повышенным риском развития аритмий вследствие возникновения ранних и поздних последеполяризаций и усиления эктопической активности, что особенно выражено на фоне приема сердечных гликозидов. Нормализация уровня калия при этих состояниях снижает опасность развития аритмий, что дает основание использовать соли калия для лечения и профилактики дигиталисной интоксикации. Препараты калия могут применяться также для профилактики аритмии у больных острым инфарктом миокарда и для лечения экстрасистолии.

Побочные эффекты. Появление нежелательных эффектов связано с развитием гиперкалиемии. К ранним признакам интоксикации относятся парастезии конечностей, замедление AV-проводимости, парадоксальное увеличение экстрасистол, снижение АД, которые обычно возникают при концентрации ионов калия в сыворотке крови свыше 6 мэкв/л. Среди более тяжелых симптомов гиперкалиемии выделяют паралич мускулатуры и остановку сердца, развивающиеся при концентрации калия 9–10 мэкв/л.

Противопоказания. Препараты калия не назначают при гиперкалиемии, полной AV-блокаде, надпочечниковой недостаточности, ХПН, сопутствующей терапии калийсберегающими диуретиками, а также при метаболических нарушениях (ацидоз, гиповолемия с гипонатриемией).

Лекарственные взаимодействия. Препараты калия, сердечные гликозиды и другие антиаритмические препараты оказывают синергическое действие на AV-проводимость и возбудимость сердца.

β-адреноблокаторы, циклоспорин, калийсберегающие диуретики, гепарин, ингибиторы АПФ, НПВП могут усилить риск развития гиперкалиемии.

Лекция 21

АТФ-ЗАВИСИМЫЕ ОТКРЫВАТЕЛИ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

(*Н.А. Егорова*)

Никорандил. В лечении пациентов с хроническим течением ИБС никорандил — АТФ-зависимый открыватель калиевых каналов — рассматривается в качестве препаратов второго ряда наряду с длительно действующими нитратами, ивабрадином и ранолазином, соответствуя рекомендациям IIa класса, рекомендуемым к применению в случае непереносимости или недостаточной эффективности частото контролирующих препаратов первого ряда. Применение никорандила одобрено EMA (2013), «Национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике» (2011) и национальными рекомендациями «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика» (2014) комитета экспертов Российского кардиологического общества.

Прием никорадила эффективен для лечения стенокардии любого типа, включая стенокардию напряжения, покоя, вариантную, постинфарктную и микрососудистую.

Никорандил по химической структуре является эфиром никотинамида, в молекуле которого содержатся амид никотиновой кислоты и нитратная группа. Активация АТФ-зависимых калиевых каналов гладкомышечных клеток сосудов никотинамидным остатком вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и тонуса коронарных резистивных артериол. Донация NO активирует внутриклеточную гуанилатциклазу, обеспечивая дилатацию венозного русла и коронаролитический эффект. Уменьшая одновременно пред- и постнагрузку, никорандил увеличивает доставку кислорода к миокарду.

Активирующее воздействие никорандила на АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий предотвращает избыточное сокращение кардиомиоцитов и их структурное повреждение в условиях ишемии миокарда и последующего восстановления кровотока. Никорандил как открыватель АТФ-зависимых калиевых каналов способствует поступлению ионов калия в митохондриальный матрикс, вызывая деполяризацию внутренних мембран митохондрий, уменьшая перегрузку митохондрий ионами кальция и их набухания в период ишемии миокарда. Образуемые при этом

сублетальные уровни активных форм кислорода в отсутствии ишемии миокарда способствуют полному воспроизведению эффекта ишемического прекондиционирования, повышая адаптацию миокарда к более длительным эпизодам ишемии, т.е. осуществляя кардиопротекцию, предотвращающую гибель миокардиоцитов.

Высокие концентрации никорандила у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, укорачивая потенциал действия и рефрактерный период, снижали частоту развития фибрилляции желудочков и вариабельность интервала *QT*. Дополнительный прием никорандила в дозе 20 мг 2 раза в сочетании с традиционной терапией уменьшал частоту случаев неустойчивой желудочковой тахикардии.

При оценке гемодинамических эффектов внутривенного введения никорандила (в дозе 4–12 мг) пациентам с застойной сердечной недостаточностью выявлено снижение среднего АД на 5–15%, ОПСС — на 8–27%, давления заклинивания легочных капилляров — на 15–41%, конечного диастолического давления в левом желудочке — на 8–18% при увеличении сердечного выброса на 8–18%, что позволит применять препарат при острой сердечной недостаточности.

Длительный прием препарата в дозе 5 мг 3 р./день (средняя продолжительность наблюдения 2,7 года, 2558 пациентов Японии) в терапии заболевания снизил риск смерти от коронарных событий на 56%, частоту летальных острых инфарктов миокарда — на 56%, частоту сосудистых катастроф, включая ишемический инсульт, — на 71%, риск развития застойной сердечной недостаточности — на 33%.

При оценке влияния на стабилизацию атеросклеротической бляшки выявили большее количество фиброзной ткани и меньший объем некротического ядра бляшки у пациентов, принимавших никорандил, результаты были подтверждены данными многофакторного анализа. При этом эффекты не зависели от сопутствующей терапии статинами.

Данные отечественных исследований показали увеличение скорости мозгового кровообращения и дополнительное положительное влияние на показатели эректильной функции у пациентов, получавших никорандил.

Фармакокинетика. Никорандил быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1 ч после приема внутрь. Незначительно связывается с белками плазмы крови. Свободная фракция в плазме крови составляет около 75%.

Не подвержен интенсивному метаболизму в печени и имеет период полувыведения 50 мин. Выводится в основном почками. Фармакокинетические показатели мало зависят от возраста больного, наличия сопутствующей патологии печени или почек, назначения сопутствующей терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При одновременном приеме с антидепрессантами, ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил), вазодилататорами, гипотензивными средствами, трициклическими антидепрессантами, диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами МАО и этанолом — усиление антиангинального действия.

Показания к применению:

- профилактика приступов стабильной стенокардии (в монотерапии в случае непереносимости или отсутствия эффекта препаратов I ряда или в комбинации с другими антиангинальными средствами):
  - препарат назначается внутрь независимо от приема пищи в дозе от 10 до 20 мг 2–3 р./сут;

- купирование приступов стенокардии:
  - препарат следует принять сразу же при первых признаках приступа стенокардии: препарат в дозе 20 мг кладут под язык и держат до полного растворения, не проглатывая.

Эффективная терапевтическая доза препарата подбирается индивидуально титрованием. Доза препарата определяется уровнем АД и ЧСС. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к препарату;
- кардиогенный шок, коллапс;
- выраженная брадикардия (ЧСС < 50 уд./мин);
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения;
- артериальная гипотензия (систолическое АД < 100 мм рт. ст.);
- одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- беременность и период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Никорандил используют с осторожностью, т.к. препарат может вызвать нарушения ритма сердца, AV-блокаду I степени, стенокардию Принцметала, артериальную гипотензию, нарушения функции почек и/или печени, гиповолемию, отек легких, закрытоугольную глаукому, гиперкалиемию, анемию.

Побочные действия. Сердечно-сосудистая система: сердцебиение, тахикардия, снижение АД, «приливы» крови к коже лица, периферические отеки.

Центральная нервная система: слабость, головная боль (не требует отмены препарата, может быть смягчена с помощью снижения начальной дозы препарата), головокружение, шум в ушах, бессонница.

Пищеварительный тракт: тошнота, рвота, неприятные ощущения в желудке, чувство переполнения в желудке, стоматит (крайне редко); в отдельных случаях возможно повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), щелочной фосфатазы.

Реакции повышенной чувствительности: возможно развитие аллергических реакций.

Передозировка. Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, возвышенное положение конечностей, симптоматическая и поддерживающая терапия, внутривенное введение кальция глюконата и допамина. Возможно применение гемодиализа.

Особые указания. Препарат необходимо отменять постепенно.

В период терапии препаратом необходимо контролировать АД, показатели ЭКГ, содержание ионов калия и ионов натрия в крови; возможно усиление имеющихся нарушений ритма сердца.

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Лекция 22

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ

(*Н.А. Егорова*)

22.1. Стенокардия: механизм ИБС, патофизиология, классификация

Стабильная стенокардия — это ишемический синдром, характеризующийся болями или ощущением дискомфорта в груди, возникающий в результате относительной или абсолютной недостаточности коронарного кровообращения вследствие временного увеличения потребности миокарда в кислороде, вызванного физической или психоэмоциональной нагрузкой, обусловленного сужением основного ствола левой коронарной артерии на 50% и более одной или нескольких основных коронарных артерий на 70% и свыше.

Механизмы ИБС включают:

- механическую обструкцию эпикардиальных артерий атеросклеротической бляшкой;
- динамическую — вазоспастическую — обструкцию локального или диффузного спазма нормальных или атеросклеротически пораженных артерий;
- микроваскулярную дисфункцию мелких коронарных артерий со снижением коронарного резерва в связи с неравномерной метаболической дилатацией артерий при отсутствии обструкции эпикардиальных артерий при ГЛЖ, артериальной гипертензии, диабете;
- ишемическую кардиомиопатию, связанную с дисфункцией левого желудочка, вызванной перенесенным инфарктом миокарда и/или гибернацией миокарда.

Патофизиология стабильной стенокардии характеризуется возникновением эпизодов обратимого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, обусловленных ишемией или гипоксией, индуцируемых физи-

ческой или эмоциональной нагрузкой, сопровождающихся повышением частоты и силы сердечных сокращений, повышением уровня АД. Произведение систолического АД на ЧСС у пациента в момент возникновения приступа стенокардии отражает внутренний порог стенокардии стабильного состояния (индекс Робинсона), постоянный для каждого конкретного пациента и может использоваться для определения функционального класса стенокардии в повседневной практике.

Канадская ассоциация кардиологов (на основе непереносимости больных физических и прочих нагрузок) по степеням тяжести выделяет четыре класса стенокардии (*см. табл. 22.1*).

Таблица 22.1

Функциональные классы (ф.к.) тяжести стенокардии

Ф.к.	Признак
I	Обычная активность, такая как ходьба или подъем по лестнице, не вызывает возникновения стенокардии. Стенокардия возникает при энергичной, быстрой или длительной физической нагрузке во время работы или после
II	Незначительное ограничение повседневной активности. Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или быстром подъеме по лестнице, при ходьбе или быстром подъеме после еды, или в холодную ветреную погоду, или при эмоциональном стрессе, или в течение первых нескольких часов после пробуждения. Стенокардия возникает при ходьбе по ровной местности на расстояние в два квартала или подъеме на более чем один лестничный пролет в нормальном темпе или в нормальном состоянии
III	Значительное ограничение повседневной физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе на расстояние в 1–2 квартала (соответствует 100–200 м) по ровной местности или при подъеме на один лестничный пролет в нормальном состоянии и в обычном темпе
IV	Невозможность выполнения физической активности без появления дискомфорта — стенокардия может наблюдаться и в покое

Индекс Робинсона соответственно составляет 26 000–29 000 для I класса стенокардии, 24 000–25 000/18 000–23 000/около15 000 — для II–IV классов.

22.2. Фармакотерапия пациентов со стабильной ИБС

Цели лечения стабильной стенокардии состоят в устранении/облегчении симптомов и предупреждении сердечно-сосудистых событий.

Для устранения симптомов стенокардии лекарственные препараты разделены на препараты первой и второй линии терапии. К препаратам первой линии терапии облегчения/устранения симптомов стенокардии/ишемии миокарда относятся частотоснижающие классы — β-блокаторы и/или недигидропиридиновые антагонисты кальция. У отдельных пациентов возможно использование препарата второй линии — ивабрадина при невозможности использовать β-блокаторы и/или недигидропиридиновые антагонисты кальция как препараты первой линии.

Применение частотоснижающих классов антиангинальных препаратов как препаратов первой линии определяется достаточно четким уровнем порога нагрузочной ишемии миокарда у пациентов со стенокардией, который в момент приступа

стенокардии/ишемии миокарда у каждого конкретного пациента сопровождается определенной ЧСС при определенном уровне АД. Поэтому стенокардию напряжения/стресса считают частотозависимым состоянием, и частотоснижающие классы антиангинальных препаратов относятся к препаратам первой линии для предупреждения симптомов стенокардии/ишемии миокарда. Учитывая, что основным гормоном стресса с позиций патогенеза служит норадреналин, препараты β-адреноблокаторов считаются ведущими среди частотоурежающих препаратов первый линии, особенно у пациентов, ранее перенесших трансмуральный инфаркт миокарда, у которых угроза сердечно-сосудистых событий наиболее велика. Применение β-адреноблокаторов пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда, на 30% снижало угрозу кардиоваскулярной смерти и повторного инфаркта миокарда. При этом, по данным Гетеборгского исследования по ретроспективному определению итоговой смертности за 5 лет наблюдения за выписанными после острого инфаркта миокарда пациентами (2161 чел.), получавшим как высокие, так и низкие дозы метопролола, было выявлено, что данный препарат приносил пользу в лечении больных. Также наблюдалась тенденция к возрастанию этого положительного эффекта при назначении более высоких доз β-адреноблокатора [Herlitz J. et al., 1999].

22.2.1. Облегчение симптомов стенокардии/ишемии

Класс I. Терапия первой линии включает применение β-блокаторов и/или недигидропиридиновых антагонистов кальция для контроля ЧСС и симптомов.

У отдельных пациентов можно использовать препараты второй линии в качестве препаратов первой линии в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Класс IIa. В качестве терапии второй линии рекомендуется добавить нитраты длительного действия или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин в зависимости от ЧСС, АД и переносимости.

Можно рассмотреть триметазидин в качестве второй линии.

У бессимптомных пациентов с крупной зоной ишемии (более 10%) показано применение β-адреноблокаторов.

У пациентов с вазоспастической стенокардией следует назначать антагонисты кальция и нитраты и избегать применения β-адреноблокаторов.

Рекомендация добавления препаратов второй линии к β-блокаторам и/или недигидропиридиновым антагонистам кальция преследует цель полного подавления приступов стенокардии и/или ишемии миокарда у пациентов с ИБС, чтобы в дальнейшем предупредить развитие ишемической кардиомиопатии и дисфункции ЛЖ.

Дозы назначаемых препаратов первой линии будут определяться переносимостью, их влиянием на ЧСС и уровень замедления AV-проведения. Допускается замедление AV-проведения не выше I степени. Ивабрадин будет дополнительно снижать ЧСС и замедлять AV-проведение, никорандил, дигидропиридиновые антагонисты кальция и нитраты длительного действия — снижать АД.

Имеется достаточное количество данных для рекомендаций поддержания уровня систолического АД < 140 мм рт. ст., а диастолического АД < 90 мм рт. ст. у пациентов с ИБС и АГ. Считается благоразумным снижать систолическое АД в пределах 130–139 мм рт. ст., а диастолическое АД — 80–85 мм рт. ст. Целевое АД при сахарном диабете рекомендуется ниже 140/85 мм рт. ст. Учитывая приведенные уровни АД,

при сопутствующих состояниях будут подбираться дозы препаратов второй линии для комбинированной терапии.

Триметазидин не влияет на ЧСС, АД, AV-проведение, т.е. является негемодинамическим препаратом. В качестве препарата второй линии триметазадин может быть рекомендован для усиления антиангинального/антиишемического эффекта препаратов первой линии в случае достижения рекомендованных уровней АД, ЧСС и имеющийся уже AV-блокады. Триметазидин дает возможность дополнительного антиангинального/антиишемического эффекта без влияния на гемодинамику, что можно использовать у пациентов с гипотонией.

Пациентам с низким артериальным давлением, без наличия противопоказаний к применению могут быть рекомендованы ивабрадин (при сохраненном синусовом ритме), триметазадин, ранолазин или аллопуринол (при подагре) в комбинированной реже монотерапии.

Пациентам с низкой ЧСС рекомендуется избегать частотоснижающих препаратов, препаратами выбора будут комбинации метаболических препаратов с артериальными или венозными вазодилататорами с обязательным контролем ЧСС и АД, не допуская гипотонии.

Микроваскулярная стенокардия требует тактики лечения, как и стабильная стенокардия напряжения, т.к. доминирующим симптомом является стенокардия напряжения. Ингибиторы АПФ и АРА благодаря предупреждению вазоконстрикторных эффектов АТ II могут улучшать функцию микроваскулярных сосудов. Эти классы препаратов могут быть полезны у пациентов с гипертензией или с сахарным диабетом. Учитывая, что аденозин — основной медиатор сердечной ишемической боли, производные ксантина (аминофиллин) можно добавлять к антиишемической терапии для устранения стенокардии. Всем пациентам с микроваскулярной стенокардией рекомендуется использование аспирина и статинов (класс I), β-адреноблокаторов как препаратов первой линии (класс I), антагонисты кальция при непереносимости β-адреноблокаторов или недостаточности контроля стенокардии β-адреноблокаторами (класс I). Применение ингибиторов АПФ или никорандила (класс IIa), производные ксантина, нейростимулирующие методы у пациентов с симптомами, рефрактерными к вышеназванным препаратам (класс IIa).

22.2.2. Предупреждение сердечно-сосудистых событий

Условия для предупреждения инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти при ИБС первично фокусируются на снижении риска развития острых тромботических событий и дисфункции левого желудочка.

Класс I. У пациентов со стабильной формой ИБС рекомендуется применять низкие дозы аспирина, оптимально 75–150 мг/сут. Клопидогрел показан в качестве альтернативы аспирину при непереносимости.

Статины рекомендованы всем пациентам. Лечение статинами следует рассмотреть независимо от уровня холестерина ЛПНП. Целью лечения считается достижение уровня холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л (менее 70 мг/дл) или снижение на более 50% от исходного уровня, если целевой уровень холестерина ЛПНП не может быть достигнут.

Рекомендовано применять ингибиторы АПФ (АРА II) при наличии других показаний (ХСН, АГ, сахарный диабет).

Таким образом, определяющими положениями в подходах к оптимальному лечению пациентов со стабильной ИБС становится применение как минимум одного препарата для облегчения симптомов ишемии/стенокардии плюс препараты для профилактики сердечно-сосудистых событий (класс I).

К препаратам первого ряда для контроля за ЧСС и симптомами стенокардии относятся β-адреноблокаторы при необходимости в сочетании с дигидропиридиновыми антагонистами кальция или недигидропиридиновые кальцевые блокаторы (класс I).

Все сегодня рекомендованные антиангинальные/антиишемические препараты *по основным механизмам действия* можно разделить на три группы, причем:

- 1–2-я группы этих препаратов влияют на ЧСС и/или АД и относятся к *гемодинамическим препаратам.* Это препараты, снижающие ЧСС и замедляющие AV-проведение: β-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, ивабрадин; и препараты, тропные к гладкомышечным клеткам артериальной и/или венозной системам, которые будут оказывать дополнительный гипотензивный эффект: дигидропиридиновые антагонисты кальция, никорандил и нитраты;
- 3-я условная группа — *негемодинамические* (*метаболические*) *препараты:* триметазидин, ранолазин, аллопуринол, их дополнительные антиангинальные эффекты не будут сопровождаться дополнительным влиянием на АД, ЧСС или AV-проведение.

Эти препараты могут быть вторыми или третьими в комбинированной терапии стенокардии для достижения полного контроля над ангинозными приступами.

Гемодинамические препараты. *Бета-блокаторы.* Они непосредственно влияют на сердце, снижая ЧСС, сократимость, AV-проведение и эктопическую активность. β-блокаторы могут увеличивать кровоток в зонах ишемии миокарда за счет увеличения продолжительности диастолы и поддержания сосудистого тонуса в неишемизированных зонах миокарда. β-блокаторы эффективны в контроле нагрузочной ишемии миокарда, увеличивая переносимость пациентом физических нагрузок и отдаляя время наступления болевой и/или безболевой ишемии миокарда.

По степени контроля приступов стенокардии и ишемии миокарда эффективность β-адреноблокаторов сходна с эффективностью антагонистов кальция. β-адреноблокаторы для контроля стенокардии можно комбинировать с дигидропиридиновыми антагонистами кальция и никорандилом при АГ, пролонгированными нитратами.

По сопутствующим состояниям могут присоединяться негемодинамические препараты. Следует избегать назначения комбинации β-адреноблокаторов с верапамилом или дилтиаземом в связи с риском возникновения брадикардии и AV-блокады. Используются преимущественно β_1-селективные-адреноблокаторы, такие как метопролол, бисопролол, бетаксалол, атенолол, небиволол. Реже применяют с антиангинальной целью карведилол — неселективный β- и α_1-адреноблокатор. Рекомендовано поддерживать ЧСС в покое на β-адреноблокаторе на уровне 55–60 уд./мин. Замедление AV-проведения (допустима AV-блокада I степени) будет ограничивать увеличение дозы β-адреноблокатора и назначение комбинированной

терапии с артериовенодилататорами или метаболическими препаратами для достижения полного подавления приступов стенокардии. Атенолол — гидрофильный β-адреноблокатор, не подвергается метаболизму в печени и имеет почечный путь выведения. Небиволол, бетаксолол и бисопролол частично секретируются почками. Метопролол и карведилол метаболизируются в печени, их применение более безопасно у пациентов с патологией почек.

Противопоказано назначение β-адреноблокаторов при синдроме слабости синусового узла, бронхальной астме, вазоспастической стенокардии, декомпенсации сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, тяжелых периферических сосудистых поражениях. Назначение кардиоселективных β-адреноблокаторов пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями легких возможно при полном контроле состояния стероидами и β_1-агонистами.

β-адреноблокаторы способны вызвать бронхоспазм, развитие AV-блокады, периферическую вазоконстрикцию, гипогликемию и маскировать симптомы гипогликемии, вызывать слабость, депрессию, снижать потенцию. Не рекомендуют сочетать β-адреноблокаторы с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, препаратами, подавляющими функцию синусового узла и/или замедляющими AV-проведение. Прекращение приема β-адреноблокатора вызывает «синдром отмены» с развитием тахикардии, уменьшением переносимой нагрузки, учащением приступов стенокардии до развития острого коронарного синдрома. В случае необходимости прекращения прием β-адреноблокатора проводят постепенное уменьшение дозы препарата до 50% суточной дозы каждые 3 дня под контролем ЧСС и АД. Возможно и более медленное снижение дозы β-адреноблокатора с заменой его на другой антиангинальный препарат 1-го или 2-го ряда.

Антагонисты кальция. Последние, или блокаторы медленных кальциевых каналов, — селективные ингибиторы открытия кальциевых каналов L-типа преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов — дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин, лерканидипин) и в клетках синусового узла и миокарда — недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем).

Влияние дигидропиридиновых антагонистов кальция преимущественно на гладкомышечные клетки сосудов проявляется вазодилатацией и снижением ОПСС, что обеспечивает их гипотензивное действие, но может вызывать компенсаторное повышение ЧСС за счет активации барорецепторов дуги аорты в ответ на гипотонию. Это свойство, характерное для артериальных и венозных вазодилататоров, не позволяет использовать их как антиангинальные препараты 1-го ряда при частотозависимой ишемии при стенокардии. К представителям таких вазодилататоров относятся препараты 2-го ряда лечения стенокардии, которые главным образом служат препаратами для комбинированной терапии. Их отличительное свойство: повышение ЧСС в покое через 2–3 ч после их приема внутрь (время максимальной концентрации действующего вещества в крови) по сравнению с исходным уровнем ЧСС в покое перед приемом препарата. Если такое увеличение ЧСС происходит, данный препарат не может быть использован у конкретного пациента со стенокардией как препарат 1-го ряда и применяется только как препарат комбинированной терапии при необходимости.

Недигидропиридиновые антагонисты кальция — верапамил, дилтиазем (учитывая в основном частотосдерживающее влияние проявления вазодилатации по-

средством узлового ингибирования открытия кальциевых каналов L-типа в клетках синусового узла и миокарда) снижают ЧСС в покое и сдерживают рост ЧСС при нагрузке. Так проявляются их антиангинальный и антиишемический эффекты, которые позволяют рассматривать верапамил и дилтиазем наряду с β-адреноблокаторами препаратами 1-го ряда в лечении стенокардии напряжения. Преимущество антагонистов кальция заключается в их нейтральности в отношении углеводного обмена перед β-адреноблокаторами.

Свойство артериальной вазодилатации ставит весь класс антагонистов кальция в 1-й ряд при лечении вазоспастической стенокардии. Таким образом, антагонисты кальция, только частотосдерживающие (недигидропиридиновые — верапамил, дилтиазем), используются в качестве препаратов 1-го ряда для предупреждения приступов стенокардии и нагрузочной ишемии миокарда у пациентов со стенокардией напряжения. Все представители антагонистов кальция за счет артериальной вазодилатации относятся к препаратам 1-го ряда при лечении вазоспастической стенокардии. Средние дозы препаратов для верапамила и дилтиазема — 240–320 мг/сут, для нифедипина — 40–60 мг/сут.

Верапамил и в меньшей степени дилтиазем подавляют функцию синусового узла, замедляют AV-проведение. При их применении рекомендовано поддерживать ЧСС в покое на уровне 55–60 уд./мин, как и при назначении β-адреноблокаторов. Снижение уровня ЧСС < 60 уд./мин считается важной целью в лечении стабильной стенокардии. Замедление AV-проведения (допустима AV-блокада I степени) будет ограничивать увеличение дозы верапамила и дилтиазема у конкретных пациентов.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция *противопоказаны* при кардиогенном шоке, аортальнам стенозе, обструктивной кардиомиопатии. Эти препараты вызывают рефлекторную тахикардию, гиперемию лица, головную боль, слабость, отеки стоп и голеней.

Недигидропиридиновые антагонисты кальция *противопоказаны* при синдроме слабости синусового узла, выраженной брадикардии, низком АД, ХСН. Данные препараты способствуют развитию брадикардии, AV-блокад (особенно не рекомендуется сочетание их с другими кардиодепрессантами), снижают сократительную способность миокарда, вызывают гиперплазию десен и запоры. Поскольку недигидропиридиновые антагонисты кальция — частотоснижающие препараты, их не рекомендуют применять в комбинированной терапии с β-адреноблокатарами, ивабрадином.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция *используются* как препараты комбинированной терапии с частотоснижающими препаратами для предотвращения приступов ишемии миокарда и контроля над стенокардией.

Класс IIa. *Ивабрадин.* Данный препарат относится к следующей группе частотоудерживающих препаратов. Ивабрадин — селективный ингибитор I (f) пейсмейкерного тока в синусовом узле — будет снижать ЧСС и замедлять AV-проведение, уменьшая потребность миокарда в кислороде без воздействия на инотропную функцию и АД. Ивабрадин действует на I (f) каналы синусового узла только при сохраненной его функции и при синусовом ритме. Поэтому применение ивабрадина у пациентов с несинусовым ритмом не имеет смысла. Ивабрадин — препарат 2-го ряда, его место в контроле приступов стенокардии после β-адреноблокатаров при их недостаточной эффективности в отношении контроля ЧСС, если ЧСС > 60 уд./мин

при синусовом ритме. Таково место ивабрадина для терапии хронической стабильной ИБС по рекомендациям EMA.

Эффекты ивабрадина сравнимы с эффектами атенолола, бисопролола и амлодипина по контролю за стенокарией. Вместе с тем в ряде КИ была выявлена способность ивабрадина улучшать коллатеральный коронарный кровоток, резерв коронарного кровотока и продлевать диастолу эффективнее β-адреноблокаторов. У пациентов с ХСН при ЧСС ≥ 70 уд./мин на фоне применения β-адреноблокатора дополнительное назначение ивабрадина позволяло достигать снижения ЧСС. Также было отмечено, что применение ивабрадина при ХСН с первого месяца лечения приводило к увеличению ударного объема и фракции выброса левого желудочка с одновременным уменьшением мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Однако препарат способен, как и β-адреноблокатор, дополнительно замедлять AV-проведение. Средние дозы ивабрадина составляют 7,5–15 мг/сут.

Ивабрадин, как частотоудерживающее ЛС, может использоваться как препарат I класса в лечении стенокардии при противопоказаниях к назначению β-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. В случае необходимости комбинированной терапии к ивабрадину добавляют атериальные или венозные вазодилататоры и/или метаболические препараты.

Ивабрадин противопоказан при нестабильной стенокардии, ОСН, кардиогенном шоке, остром инфаркте миокарда, низкой ЧСС, мерцательной аритмии, аллергии на компоненты препарата, при беременности, кормлении грудью, возрасте до 18 лет, с осторожностью назначают пациентам старше 75 лет, при тяжелых поражениях печени, при выраженных нарушениях функции почек. Противопоказано одновременное применение ивабрадина и ингибиторов CYP3A4 — противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, ингибиторы ВИЧ-протеазы, способные увеличивать концентрации ивабрадина в плазме крови в 7–8 раз.

Считается нежелательным сочетание ивабрадина и антиаритмических препаратов, удлиняющих интервал *QT* (антиаритмические препараты, эритромицин для внутривенного введения и другие ЛС).

К побочным эффектам ивабрадина относятся брадикардия до развития AV-блокад, мерцательная аритмия, головная боль, головокружение, появление безопасных для зрения фотопсий (появление ярких вспышек при взгляде на отражающие поверхности при ярком освещении — обычно связаны с дозой ивабрадина).

Нитровазодилататоры. Нитроглицерин. Спрей подъязычный 400 мкг/доза (200 доз), вспомогательное вещество: этанол 95% — 1% раствор. На прием принимают 1–2 дозы (0,4–0,8 мг), не более 3 доз (1,2 мг) в течение 15 мин. Препарат наносят на или под язык на выдохе при задержке дыхания для предотвращения кашля и рефлекторной тахикардии на пары эфира. Промежуток нанесения аэрозоля — 30 с, после этого закрыть рот на несколько секунд. Профилактический прием: 1 доза (0,4 мг) за 5–10 мин до предполагаемой нагрузки или стресса.

Изосорбида динитрат. Спрей 1,25 мг/доза (2,926 г), вспомогательные вещества: макрогол 400 — 17,668 7 г; : этанол 100% — 79,386 г.

Изосорбида динитрат спрей используется для купирования приступа стенокардии или перед физической или эмоциональной нагрузкой, допустимо применение от 1 до 3 доз с интервалом 30 с. Эффект начинается через 30 с и продолжается до 15–120 мин. Из изосорбида динитрата после метаболизма образуются два активных

метаболита: изосорбида-2-мононитрат, обладающий быстрым и выраженным, но коротким антиангинальным эффектом, и изосорбида-5-мононитрат, образующийся в эффективной концентрации только через 20 мин после применения изосорбида динитрата, но оказывающий продолжительное действие.

Препараты *нитроглицерина и изосорбида динитрата* считаются периферическими вазодилататорами с преимущественным влиянием на венозные емкостные сосуды, обладают дозозависимым коронарорасширяющим действием. Их применение стимулирует образование NO (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов с активацией внутриклеточной гуанилатциклазы и увеличением цГМФ — медиатора вазодилатации. Уменьшение потребности миокарда в кислороде происходит за счет снижения преднагрузки — уменьшения венозного возврата крови к сердцу, уменьшения конечного диастолического объема левого желудочка и систолического напряжения его стенок. Улучшение кровоснабжения ишемизированных зон миокарда происходит за счет перераспределения коронарного кровотока в направлении зон ишемии. Снижение притока крови к правому предсердию способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких.

Применение нитровазодилататоров сублингвально приводит к выраженной дилатации сосудов и гипотонии до резкого снижения АД, поэтому сублингвальные формы рекомендуют принимать в положении сидя для предотвращения ортостатических реакций. Препараты нитроглицерина принимают в дозе 0,3–0,6 мг каждые 5 мин до прекращения ангинозной боли, максимально 1,2 мг в течение 15 мин. Горизонтальное положение пациента снижает проявления эффекта нитровазодилататоров, увеличивая венозный возврат крови к сердцу. Горизонтальное положение пациента используют для купирования ортостатических реакций при передозировке нитровазодилататора.

Также нитроглицерин применяют 1 раз сублингвально для профилактики приступа стенокардии перед физической или эмоциональной нагрузкой. Сублингвально можно использовать и изосорбида динитрат в дозе 5 мг для предотвращения приступа стенокардии, эффект после применения наступает медленнее — в интервале 3–4 мин, с выраженным эффектом в течение 1 ч с сохранением гемодинамических и антиангинального эффектов в течение нескольких часов.

При частом продолжительном приеме нитровазодилататоров без безнитратного промежутка в сыворотке крови истощается внутриклеточная гуанилатциклаза и уменьшается образование медиатора вазодилатации —цГМФ, что ведет к ослаблению эффекта препарата и развитию неэффективности — толерантности к нитровазодилататорам. Для восстановления внутриклеточной гуанилатциклазы необходим безнитратный интервал 8–12 ч. Обычно для этого используют ночные часы, когда пациент не выполняет физических нагрузок.

Оказалось достаточно сложным, практически невыполнимым на данном этапе применения нитровазодилататоров подбирать такие индивидуальные дозы нитровазодилатирующего препарата при длительном применении, чтобы стимулирование образования NO эндотелием не вызывало истощения эндотелиальной функции. Этот факт усугубления эндотелиальной дисфункции ограничивает длительное применение нитровазодилататоров как препаратов 1-й линии, оставив им это право только в экстренном купировании приступов стенокардии и экстренной профилак-

тике приступа стенокардии. Для профилактики приступов стенокардии (длительного применения) нитровазодилататоры переведены во 2-й класс препаратов — препаратов для комбинированной терапии.

Для всех лекарственных форм препаратов нитровазодилататоров для приема внутрь и трансдермальных форм обязательным условием считается соблюдение 8–10–12-часового безнитратного интервала. В остающиеся 12–16 ч активного времени суток более пролонгированные формы изосорбида динитрата или изосорбида-5-мононитрата как препараты комбинированной терапии назначаются в один-два приема, чтобы сохранить возможность безнитратного интервала в дозах, не допускающих гипотонии.

П р о т и в о п о к а з а н и я м и к применению нитровазодилататоров считаются гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, констриктивный перикардит, тампонада перикарда, острый инфаркт миокарда, ХСН с низким давлением наполнения левого желудочка, тяжелый стеноз аортального и/или митрального клапана, первичная легочная гипертензия (гиперемия недостаточно вентилируемых альвеолярных зон может привести к гипоксии), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.), коллапс, шок, кардиогенный шок (если не проводятся мероприятия по поддержанию конечного диастолического АД), любое состояние, связанное с повышением внутричерепного давления (в т.ч. геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма), тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии), пожилой возраст, склонность к ортостатическим реакциям, гипертиреоз, закрытоугольная глаукома, дефицит Г-6-ФДГ, одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ-5) — силденафил, варденафил, тадалафил и др.

Не рекомендуется нитраты назначать совместно с α-адреноблокаторами, у пациентов с проблемами простаты допустимо применение тамсулозина.

Молсидомин относится к нировазодилататорам с характерными гемодинамическими эффектами, которые выражены несколько меньше. Молсидомин — прямой донатор NO с эффектами, сходными с эффектами изосорбида динитрата, применяется в дозе до 8 мг 2 р./день или в форме замедленного высвобождения 16 мг 1 р./день.

Никорандил. Препарат представляет собой нитратное производное никотинамида. Никорандил вызывает дилатацию эпикардиальных коронарных артерий и стимулирует АТФ-чувствительные калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов, оказывая преимущественно артериодилатирующее действие. Открытие никорандилом АТФ-зависимых калиевых каналов ингибирует выход кальция через саркоплазматическую мембрану, ограничивает перегрузку ионами кальция, уменьшая гиперсокращение кардиомиоцитов во время реоксигенации — основного фактора повреждения миокарда при реперфузионном синдроме. В отсутствие ишемии никорандил воспроизводит защитный эффект ишемического прекондиционирования: способствует образованию сублетальных уровней активных форм кислорода в митохондриях и без предшествующих коротких эпизодов ишемии фармакологически вызывает временные изменения в метаболизме клеток, направленные на оптимизацию их функционирования в условиях длительной ишемии.

Имеются данные о стабилизации коронарных бляшек у пациентов со стабильной стенокардией при длительном применении никорандила. Не выявлено развития толерантности к препарату при длительном применении.

Никорандил, обладающий гемодинамическими вазодилатирующими эффектами, при увеличении дозы может снижать АД, вызывая компенсаторный барорецепторный эффект на ЧСС. Поскольку никорандил относится к препаратам 2-го ряда антиангинальной терапии, его применяют как в сочетании с частотоурежающими классами препаратов 1-го ряда в комбинированной терапии, так и в монотерапии при их непереносимости или неэффективности, а также в комбинированной терапии с другими антиангинальными препаратами.

Никорандил применяют в дозе 10–20 мг 2–3 р./день.

Никорандил противопоказан при кардиогеном шоке, низком АД, не рекомендуется одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа — ФДЭ-5 (силденафил, варденафил, тадалафил и др.).

Негемодинамические* (*метаболические*) *препараты. *Триметазидин.* Антиангинальный, антиишемический и цитопротективный эффект триметацидина определяется оптимизацией энергетического обмена кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда. Миокард получает энергию в виде молекул АТФ, которые синтезируются непосредственно в кардиомиоцитах через окисление энергетических субстратов в митохондриях — длинноцепочечных жирных кислот, глюкозы и лактата. Без воспроизведения запасов АТФ в кардиомиоците хватает только на несколько сердечных сокращений. Расход АТФ в кардиомиоцитах динамически уравновешен его синтезом. Большая часть, $^{2}/_{3}$ АТФ, синтезируется из жирных кислот, а остальная, $^{1}/_{3}$ АТФ, — из глюкозы и лактата. В кардимиоцитах глюкоза подвергается ферментативным гликолитическим реакциям с образованием молекул АТФ, поддерживающих градиент ионов (ионной стабильности) и целостности клеточной мембраны при ишемии, или образованием пирувата, требующего для метаболизма меньшего потребления кислорода, чем жирные кислоты.

Усиление окисления жирных кислот тормозит окисление пирувата в митохондриях кардиомиоцитов и лежит в основе снижения способности миокарда противостоять ишемическому повреждению клеток. Накопление жирных кислот и их метаболитов в кардиомиоцитах при гипоксии оказывает цитотоксические эффекты на клеточные мембраны. Избыточное количество жирных кислот разобщает окислительное фосфорилирование в митохондриях, дополнительно снижая синтез АТФ, нарушает сократимость клеток и вызывает необратимые структурные изменения.

Частичное переключение метаболизма с использования миокардом в качестве энергетического субстрата жирных кислот на глюкозу защищает кардиомиоциты от ишемического повреждения и улучшает эффективность работы сердца. ЛС, способные ограничить использование жирных кислот в пользу окисления глюкозы, получили название цитопротективных антиишемических и антиангинальных препаратов с метаболическим механизмом действия.

В лечении стабильной стенокардии напряжения метаболические препараты считаются препаратами II класса и используются как препараты комбинированной терапии при сочетании с частотоурежающими препаратами I класса.

Метаболические препараты не влияют на ЧСС, АД, не снижают проводимости и сократимости миокарда, что указывает на преимущество негемодинамических классов, позволяет получать дополнительные антиангинальные эффекты, не изменяя имеющихся гемодинамических параметров у пациента со стенокардией. Реже триметазадин может применяться для усиления антиангинального и антиишемиче-

ского эффекта нечастотоурежающих дигидропиридинов III поколения (амлодипин, лацидипин, лерканидипин), эффекты триметазидина в монотерапии могут быть достаточны только пациентам с очень низким уровнем физической активности. Процесс переключения метаболизма с использования жирных кислот миокардом в качестве энергетического субстрата на глюкозу требует применения триметазидина в течение 2–4 нед. для проявления его антиангинальной и антиишемической эффективности, характерной для принимаемой дозы препарата.

Триметазидин выпускается в форме обычного высвобождения активного вещества в дозе 20 мг, принимается 3 р./день и в форме замедленного (модифицированного) высвобождения активного вещества в дозе 35 мг.

Модифицированная форма высвобождения триметазидина позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию активного вещества в течение 11 ч на уровне 75% от максимальной, что позволяет применять препарат 2 р./день для поддержания более стабильной концентрации триметазидина в течение суток по сравнению с формой обычного высвобождения активного вещества. Гидрофильный матрикс лекарственной формы модифицированного высвобождения триметазидина при контакте с жидкостью ЖКТ после набухания превращается в гель, формирующий своеобразный барьер, который контролирует высвобождение триметазидина и обеспечивает равномерность и продолжительность действия препарата. Стабильная концентрация активного вещества достигается через 2–3 для после начала регулярного приема препарата.

Лекарственное взаимодействие триметазидина не описано.

Побочные эффекты препарата: тошнота и желудочный дискомфорт, головные боли, двигательные расстройства.

Противопоказан при аллергии, болезни Паркинсона и двигательных расстройствах (треморе, ригидности мышц, нарушении походки, синдроме беспокойных ног).

Препарат не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также пациентам с выраженными нарушениями функции печени.

В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

Тератогенное действие в экспериментальных исследованиях не установлено.

Не влияет на способность к вождению автомобиля и выполнению работ, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

Ранолазин. Этот препарат представляет собой селективный ингибитор позднего натриевого тока, обладает антиангинальным и антиишемическим эффектом, повышая переносимость физической нагрузки, уменьшает частоту ангинозных болей без изменения ЧСС и АД (негемодинимический, метаболический эффект). Ранолазин предотвращает перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия, блокируя обратный натриево-кальциевый обмен и накопление кальция в клетках миокарда, улучшая диастолическое расслабление и коронарный кровоток.

Ранолазин относится к препаратам дополнительной терапии (2-й линии), назначается дополнительно к частотоконтролирующим препаратам 1-й линии — β-адреноблокаторам и/или недигидропиридиновым антагонистам кальция, возможна комбиниция с ивабрадином. Ранолазин назначается в дозе 500–2000 мг/день: первые 2 нед. по 500 мг 2 р./день, далее при хорошей переносимости — до 1000 мг 2 р./день максимально. Особое место имеет ранолазин у пациентов с некомпенсированным диабетом 2-го типа с высоким уровнем гликированного гемоглобина.

Ингибиторы цитохрома CYP3A (дилтиазем, верапамил, макролиды, грейпфрутовый сок) повышают уровни ранолазина в плазме. Клиренс ранолазина снижается при нарушениях функции печени и почек.

Противопоказано применение ранолазина при циррозе печени.

Побочные эффекты: головокружение, тошнота, запоры. Препарат вызывает замедление интервала *QT,* что требует осторожности у пациентов с удлиненным синдромом *QT* или при назначении препаратов, способных удлинять интервал *QT.*

Аллопуринол. Препарат относится к ингибиторам ксантиноксидазы, используемым в общеклинической практике при подагре. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании аллопуринол в суточной дозе 600 мг больные получали в течение 6 нед. Из 31 пациента, которым был назначен аллопуринол, пригодные для анализа данные были отмечены у 28 человек. Аллопуринол увеличивал среднее время до появления депрессии сегмента *ST* на 43 с, среднее время выполнения нагрузки — на 58 с, время до появления приступа стенокардии при нагрузочном тесте — на 38 с по сравнению с плацебо, что по эффективности близко к метаболическим антиангинальным/антиишемическим эффектам. Был сделан вывод, что ингибиторы ксантиноксидазы (к которым относится аллопуринол) способны уменьшать потребление кислорода миокардом. Этот эффект может быть использован для лечения ишемии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и повышенным уровнем мочевой кислоты как дополнительный препарат комбинации к частотоурежающим препаратам для достижения полного контроля над ангинальными/ишемическими проявлениями стенокардии.

С осторожностью назначают аллопуринол при выраженном снижении функции почек из-за угрозы повышения его токсичности. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, особенно при сочетании с гидрохлоротиазидом. Препарат может вызывать сыпь, желудочный дискомфорт. Совместное применение β-лактамных антибиотиков с аллопуринолом может привести к развитию аллергических кожных реакций.

Аллопуринол является ингибитором цитохрома P_{450}, снижая скорость метаболизма ряда лекарственных препаратов. На фоне аллопуринола увеличивается эффект варфарина, аценокумарола, повышается концентрация аминофиллина в крови, повышается токсичность метамизола натрия. Аллопуринол потенцирует гипогликемический эффект сахароснижающих препаратов. При одновременном применении с аллопуринолом усиливается токсическое действие азатиоприна, меркаптопурина. При сочетании с доксорубицином усиливается (взаимно) супрессия костного мозга. Аллопуринол не рекомендуется применять одновременно с диданозином. Риск развития панкреатита возрастает пропорционально увеличению концентрации диданозина. Одновременное применение аллопуринола с ингибиторами АПФ, АРА II может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Тема 3

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лекция 23

АНТИБИОТИКИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

23.1. Общие вопросы клинической фармакологии антибиотиков

(*М.В. Леонова*)

Антибиотики представляют собой особый класс ЛС по их клинической значимости:

- антибиотики оказывают прямое воздействие на причину заболеваний — возбудителей инфекции; поэтому рациональное их использование в большинстве случаев способствует полному излечению больных;
- клинический эффект антибиотиков может быть предсказан *in vitro* (бактериологические исследования на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам), что позволяет проводить этиотропный выбор антибиотиков.

Вместе с тем применение антибиотиков имеет и отрицательную сторону: воздействие антибиотиков на нормальную микрофлору организма, приводя к развитию дисбактериоза и резистентности. Это также важно учитывать при решении вопроса о необходимости назначения антибиотиков и рациональном выборе антибиотиков с целью уменьшения неблагоприятных последствий.

Для рационального применения антибиотиков необходимы знания о фармакодинамике и фармакокинетике препаратов данного класса.

Фармакодинамика антибиотиков. Основной фармакодинамический эффект антибиотиков связан с подавлением жизнедеятельности микроорганизмов — возбудителей инфекции, путем воздействия на фармакологическую мишень, специфичную для каждой группы антибиотиков. К фармакодинамике антибиотиков относят следующее: 1) механизм действия на микроорганизмы; 2) спектр антимикробной

активности (определяемой по МПК препарата); 3) бактерицидность действия; 4) механизмы развития резистентности микроорганизмов.

Среди механизмов действия антибиотиков можно выделить три основных: 1) ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий; 2) ингибирование синтеза белка в бактериальной клетке; 3) ингибирование функций цитоплазматических мембран в бактериальной клетке (*табл. 23.1.1*). Антибиотики по механизму действия делят на первично бактерицидные, приводящие к гибели бактерий, и первично бактериостатические, вызывающие подавление роста и размножения бактерий. Наиболее большое клиническое значение для выбора имеют бактерицидные препараты.

Таблица 23.1.1

Основные механизмы действия антибиотиков

Механизм действия	Эффект	Группа препаратов
1. Ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий	Бактерицидный	Пенициллины Цефалоспорины Гликопептиды
2. Ингибирование синтеза белка в бактериальной клетке	Бактериостатический	Макролиды Аминогликозиды Тетрациклины Динкозамиды Хинолоны и фторхинолоны Левомицетин Сульфаниламиды Метронидазол Оксазолидиноны
3. Ингибирование функций цитоплазматических мембран в бактериальной клетке	Бактерицидный	Аминогликозиды Полимиксины Полиены

Некоторые антибиотики, имеющие первично бактериостатическое действие, могут оказывать бактерицидный эффект при определенных условиях и на отдельные виды микроорганизмов (*табл. 23.1.2*). Так, новое поколение макролидов ввиду доказанного дополнительного иммуномодулирующего действия обладают бактерицидным эффектом, что позволяет относить их к препаратам 1-го выбора для лечения инфекций респираторного тракта. Фторхинолоны воздействуют на жизненно важные внутриклеточные ферменты бактерий (ДНК-гиразу), что вызывает бактерицидный эффект. Кроме того, комбинация препаратов бактериостатического действия в результате синергизма может приводить к бактерицидному эффекту: сульфаметоксазол и триметоприм препятствуют образованию дигидрофолиевой и тетрафолиевой кислот, что при совместном применении обеспечивает бактерицидный эффект (ко-тримоксазол).

При определении спектра антимикробной активности антибиотиков выделяют чувствительные и резистентные микроорганизмы. Чувствительность микроорганизма определяется способностью антибиотиков подавлять рост или вызывать гибель бактерий при действии *in vitro*. Резистентность микроорганизма характеризуется способностью сохранять рост при действии антибиотиков *in vitro*.

Таблица 23.1.2

Антибиотики с бактериостатическим действием, имеющие бактерицидный эффект

Механизм бактерицидного действия	Антибиотики
Дозозависимое избирательное бактерицидное действие на отдельные микроорганизмы	Левомицетин (для *H. influenzae*) Линкомицин (на анаэробы) Метронидазол (на простейших) Макролиды (на стрептококки, возбудителей коклюша и дифтерии) Линезолид (на стрептококки, анаэробы)
Новое поколение антибиотиков, имеющих дополнительные механизмы действия	Фторхинолоны Новые макролиды (на *H. influenzae*)
Комбинации антибиотиков, способствующие бактерицидному действию	Ко-тримоксазол

Чувствительность микроорганизма определяется показателями МПК (*син.* МИК) — наименьшей концентрации антибиотиков (мкг/мл или мг/л), способной подавлять рост микроорганизмов *in vitro*. Чем меньше значение МПК, тем более чувствителен микроорганизм к воздействию антибиотиков, т.е. более активен препарат. Для обычных возбудителей ориентировочным порогом чувствительности считается МПК = 1 мкг/мл; для проблемных возбудителей, характеризующихся высоким уровнем резистентности (например, синегнойная палочка, клебсиелла, бактероиды и др.), ориентировочный порог чувствительности МПК = 4 мкг/мл.

В последнее время выделяют понятие промежуточной чувствительности для микроорганизмов с уровнем МПК, ассоциированным с необязательным (или различным) терапевтическим эффектом. Для таких микроорганизмов есть небольшая буферная зона в значении МПК, в которой сохраняется небольшой рост и имеется неоднозначная интерпретация чувствительности к антибиотикам, т.к. клинически может наблюдаться терапевтический эффект данного антибиотика; для таких возбудителей антибиотик может применяться в максимальных дозах при достижении адекватной концентрации в очаге инфекции для получения эффекта.

Различают природную и приобретенную (первичную и вторичную) резистентность к антибиотикам. Существует два типа наследования резистентности — хромосомный (в результате мутаций) и плазмидный.

Природная резистентность связана с невозможностью действия антибиотиков на мишень в микроорганизмах либо в связи с ее отсутствием у микроорганизма, либо невозможностью проникновения внутрь бактериальной клетки. Природная резистентность характеризуется клинической неэффективностью антибиотиков и описывает исходный спектр возможных микроорганизмов, чувствительных к антибиотикам (спектр антимикробной активности антибиотиков). Приобретенная резистентность связана с появлением штаммов микроорганизмов, способных сохранять жизнеспособность под воздействием антибиотиков. В результате клинический эффект будет определяться долей резистентных штаммов в микробной популяции.

К основным механизмам развития резистентности микроорганизмов относят выработку бактериями ферментов, разрушающих антибиотики, нарушение проницаемости бактериальной стенки для антибиотиков и модификацию фармакологической мишени действия для антибиотиков (*табл. 23.1.3, 23.1.4*).

Таблица 23.1.3

Механизмы резистентности микроорганизмов к антибиотикам

Механизмы резистентности	Тип наследования	Пример
Выработка ферментов, разрушающих антибиотики	Генный, частая причина первичной приобретенной устойчивости	β-лактамазы (4-го класса), разрушающие β-лактамы Карбапенемазы, разрушающие карбапенемы Ферменты, разрушающие аминогликозиды, макролиды, левомицетин
Нарушение проницаемости бактериальной стенки для антибиотиков	Хромосомный, причина вторичной приобретенной устойчивости	Для: ◆ аминогликозидов ◆ β-лактамов (пориновые каналы) ◆ фторхинолонов (нарушение эффлюкса) ◆ макролидов
Модификация мишени действия для антибиотиков	Хромосомный	Нарушение функций ПСБ (β-лактамов — MRSA, PRP) Мутации пептидогликанов (для гликопептидов) Мутации ДНК-гиразы (для фторхинолонов) Мутации 50S-рибосом (для макролидов) Мутации 30S-рибосом (для аминогликозидов)

Примечание: ПСБ — пенициллинсвязывающие белки (фармакологическая мишень действия для β-лактамов); MRSA — *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*/метициллин-резистентный золотистый стафилококк, PRP — *penicillin resistant Streptococcus pneumonia*/пенициллин-резистентный пневмококк.

Таблица 23.1.4

Характеристика наиболее распространенных β-лактамаз

Критерий	β-лактамазы	
	класса А расширенного спектра	класса С
Путь передачи	Плазмидный	Хромосомный
Чувствительность антибиотиков	Пенициллины Цефалоспорины I–IV поколения	Пенициллины Цефалоспорины I–III поколения
Чувствительность к ингибиторам β-лактамаз	+	–
Микроорганизмы-продуценты	*Klebsiella pneumoniae* *Escherichia coli* *Proteus mirabilis*	*Enterobacter spp.* *Serratia marcescens* *Proteus vulgaris*

Для некоторых антибиотиков в достижении клинической эффективности имеет значение наличие постантибиотического эффекта. Последний представляет собой продолжающееся подавление роста микроорганизмов после падения концентрации антибиотиков ниже МПК. Механизм постантибиотического эффекта связан с неполным ингибированием функций микроорганизма после контакта с антибиотиками и необходимостью определенного времени для ресинтеза функциональных

белков бактерий. Измеряется в единицах времени (минутах или часах); существенно продлевает продолжительность антибактериального эффекта антибиотиков. Клиническое значение постантибиотический эффект имеет для антибиотиков, механизм действия которых связан с подавлением синтеза белка в бактериальной клетке (фторхинолоны, макролиды и др.). Например, длительность данного эффекта макролидов для стрептококков достигает 3–4 ч, а для гемофильной палочки — менее 2 ч. Постантибиотический эффект фторхинолонов, линкозамидов достигает нескольких часов для чувствительных микроорганизмов.

Особенности фармакокинетики антибиотиков. Всасывание и биодоступность имеют большое значение при пероральном способе назначения антибиотиков. Такой путь введения считается главным в амбулаторной практике лечения, а также важным для «ступенчатой» терапии антибиотиков. Степень и механизм всасывания антибиотиков зависят pH среды, в которую они попадают. Некоторые антибиотики разрушаются в кислой среде желудка (например, бензилпенициллин) или вступают во взаимодействие с компонентами пищи, образуя нерастворимые соли (тетрациклины), что приводит к снижению всасывания. Некоторые гидрофильные антибиотики вовсе не всасываются в ЖКТ (аминогликозиды, парентеральные цефалоспорины, карбапенемы, ванкомицин), поэтому основной путь их введения парентеральный (хотя некоторые аминогликозиды имеют пероральные формы, но они предназначены для местного действия в ЖКТ — лечения кишечных инфекций). Целый ряд противовирусных препаратов имеют крайне низкое всасывание при приеме внутрь (ацикловир, ганцикловир, диданозин, саквинавир), что создает значительные проблемы для их клинического применения (созданы пролекарства для приема внутрь — валацикловир и валганцикловир).

В результате плохого всасывания и участия пресистемного метаболизма в кишечнике антибиотики могут иметь низкую биодоступность (часть дозы, которая достигает системного кровотока). Примерами значительной вариабельности биодоступности среди антибиотиков выступают ампициллин (20–40%), эритромицин (основание или соли — 20–60%). В результате большая часть принятой внутрь дозы ампициллина попадает в кишечник, вызывая дисбактериоз; а в случае эритромицина — увеличение доли препарата в кишечнике способствует развитию диспепсии вследствие взаимодействия с мотилиновыми рецепторами кишечной стенки. Наоборот, высокой степенью всасывания обладает амоксициллин (75–80%), причем создана специальная лекарственная форма для приема внутрь на основе технологии «Солютаб» для увеличения и ускорения антибиотикосорбции в верхних отделах ЖКТ («окно всасывания») до 90% и уменьшения остаточной дозы, которая попадет в дистальные отделы ЖКТ. В группе β-лактамов хорошей всасываемостью и биодоступностью обладают пероральные цефалоспорины.

Большое значение в фармакокинетике антибиотиков имеет их способность проникать и накапливаться в необходимых концентрациях в очаге инфекционного процесса. Для эффективного антибактериального действия необходимо, чтобы концентрация в инфекционном очаге превышала МПК для возбудителя не менее чем в 5 раз или даже была бактерицидной. Легко и быстро происходит диффузия в интерстициальную ткань, особенно водорастворимых антибиотиков. Липофильные препараты быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникая во внеклеточные и внутриклеточные области (фторхинолоны), а макролиды

более всего аккумулируются в тканях (преимущественно тканевое распределение). Наиболее хорошо антибиотики накапливаются в хорошо кровоснабжаемых тканях; труднее проникают через гистогематические барьеры и секретируются в биологические жидкости (бронхиальный секрет, секрет предстательной железы, суставную жидкость и др.) (*табл. 23.1.5*).

Таблица 23.1.5

Распределение антибиотиков в тканях и биологической жидкости

Орган, биологическая жидкость	Антибиотики	Орган, биологическая жидкость	Антибиотики
Почки	Пенициллины Цефалоспорины Аминогликозиды Ванкомицин Ко-тримоксазол Нитрофураны Хинолоны Фторхинолоны Амфотерицин В	Бронхиальный секрет	Аминопенициллины Цефалоспорины III поколения Линкозамиды Фторхинолоны Доксициклин Макролиды
Печень, желчь	Пенициллины Цефалоспорины Макролиды Тетрациклины Левомицетин Метронидазол	Органы гениталий	Цефалоспорины II–III поколения Фторхинолоны Метронидазол Макролиды
Кости	Линкозамиды Тетрациклины Цефалоспорины II–III поколения Фторхинолоны	Предстательная железа	Ампинопенициллины Цефалоспорины II–III поколения Тетрациклины Фторхинолоны Макролиды

При менингитах концентрация большинства антибиотиков оказывается недостаточной (не более 15–20%), т.к. многие препараты с трудом преодолевают гематоэнцефалический барьер и не достигают адекватных концентраций в спинномозговой жидкости (*табл. 23.1.6*).

Трудно проникают антибиотики в сгустки фибрина при инфекционном эндокардите (в этом случае используют антибиотики инфузионным внутривенным введением). Важным для антибактериального действия антибиотиков считается их способность проникать внутриклеточно, где могут локализоваться отдельные микроорганизмы (например, микоплазмы). Наибольшей способностью к внутриклеточному накоплению обладают макролиды, тетрациклины, фторхинолоны (*табл. 23.1.7*).

Этап элиминации антибиотиков из организма также имеет большое практическое значение. Основным путем элиминации антибиотиков считается почечная экскреция: гидрофильные препараты используют преимущественно почечную экскрецию, т.к. хорошо растворимы в моче. При этом они экскретируются в неизмененном

Таблица 23.1.6

Проникновение антибиотиков через гематоэнцефалический барьер

Характер проникновения	Антибиотики	
Хорошо проникают	Изониазид Метронидазол Рифампицин Ко-тримоксазол	Флуконазол Хлорамфеникол Этамбутол
Хорошо приникают только при воспалении	Бензилпенициллин (высокие дозы) Цефалоспорины III–IV поколения Оксациллин Ампициллин Амоксициллин Имипенем Меропенем	Амикацин Ванкомицин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин Левофлоксацин
Плохо проникают	Гентамицин Нетилмицин Тобрамицин Стрептомицин Линкомицин Карбенициллин	Макролиды Норфлоксацин Тетрациклины Кетоконазол Амфотерицин В

Таблица 23.1.7

Внутриклеточное и внеклеточное распределение антибиотиков

Распределение	Антибиотики
Преимущественно внеклеточное	Пенициллины Цефалоспорины Аминогликозиды Гликопептиды Линкозамиды
Преимущественно внутриклеточное	Макролиды Тетрациклины Левомицетин
Внеклеточное и внутриклеточное	Фторхинолоны Рифампицин

(активном) виде. Липидорастворимые антибиотики нуждаются в биотрансформации для приобретения водорастворимой формы, чтобы в последующем экскретироваться почками, но уже в неактивном состоянии.

Метаболизируясь в печени, антибиотики могут влиять на активность микросомальных ферментов цитохрома P_{450}. Так, клинически значимое снижение активности цитохрома P_{450} оказывают эритромицин, кларитромицин, офлоксацин, ципрофлоксацин, левомицетин, тетрациклины, а повышают активность цитохрома P_{450} — изониазид, рифампицин.

Метаболиты антибиотиков могут иметь фармакологическую активность и при этом обладать свойствами основного лекарства и усиливать эффект, что придает им особое клиническое значение. Так, кларитромицин имеет активный метаболит дезацетилкларитромицин со сходным спектром антимикробной активности; лево-

вращающий изомер офлоксацина (левофлоксацин) обладает более выраженной активностью против стрептококков (сегодня он создан в форме отдельного препарата).

Дальнейшая экскреции препаратов и их метаболитов осуществляется с желчью или с мочой в зависимости от их молекулярной массы. Антибиотики с высокой молекулярной массой экскретируются с желчью (макролиды), остальные препараты подвергаются почечной экскреции.

Путь элиминации для антибиотиков имеет особенно большое клиническое значение. Во-первых, на путях элиминации достигаются наиболее высокие концентрации препаратов, особенно если они элиминируют из организма в активном виде. Это может влиять на выбор антибиотика с учетом локализации инфекции в путях элиминации (моча или желчь, ЖКТ). Во-вторых, при накоплении антибиотиков в путях элиминации возможно развитие неблагоприятных побочных эффектов, что важно учитывать при выборе антибиотиков. В частности, накопление антибиотиков в ЖКТ в зависимости от спектра их антимикробного действия могут оказывать негативное влияние на кишечную микрофлору, способствуя развитию дисбактериоза. В-третьих, наличие нарушений функции экскретирующих органов может влиять на рациональный выбор антибиотиков или его режима дозирования. В-четвертых, необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий между антибиотиками и другими препаратами на путях элиминации.

Период полувыведения *T½* служит главным образом для определения интервала дозирования антибиотиков.

Взаимосвязь между фармакодинамикой и фармакокинетикой антибиотиков. Не вызывает сомнения факт, что антибактериальный эффект антибиотиков зависит от концентрации препарата в очаге инфекции. Решающее значение имеет степень и длительность превышения концентрации антибиотиков над МПК для микроорганизма (*рис. 23.1.1*).

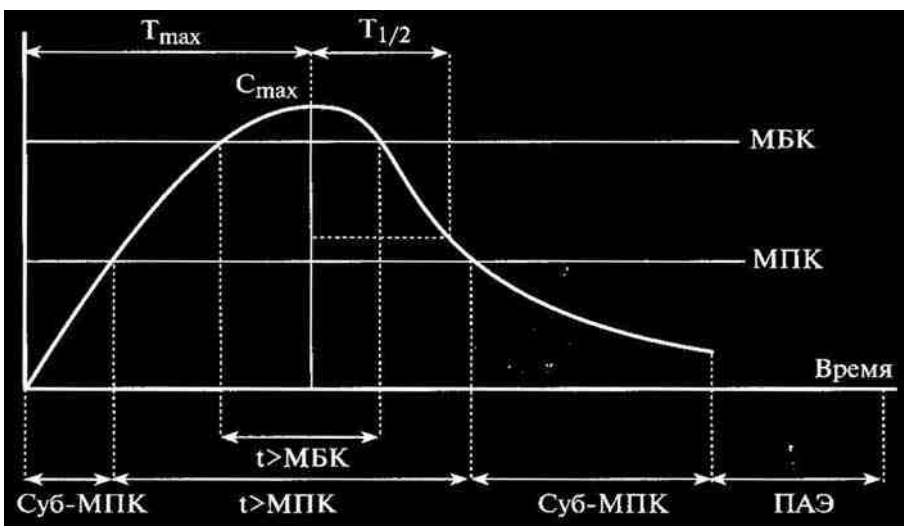


Рис. 23.1.1. Значение фармакокинетических параметров:
Cmax — максимальная концентрация в крови; *Tmax* — время достижения *Cmax*; *T½* — период полувыведения; МПК — минимальная подавляющая (ингибирующая) концентрация; МБК — минимальная бактерицидная концентрация; ПАЭ — постантибиотический эффект

Изучение взаимосвязи между фармакодинамикой и фармакокинетикой антибиотиков позволило выявить два типа фармакокинетических факторов — предикторов клинической эффективности антибиотиков — уровень максимальной концентрации (*Cmax*) или *AUC* по отношению к МПК и время удержания концентрации антибиотиков, превышающей МПК (*табл. 23.1.8, рис. 23.1.2*).

Таблица 23.1.8

Фармакокинетические предикторы эффективности антибиотикотерапии

Фактор-предиктор	Условие эффективности	Антибиотикотерапия
Время удержания бактерицидной концентрации антибиотиков	Необходимо, чтобы T > МПК составляло 40–50% интервала дозирования	Пенициллины Цефалоспорины Гликопептиды Макролиды (кроме азитромицина) Линкозамиды
Уровень *Cmax* и *AUC*	Должен превышать МПК 25–100	Аминогликозиды Фторхинолоны Азитромицин Метронидазол

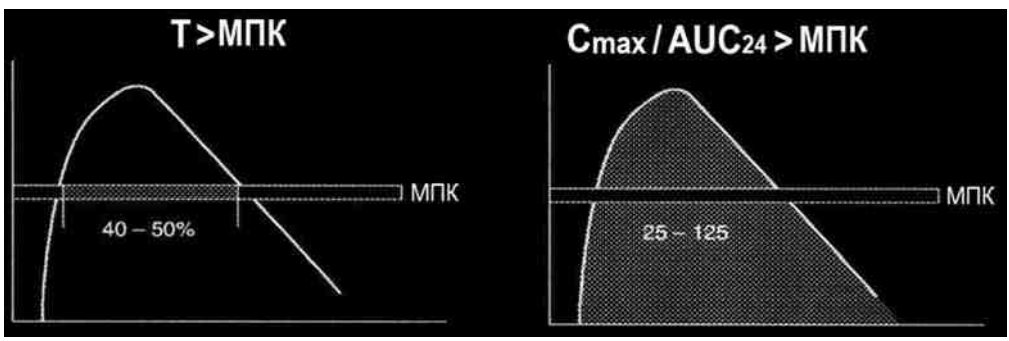


Рис. 23.1.2. Схема взаимосвязи фармакодинамики и фармакокинетики антибиотиков: фармакокинетические предикторы T > МПК и *Cmax/AUC* > МПК

Для некоторых антибиотиков наибольшее значение имеет время удержания бактерицидной концентрации, превышающей МПК (пенициллины, цефалоспорины, гликопептиды, макролиды); для этих антибиотиков интервал дозирования зависит от степени чувствительности микроорганизмов, и с увеличением резистентности интервалы дозирования сокращаются. Важным в режиме применения данной группы антибиотиков считается строгое соблюдения интервалов дозирования. Для других антибиотиков решающее значение имеет *Cmax* или *AUC* (фторхинолоны, аминогликозиды, метронидазол): уровень *AUC* должен значительно превышать МПК для возбудителя более 25 (в некоторых случаях более 100). Для таких препаратов важно однократное введение высоких доз (например, аминогликозидов в однократной суточной дозе, фторхинолоны) или использование нагрузочных доз (например, азитромицин). С учетом этих научных данных пересматриваются режимы применения хорошо известных антибиотиков для повышения их клинической эффективности.

23.2. Антибактериальная терапия: логика назначения

(*А.А. Упницкий*)

23.2.1. Принципы выбора антибиотика

При выборе противомикробного средства, помимо клинической ситуации, учитывают три группы факторов: свойства микроорганизма, особенности макроорганизма (пациента) и свойства самого противомикробного агента.

Клиническая ситуация. У пациента, находящегося в стационаре менее 3 сут, возбудителями пневмонии обычно бывают пневмококк, гемофильная палочка (непродуцирующая β-лактамазы), а также микоплазма, хламидия пневмонии. В то же время у пациента, находящегося в отделении реанимации, на продленной ИВЛ, патогенами, как правило, служат синегнойная палочка, ацинетобактер, метициллин-резистентный золотистый стафилококк/*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). И если в первом случае эффективны ингибиторзащищенные аминопенициллины, макролиды, цефалоспорины II–III генераций, то в последнем случае — карбапенемы, монобактамы, ванкомицин, линезолид и др.

Свойства микроорганизма, которые следует учитывать при выборе антибиотика, — это его чувствительность к антибиотикам, а также врожденная или приобретенная устойчивость к ним и механизмы ее развития (выработка разных классов β-лактамаз, переход на альтернативный метаболический путь, ускоренное выведение антибиотика из микробной клетки и др.), вне- или внутриклеточная локализация возбудителя (микоплазмы, хламидии и др.). Так, например, применение ранних фторхинолонов у пациентов в отделении реанимации приводит к развитию резистентности микрофлоры к карбапенемам, поскольку для последних существует общий с фторхинолонами путь эффлюкса из микробной клетки.

К *особенностям организма пациента* относятся возраст (грудной, детский, пожилой), некоторые физиологические состояния (беременность, лактация), интеркуррентные заболевания (эпилепсия, анемия и др.), состояние иммунной системы («иммуноскомпрометированные» пациенты — лейкозы, ВИЧ, перенесенные лучевая или химиотерапия, программный гемодиализ, состояние после трансплантации органа), состояние органов элиминации — печени и почек. Так, например, детям до 12 лет и беременным женщинам противопоказаны фторхинолоны и некоторые макролиды. Также хорошо известно, что пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще имеют пневмоцистную этиологию, поэтому препаратом выбора для них будет ко-тримоксазол.

Свойства антибиотика, которые необходимо принимать во внимание, — это особенности его фармакодинамики (спектр противомикробного действия, величина МПК в отношении основных патогенов) и фармакокинетики (биодоступность при разных путях введения, особенности распределения в организме, способность накапливаться в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления, особенности биотрансформации (образование активных метаболитов) и пути выведения из организма (печень, почки). Так, например, при пневмонии у больного сахарным диабетом высока вероятность присутствия в качестве возбудителя золотистого стафилококка, малочувствительного к аминопенициллинам.

Алгоритм выбора антибиотика условно можно представить в виде трех последовательных этапов.

На первом этапе следует, во-первых, представить этиологию инфекционно-воспалительного процесса, по поводу которого назначается антибиотик. Конечно, более точно оценить этиологию данного процесса возможно на основании результатов микробиологического исследования, однако к моменту начала противомикробной терапии этих данных обычно не бывает. Поэтому, взяв до начала лечения у пациента материал для микробиологического исследования (мазок с окраской по Граму и микроскопией плюс культуральное исследование с определением чувствительности к антибиотикам), приходится в подавляющем большинстве случаев делать предположение о наиболее вероятном патогене (патогенах), исходя из *оценки реальной клинической ситуации:* локализации инфекционно-воспалительного процесса (легочная ткань, бронхиальные железы и секрет бронхов, плевральная полость, полость абсцесса в легком и т.д.), его характера (острый или обострение хронического), места возникновения заболевания (внебольничная, госпитальная инфекция, в отделении интенсивной терапии). Для более точной оценки этиологии процесса следует также учесть возрастные особенности пациента (так, у стариков выше удельный вес грамотрицательной флоры при воспалительных заболеваниях дыхательных путей), наличие у него вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), возможность аспирации (при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), состояния сильного алкогольного опьянения с утратой сознания). Инфекционный эндокардит у «инъекционных» наркоманов, как правило, вызывается золотистым стафилококком.

Решая вопрос о включении или невключении того или иного антибиотика в перечень эффективных, на первом этапе следует также учитывать сведения об антибиотикорезистентности в данном регионе. Например, пенициллин-резистентный пневмококк устойчив и к цефалоспоринам I и II поколений. Уровень резистентности пилорического хеликобактера к кларитромицину, превышающий 20%, считается препятствием к проведению эрадикационной терапии классической тройной схемой (ИПП плюс амоксициллин плюс кларитромицин).

По данным последних исследований, выявлена широкая распространенность резистентности пилорического хеликобактера к метронидазолу в таких российских городах, как Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург (в районе 50%). При выявлении штаммов MRSA эффективны только ванкомицин, даптомицин и линезолид, а при наличии синегнойной палочки, которой свойственна полирезистентность, — фторхинолоны, карбапенемы, азтреонам, цефтазидим, цефоперазон/сульбактам (в основном в комбинации). У больных, длительно находящихся на ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии, возбудителем вентиляторассоциированной пневмонии бывает *Acinetobacter baumanii,* сегодня часто устойчивый к карбапенемам.

Таким образом, п е р в ы й ш а г — это составление перечня антибиотиков, которые будут эффективны в данном случае, исходя из спектра возможных патогенов и спектра противомикробного действия препаратов.

В т о р о й ш а г на первом этапе — отбор антибиотиков из этого списка с *учетом иммунного статуса* пациента. Для «иммуноскомпрометированных» пациентов сле-

дует оставить в перечне только препараты бактерицидного действия, убрав из него бактериостатики. Напомним, что бактерицидным действием обладают β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), гликопептидные антибиотики (ванкомицин), фторхинолоны.

Третий шаг — отбор антибиотиков с учетом локализации патологического процесса. В списке следует оставить только те препараты, которые способны накапливаться в пораженном органе в высоких концентрациях, превышающих в несколько раз величину МПК для патогена, при назначении в терапевтической дозе. Так, аминогликозид II поколения гентамицин плохо проникает в ткань легких, а парентеральный цефалоспорин III поколения цефоперазон очень хорошо накапливается в органах брюшной полости.

Кроме этого, если мы предполагаем в качестве возбудителей прокариоты (хламидия, микоплазма), принципиальным моментом считается внутриклеточная кинетика антибиотика (его способность проникать в клетки организма, пораженные этими патогенами, и накапливаться там в концентрациях, достаточных для противомикробного действия). К таким препаратам относятся макролиды, тетрациклины, фторхинолоны, а также рифамицины (рифампицин).

Таким образом, первый этап выбора препарата завершается формированием списка потенциально эффективных антибиотиков в данном конкретном случае.

На ***втором этапе*** выбора антибиотика мы из списка потенциально эффективных для данного случая препаратов убираем потенциально опасные для больного с учетом прежде всего *указаний в анамнезе на непереносимость* того или другого препарата. Так, при аллергии на пенициллины следует избегать назначения не только последних, но и цефалоспоринов, поскольку возможно, хотя и нечасто, развитие перекрестной аллергии.

Противопоказания могут иметь и *возрастной аспект*. Так, у грудных детей следует избегать назначения сульфаниламидов из-за возможности вытеснения последними билирубина из связи с альбумином с последующим повреждением ЦНС. Также детям до 12 лет и беременным противопоказаны фторхинолоны.

Физиологические состояния: при беременности из антибиотиков применяют только пенициллины, цефалоспорины, некоторые макролиды, т.к. другие препараты способны оказывать неблагоприятное влияние на плод и их применение допускается только в виде исключения после тщательного взвешивания соотношения потенциальной пользы и риска.

Сопутствующие заболевания также могут быть причиной отказа от применения некоторых антибиотиков. Так, при эпилепсии противопоказано применение фторхинолонов, которые повышают судорожную готовность головного мозга. Тетрациклины, макролиды вызывают повреждение печени, поэтому их нельзя назначать при ее заболеваниях. Ряд антибиотиков обладают потенциальной гепато- (цефоперазон, макролиды, клавулановая кислота) или нефротоксичностью (аминогликозиды, цефалоспорины I поколения, гликопептиды) и поэтому должны быть исключены или применяться при условии тщательного контроля за состоянием пациента и динамикой лабораторных показателей, отражающих функцию печени и почек.

Третий, последний, этап — этап индивидуализации. На этом этапе выбирают, какие будут антибактериальная терапия (моно- или комбинированной), способ вве-

дения антибиотика (внутрь, внутривенно, эндолюмбально, ингаляционно и т.д.), интервалы между введениями препарата, предполагаемая продолжительность антибактериальной терапии, а также определяют критерии оценки ее эффективности и безопасности.

Комбинацию антибиотиков используют в случаях полирезистентной микрофлоры (госпитальные инфекции, «тюремный» туберкулез и др.) или при наличии полимикробной ассоциации. Также стандартом эрадикационной терапии при пилорическом хеликобактериозе считается терапия первой линии в виде тройной схемы или квадротерапии (ИПП плюс тетрациклин плюс висмута трикалия дицитрат плюс метронидазол). В этой схеме препарат висмута позволяет преодолеть резистентность пилорического хеликобактера к метронидазолу.

Способ введения антибиотика зависит как от его фармакокинетических особенностей (высокая системная биодоступность оральных цефалоспоринов, фторхинолонов, новых макролидов, амоксициллина при приеме внутрь в амбулаторной практике), так и от тяжести состояния пациента (при тяжелом состоянии антибиотик вводят внутривенно). Аминогликозидные антибиотики плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и при необходимости их применяют эндолюмбально.

Интервал между введениями антибиотика определяется его фармакокинетическими свойствами (периодом полувыведения из крови при инфекционном эндокардите, сепсисе, из очага воспаления при другой локализации, «постантибиотическим действием» за счет накопления в клетках иммунной системы в очаге воспаления). Следует помнить, что фармакокинетические параметры, и в частности период полувыведения антибиотика, могут изменяться под действием лихорадки, гипертиреоза, лекарств — индукторов печеночного метаболизма противомикробных средств. Так, рифампицин способен ускорять свой собственный метаболизм в печени.

Продолжительность применения антибиотика зависит от локализации и характера инфекционно-воспалительного процесса (см. *табл. 23.2.2* далее), наличия постантибиотического действия. Высокая потенциальная токсичность антибиотика может ограничивать его длительное применение (аминогликозиды, хлорамфеникол). Причем следует иметь в виду, что в случае аминогликозидов учитывается суммарная продолжительность их применения, т.е. замена одного аминогликозида на другой не позволяет начать отсчет длительности применения заново, с момента смены антибиотика.

23.2.2. Оценка эффективности антибактериальной терапии

Своевременная и адекватная оценка эффективности проводимой антибактериальной терапии позволяет внести своевременные коррективы в лечение при ее неэффективности (*табл. 23.2.1*). Суть ранней оценки — анализ динамики ***общих*** *симптомов,* уменьшения явлений интоксикации, снижение (не нормализация, а просто снижение) температуры тела, улучшение аппетита. Указанная динамика свидетельствует об уменьшении микробной массы и об эффективности выбранной схемы лечения.

Таблица 23.2.1

Критерии положительного эффекта антибактериальной терапии

Сроки оценки	Критерий
А. Ранние (48–72 ч)	◆ Положительная клиническая динамика — уменьшение лихорадки, интоксикации ◆ Отрицательные результаты бактериологического исследования через 3–4 дня лечения
Б. Поздние	◆ Стойкая положительная клиническая динамика — нормализация температуры, отсутствие рецидивов лихорадки, ознобов ◆ Отсутствие рецидивов инфекции в течение 2 нед. после окончания антибактериальной терапии ◆ Отрицательные результаты бактериологического исследования на 3–7-й день после окончания антибактериальной терапии
В. Окончательные (1–3 мес.)	◆ Отсутствие повторных инфекций в течение 2–12 нед. после окончания антибактериальной терапии

При отсутствии эффекта от проводимой терапии следует решить следующие вопросы.

1. Существует ли **бактериальный** источник инфекции?
2. Правильно ли выбран антибактериальный препарат?
3. Не присоединилась ли суперинфекция?

В случае хирургической инфекции параллельно следует активно вести поиск источника инфекции:

- внутрибрюшного (рецидивирующий или рекуррентный очаг инфекции);
- альтернативного источника инфекции вне брюшной полости (нагноение раны, пневмония, пролежни, тромбофлебит, катетерная инфекция, уроинфекция).

В настоящее время получила признание **«ступенчатая»** схема антибактериальной терапии, когда начинают лечение с парентерального введения антибиотика, а при достижении положительного результата переводят больного на пероральный прием противомикробного средства. Этот подход обоснован как с клинической, так и с фармакоэкономической позиции.

Критерии перевода больного на пероральный прием антибиотика:

- улучшение/стабилизация клинической картины:
  - ЧСС < 100 уд./мин;
  - систолическое АД > 90 мм рт. ст.;
  - ЧДД < 24 уд./мин;
  - O_2-сатурация > 92%.
- температура тела ниже 38° С в течение 24 ч;
- тенденция к нормализации клинического анализа крови, С-реактивного белка (СРБ);
- возможность перорального приема пищи и жидкости;
- отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ.

При правильно подобранной антибактериальной терапии важно ее своевременное окончание — как досрочное прекращение, так и затягивание сроков лечения антибиотиками может иметь неблагоприятные последствия.

Здесь следует обратить внимание на некоторые особенности в отношении сроков антимикробной терапии. Так, при одной и той же локализации инфекционно-воспалительного процесса продолжительность антибактериальной терапии изменяется в зависимости от **характера** патологического процесса в этой области. Например, внебольничная пневмония пневмококковой этиологии неосложненного течения обычно требует 5–7-дневного курса антибиотика, в то время как легочный абсцесс требует до 3 нед. антибиотикотерапии (*табл. 23.2.2*). Или если пневмонию хламидийной либо микоплазменной этиологии лечат макролидом, то продолжительность такой терапии должна составлять 2–3 нед.!

В условиях реальной клинической практики при оценке эффективности/неэффективности антибиотикотерапии важно также дифференцировать лихорадку на

Таблица 23.2.2

Оптимальная продолжительность антибактериальной терапии (при положительном клиническом эффекте)

Диагноз	Продолжительность, дни
Пневмония внебольничная	+ 3 дня после нормализации температуры (минимум 5 дней)
Пневмония стафилококковая	14–21
Абсцесс легкого	21
Бронхит острый	7
Бронхит хронический (обострение)	7–10
Фарингит стрептококковый	7–10
Тонзиллит стрептококковый	7–10
Синусит бактериальный острый	10–14
Синусит бактериальный хронический (обострение)	14–21
Отит средний	7–10
Менингит	10–14
Эндокардит инфекционный:	
◆ неустановленный возбудитель	42
◆ стрептококк зеленящий	28
◆ энтерококк	42
◆ стафилококк	28
Перикардит	21–28
Артрит септический (негонококковый)	21
Остеомиелит:	
◆ острый	21–28
◆ хронический	50–60
Пиелонефрит:	
◆ острый	10–14
◆ хронический (обострение)	14
Цистит острый	3
Простатит:	
◆ острый	14
◆ хронический	90–120
Уретрит негонококковый	7
Перитонит	10
Холецистит/холангит	7–10

фоне лечения (неэффективная антибактериальная терапия или лихорадка другого происхождения) (*табл. 23.2.3, 23.2.4*).

Таблица 23.2.3

Возможные причины системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде

Причина	Обуславливающие факторы
1. Продолжающийся процесс в брюшной полости	
2. Появление вторичных экстраабдоминальных очагов инфекции	Нозокомиальная пневмония Ангиогенное инфицирование Раневая инфекция
3. Воздействие лекарственных средств	Инфузионные среды Антибиотики Другие препараты

Таблица 23.2.4

Лекарственные препараты, вызывающие лихорадку

Лихорадку вызывают		
чаще всего	**редко**	**крайне редко**
◆ β-лактамы (кроме карбапенемов) ◆ Сульфаниламиды ◆ Снотворные ◆ Противосудорожные средства ◆ Слабительные ◆ Диуретики ◆ Гипотензивные средства ◆ Антидепрессанты и транквилизаторы ◆ Антиаритмические средства ◆ НПВС (кроме АСК*)	Любые лекарственные средства	◆ Карбапенемы ◆ Дигоксин ◆ Кортикостероиды ◆ Ацетилсалициловая кислота ◆ Витамины ◆ Аминогликозиды ◆ Тетрациклин ◆ Макролиды ◆ Хлорамфеникол ◆ Ванкомицин ◆ Фторхинолоны ◆ Азтреонам

* Ацетилсалициловая кислота.

Следует специально остановиться на развенчании основных «мифов» относительно антибактериальной терапии. Важно помнить, что антибиотики:

- не действуют на вирусы;
- не предотвращают развитие бактериальных осложнений у больных с вирусными инфекциями;
- не угнетают, как правило, иммунитет;
- не следует менять каждые 6–7 дней.

На сегодняшний день существует лишь три причины для замены антибиотика в процессе лечения: 1) его клиническая неэффективность (при этом следует обсудить возможность комбинации этого препарата с другим, синергичным в отношении предполагаемого патогена); 2) развитие нежелательных реакций, требующих

отмены препарата; 3) высокая потенциальная токсичность антибиотика, ограничивающая его длительное применение (аминогликозиды, хлорамфеникол).

В заключение отметим, что выбор противомикробных средств с позиций клинической фармакологии рекомендуется проводить в виде трехступенчатого алгоритма. Стартовая антибактериальная терапия — это обычно эмпирический выбор антибиотика. При этом следует учитывать клиническую ситуацию, свойства микроорганизма, особенности пациента, а также свойства самого антибиотика. Следует также помнить о показаниях к смене или отмене антибиотика в ходе лечения, принципах ступенчатой «деэскалационной» антимикробной терапии.

23.3. Пенициллины

(*С.М. Шатунов*)

23.3.1. Пенициллины: общие понятие и свойства, классификация, механизм действия

Пенициллины — первая группа в истории антибиотиков. Первый ее представитель — пенициллин (бензилпенициллин) — вырабатывается в питательной среде плесневыми грибками рода *Penicillium*.

По химической структуре пенициллины относятся к классу β-лактамных антибиотиков (имеющих в основе четырехчленное β-лактамное кольцо), которые занимают очень важное место в современной антибактериальной терапии.

Все β-лактамы (в т.ч. пенициллины) оказывают бактерицидное действие, механизм которого связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий. Родоначальник всех пенициллинов — бензилпенициллин — был получен в чистом виде в 1940 г.

Пенициллиновые антибиотики имеют большое историческое значение, т.к. они были первыми эффективными лекарствами против многих тяжелых инфекций, например сифилиса, а также инфекций, вызываемых стафилококками и стрептококками.

За время широкого клинического применения пенициллинов (более 70 лет в клинической практике) многие бактерии приобрели устойчивость (резистентность) к пенициллинам, которая чаще всего обусловлена продукцией бактериальных ферментов β-лактамаз, последние гидролизуют β-лактамный антибиотик до неактивных веществ. Поэтому сейчас наибольшее значение в современной медицине имеют ингибиторозащищенные пенициллины (комбинации пенициллинового антибиотика и одного из веществ — ингибиторов бактериальных β-лактамаз, которые формируют по сходству фармакокинетических параметров каждого из компонентов).

Общие свойства пенициллинов:

1) бактерицидное действие, обеспечивающее быстрое и эффективное лечение;
2) широкий диапазон дозировок (высокий химиотерапевтический индекс);
3) низкая токсичность (большинство применяются даже у детей любого возраста);
4) выведение из организма преимущественно почками с мочой;
5) перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частичная между цефалоспоринами и карбапенемами.

Классификация пенициллинов. ***По происхождению*** **(*способу получения*)** пенициллины делятся на две группы (*табл. 23.3.1*):

- ***природные*** **(*биосинтетические*) *пенициллины,*** получаемые в процессе жизнедеятельности плесневых грибков рода *Penicillium* (*Penicillium chrysogenum, Penicillium notatum, Penicillium crustosum* и др.) и выделяемые из культуральной среды, на которой их выращивают.

  В 1957 г. из природных пенициллинов была выделена 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), которая является основой структуры молекулы для всех пенициллинов — «пенициллиновое ядро», обеспечивающее его антимикробную активность. Молекула 6-АПК состоит из двух колец — тиазолидинового и β-лактамного, с которым связан радикал, определяющий фармакологические свойства молекулы антибиотика. У природных пенициллинов строение радикала зависит от свойств среды, на которой выращивают продуцирующие их грибки *Penicillum spp.*;
- ***полусинтетические пенициллины,*** которые получены путем химической модификации в результате присоединения различных радикалов к боковой цепи молекулы 6-АПК и ее β-лактамному кольцу. Вследствие таких трансформаций у этих пенициллинов появились новые свойства: более широкий спектр антимикробной активности, кислотоустойчивость, высокая биодоступность и эффективность при приеме их внутрь, устойчивость к действию бактериальных β-лактамаз (ферментов, с помощью которых бактерии разрушают антибиотики).

Природные **(*биосинтетические*) *пенициллины.*** По способу введения в организм природные пенициллины делятся на две группы:

1) *для парентерального введения* — бензилпенициллин (пеницилин G) в виде натриевой, калиевой и прокаиновой (новокаиновой) солей, бензатин бензилпенициллин и комбинации этих антибиотиков (см. *табл. 23.3.1*). При приеме внутрь они плохо всасываются и разрушаются желудочным соком (кислотонеустойчивы) с утратой антибактериальной активности.

   Бензилпенициллин (пенициллин G) можно вводить внутримышечно, внутривенно (струйно и капельно), в отдельных случаях эндолюмбально и в виде ингаляций. Все остальные природные пенициллины (бензилпенициллин прокаин, бензатин бензилпенициллин и комбинированные на их основе препараты) вводятся только внутримышечно!
2) *для приема внутрь* (*для перорального введения*) — феноксиметилпенициллин (пенициллин V), обычно в виде калиевой соли (пенициллин VK), он устойчив к действию желудочного сока (кислотоустойчив) и всасывается в ЖКТ (биодоступность 30–60%).

По длительности действия (длительности периода полувыведения *T*½) природные пенициллины делятся на три группы:

1) *короткого действия* (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин) — длительность *T*½ = 0,5–1 ч, поэтому их необходимо назначать 4–6–8 р./сут;
2) *средней длительности действия* (бензилпенициллина новокаиновая соль или бензилпенициллин прокаин) — вводится в/м 1–2 р./сут;
3) **длительно действующие (пролонгированные) пенициллины (дюрантные** или **депо-пенициллины):** бензатин бензилпенициллин и комбинированные

Таблица 23.3.1

Классификация антибиотиков пенициллинов

Природные (биосинтетические) пенициллины	**Полусинтетические пенициллины**
Бензилпенициллин (пенициллин G) (*только для парентерального введения — внутривенно или внутримышечно!*)	*Антистафилококковые* (*изоксазолилпенициллины*): оксациллин
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V) (*кислотоустойчив; для приема внутрь*)	*Расширенного спектра активности* (*аминопенициллины*):
	(*аминопенициллины*): ампициллин амоксициллин
Бензилпенициллин прокаин (пенициллина новокаиновая соль; пенициллин прокаин) (*только для внутримышечного введения!*)	*Антисинегнойные* (*антипсевдомонадные*): ◆ *карбоксипенициллины:* тикарциллин ◆ *уреидопенициллины:* пиперациллин
	Комбинированные (*устаревшие*): ампициллин + оксациллин
Пролонгированные природные пенициллины (депо-пенициллины, дюрантные пенициллины) — применяются *только внутримышечно!* Бензатин бензилпенициллин (бензатин пенициллин G) — **бициллин-1** Бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаин — **бициллин-5** Бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаин + бензилпенициллин — **бициллин-3**	Ингибиторозащищенные (защищенные) полусинтетические пенициллины ***Аминопенициллины ингибиторозащищенные:*** ампициллин + сульбактам амоксициллин + клавулановая кислота амоксициллин + сульбактам ***Антисинегнойные ингибиторозащищенные:*** пиперациллин + тазобактам кикарциллин + клавулановая кислота

препараты на его основе (бициллины, см. *табл. 23.3.1*) — они вводятся глубоко внутримышечно 1 раз в 1–4 нед., создавая депо в мышечной ткани в месте инъекции и затем постепенно всасываясь оттуда в системный кровоток.

Полусинтетические пенициллины. По химической структуре и спектру антимикробной активности делятся на пять групп (см. *табл. 23.3.1*):

1) *антистафилококковые пенициллины* (*изоксазолилпенициллины*) — в настоящее время применяется только **оксациллин** (внутривенно (струйно или капельно) и внутримышечно, а также внутрь) в виде натриевой соли (в мире применяется с 1959 г.).

   Принципиальным отличием оксациллина от других пенициллинов является его устойчивость к гидролизу многими β-лактамазами стафилококков. Поэтому оксациллин активен против большинства штаммов стафилококков (включая штаммы *Staphylococcus aureus,* устойчивые к пенициллину, — PRSA), вызывающих внебольничные стафилококковые инфекции. По активности в отношении стрептококков и пневмококков оксациллин уступает бензилпенициллину.

Метициллин — антистафилококковый пенициллин, который сейчас не применяется в клинической практике (он менее стабилен, чем оксациллин, вводился только парентерально), но используется микробиологами для диагностики устойчивости бактерий к β-лактамным антибиотикам. Термин «метициллин-резистентный золотистый стафилококк» используют для обозначения штаммов *Staphylococcus aureus*, резистентных ко всем пенициллинам;

2) *расширенного спектра активности* (*аминопенициллины*) — первый представитель этой группы **ампициллин** синтезирован в 1961 г., он был первым пенициллином, активным против грамотрицательных (грам–) бактерий. Но он также был активным против стрептококков и пневмококков, как бензилпенициллин (хотя многие стафилококки уже сразу вырабатывали пенициллиназу), т.е. в сравнении с предыдущими группами пенициллинов его спектр антибактериальной активности был расширен. Позже (1972) был получен **амоксициллин**, биодоступность которого в 2–2,5 раза выше биодоступности ампициллина. За время своего широкого клинического применения (более 70 лет) очень многие грам(–)-возбудители (как палочки, так и кокки) приобрели резистентность к аминопенициллинам путем продукции пенициллиназ (β-лактамаз). Поэтому сейчас в широкой клинической практике из всех подгрупп пенициллинов чаще всего применяются и наиболее важны ***ингибиторозащищенные аминопенициллины*** (комбинация аминопенициллина и вещества — ингибитора β-лактамаз). Аминопенициллины вводятся парентерально (ампициллин) и внутрь (амоксициллин, ампициллин). Три представителя ингибиторозащищенных аминопенициллинов указаны в *табл. 23.3.1*;
3) *антисинегнойные пенициллины* сегодня в России представлены двумя веществами, которые относятся к разным структурным подгруппам (**тикарциллин** — к карбоксипенициллинам, а **пиперациллин** — к уреидопенициллинам). В начале своего клинического применения (более 40 лет) пенициллины этой группы были активны против синегнойной палочки и против многих грам(–)-аэробов, но сейчас все эти возбудители (в первую очередь синегнойная палочка) приобрели резистентность путем продукции β-лактамаз (подробнее см. далее). Поэтому в настоящее время антисинегнойные пенициллины применяются только в комбинации с ингибитором β-лактамаз (***ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины***), см. далее. Путь введения в организм тикарциллина и пиперациллина — только парентерально (внутривенно капельно или струйно, а также внутримышечно);
4) *комбинированные пенициллины* представлены в России одной устаревшей (существующей уже около 50 лет) комбинацией **ампициллина и оксациллина**, причем для парентерального (внутривенного и внутримышечного) введения комбинированный препарат состоит из 2 частей ампициллина и 1 части оксациллина, а в комбинации для приема внутрь — оба антибиотика в равных количествах. На момент создания комбинация имела широкий спектр антимикробной активности против грам(+)- и грам(–)-аэробов. Поскольку очень многие штаммы грам(–)-бактерий сейчас продуцируют β-лактамазы и разрушают ими ампициллин, а оба компонента

имеют еще и довольно низкую биодоступность и при приеме внутрь не создают бактерицидные концентрации в крови, органах и тканях, эта комбинация двух старых антибиотиков считается клинически малоэффективной и устаревшей, а поэтому не входит в стандарты и схемы современной антибактериальной терапии;

5) *ингибиторозащищенные* (*защищенные*) *полусинтетические пенициллины* — эта группа препаратов состоит из двух подгрупп: *ингибиторозащищенные* (*защищенные*) *аминопенициллины* (сейчас в России зарегистрированы три комбинации «аминопенициллин + ингибитор β-лактамаз») и *ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины* (сейчас в России зарегистрированы две комбинации «антисинегнойный пенициллин + ингибитор β-лактамаз»). Все они — современные антибиотики широкого спектра активности с удобной фармакокинетикой и хорошей переносимостью, имеющие множество показаний к применению, в т.ч. при многих тяжелых инфекциях, угрожающих жизни пациента.

С учетом того что *защищенные аминопенициллины* возможно применять не только парентерально, но и внутрь (в т.ч. в виде детских лекарственных форм — суспензий), на сегодняшний день именно они стали главной и наиболее широко применяемой группой из всех полусинтетических пенициллинов.

Ингибиторозащищенные (*защищенные*) *пенициллины* — комбинации пенициллинового антибиотика с веществом — ингибитором β-лактамаз, которое по структуре сходно с β-лактамным антибиотиком и способно необратимо подавлять бактериальные ферменты β-лактамазы — главные факторы устойчивости многих возбудителей к β-лактамным антибиотикам. К ингибиторозащищенным пенициллинам чувствительны многие бактерии, которые стали устойчивыми к чистым пенициллинам за время их длительного применения (в среднем 50 лет).

Спектр антимикробной активности защищенных β-лактамов (в т.ч. и пенициллинов) соответствует спектру активности самого β-лактама — основного компонента комбинации, но к нему чувствительны и те возбудители, которые ранее приобрели к нему резистентность путем продукции β-лактамаз (стафилококки, кишечная палочка и ее семейство, гемофильная палочка и ее семейство, нейссерии, синегнойная палочка и другие псевдомонады). Ингибиторозащищенные пенициллины обычно более активны против многих анаэробов, чем сам антибиотик пенициллин, входящий в состав комбинации. Поэтому ингибиторозащищенные пенициллины — антибиотики широкого спектра антибактериальной активности и самые часто применяемые пенициллины в современной клинической практике в разных отраслях медицины.

Защищенные аминопенициллины применяются при лечении внебольничных (амбулаторных) инфекций различной локализации, вводятся внутрь и парентерально (комбинации с сульбактамом — внутримышечно и внутривенно струйно или капельно; комбинация с клавулановой кислотой — только внутривенно капельно).

Защищенные антисинегнойные пенициллины применяются для лечения внутрибольничных (госпитальных) инфекций и вводятся только парентерально (внутривенно в виде инфузий).

Механизм действия и резистентность пенициллинов. Мишенью действия пенициллинов в микробной клетке (как и всех β-лактамных антибиотиков) являются пенициллинсвязывающие белки (ПСБ).

ПСБ — ферменты (транс- и карбоксипептидазы), участвующие в завершающем этапе синтеза пептидогликана — основного биополимерного компонента наружной мембраны клеточной стенки всех грам(+)- и грам(–)-бактерий.

Связывание β-лактама с ПСБ ведет к их инактивации, угнетению синтеза пептидогликана наружной мембраны клеточной стенки микроогранизмов, прекращению роста и последующему лизису (растворению) клеточной стенки под избыточным осмотическим давлением цитоплазмы. Воздействие всех пенициллинов приводит к гибели микробной клетки, т.е. все пенициллины обладают *бактерицидным действием* (как и остальные β-лактамные антибиотики — цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы).

Поскольку пептидогликан и ПСБ отсутствуют в клетках млекопитающих, то специфическая токсичность в отношении клеток макроорганизма для β-лактамных антибиотиков нехарактерна.

β-лактамы свободно проникают внутрь клетки грам(+)-микроорганизмов, но не проходят через наружную мембрану грам(–)-бактерий (проникновение в клетку грам(–)-бактерий осуществляется через пориновые каналы внешней мембраны).

Доступ β-лактамных антибиотиков к ПСБ ограничивают бактериальные ферменты β-лактамазы, инактивирующие антибиотики. Они гидролизуют бета–лактамное кольцо антибиотика с последующей потерей им функциональной активности.

23.3.2. Механизмы приобретенной устойчивости (резистентности) к пенициллинам

Как правило, среди основных механизмов резистентности различают три вида:

1) **продукция бактериальных β-лактамаз и ферментативная инактивация ими антибиотика.** Бактерии постоянно продуцируют новые β-лактамазы, в т.ч. широкого спектра (разрушают природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения), или β-лактамазы расширенного спектра (разрушают все β-лактамы, кроме карбапенемов и цефамицинов; некоторые устойчивы к действию ингибиторов β-лактамаз) или происходит изменение экспрессии уже вырабатываемых β-лактамаз. Это главный и наиболее частый механизм резистентности клинически значимых возбудителей: стафилококков (в т.ч. *S. aureus*) и очень многих грам(–)-бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis и* многих других);
2) **модификация ПСБ и снижение аффинности (сродства) ПСБ к β-лактамам**, что проявляется в повышении МПК этих антибиотиков и снижении клинической эффективности. Это главный механизм резистентности стрептококков и пневмококков к бензилпенициллину и другим пенициллинам, в т.ч. ингибиторозащищенным. Устойчивость пневмококка к бензилпенициллину в России пока остается на относительно низком уровне (около 10% штаммов). Этот же механизм резистентности — дополнительный у *Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae*;

3) **снижение проницаемости внешних структур (поринов или пориновых каналов)** микроорганизмов для β-лактамов (обычно этот механизм выступает как дополнительный для грам(–)-бактерий, включая синегнойную палочку).

Остальные механизмы резистентности (эффлюкс, метаболический шунт) нехарактерны для β-лактамных антибиотиков.

В настоящее время приобретенной резистентностью к природным пенициллинам обладают (в зависимости от региона) до 90–95% штаммов *Staphylococcus aureus*, причем у большей части из них (устойчивых к пенициллину — PRSA) резистентность обусловлена продукцией β-лактамаз широкого спектра, а у меньшей части (устойчивых к метициллину — MRSA и к остальным β-лактамам) — наличием атипичных ПСБ.

23.3.3. Ингибиторы β-лактамаз

Специальные вещества, предохраняющие β-лактамные антибиотики от разрушающего действия β-лактамаз, носят название *ингибиторов β-лактамаз.* Лекарственные формы, в состав которых входят β-лактамный антибиотик и ингибитор β-лактамаз, получили название *ингибиторозащищенные* (*«защищенные»*) *β-лактамы.*

Ингибиторы β-лактамаз — вещества β-лактамной структуры, которые необратимо связывают и инактивируют бактериальные ферменты β-лактамазы, тем самым предупреждая их разрушающее действие на β-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы) и увеличивая спектр активности и клиническую эффективность того антибиотика, с которым он находится в комбинации (т.е. тот, который он защищает от воздействия β-лактамаз).

Сейчас в России зарегистрированы **три ингибитора β-лактамаз** (расположены в порядке появления):

- **клавулановая кислота (клавуланат калия, клавуланат);**
- **сульбактам;**
- **тазобактам.**

Комбинации β-лактамного антибиотика с одним из этих веществ формируются по принципу сходства фармакокинетических параметров обоих веществ (примеры фиксированных комбинаций см. *табл. 23.3.1* п. «Ингибиторозащищенные пенициллины»).

В настоящее время в России зарегистрированы пять фиксированных комбинаций ингибиторозащищенных пенициллинов, которые можно записать в виде суммы двух веществ, или так:

- ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат;
- пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат.

Ингибитор β-лактамаз обычно не имеет собственной антимикробной активности (клавулановая кислота, тазобактам). Сульбактам сам умеренно активен против нейссерий, моракселл и ацинетобактеров (поэтому в некоторых странах выпускается и применяется в виде самостоятельного антибактериального препарата для лечения инфекций указанной этиологии).

Ингибиторы β-лактамаз угнетают не все существующие β-лактамазы (например, существующие ингибиторы не влияют на хромосомные β-лактамазы класса С, продуцируемые многими грам(–)-бактериями), но действуют на значительное их большинство. Против наибольшего количества β-лактамаз (в т.ч. широкого и расширенного спектра) активен тазобактам. В отличие от клавулановой кислоты сульбактам более устойчив к действию большинства плазмидных β-лактамаз. Сульбактам более устойчив к большинству плазмидных и даже хромосомных лактамаз (особенно грам(–)-бактерий), чем клавуланат и тазобактам.

Тазобактам — мощный ингибитор очень многих β-лактамаз класса А (пенициллиназ, цефалоспориназ и ферментов с расширенным спектром активности). Тазобактам не индуцирует хромосомоопосредованную продукцию β-лактамаз.

Ингибиторы β-лактамаз потенцируют действие пенициллинов не только за счет блокады этих ферментов, но и благодаря антиинокуляционному эффекту и усилению бактерицидных свойств полиморфно-ядерных нейтрофилов, а также вследствие своеобразного «пост-бета-лактамазоингибирующего» эффекта (погашение продукции β-лактамаз), сохраняющегося, например, для штаммов *Haemophilus influenzae* до 5 ч и более.

Комбинации с клавулановой кислотой могут приниматься внутрь, но парентерально их можно вводить только внутривенно капельно. Комбинации с сульбактамом парентерально можно вводить не только внутривенно (струйно или капельно), но и внутримышечно. Тазобактам в виде фиксированной комбинации с пиперациллином вводится только парентерально (внутривенно капельно). Комбинация тикарциллина с клавулановой кислотой вводится только внутривенно (струйно или капельно).

Второй по частоте механизм резистентности (модификация ПСБ и снижение сродства ПСБ к β-лактамам) на примере *Streptococcus pneumoniae* преодолевается повышением разовой дозы антибиотика пенициллина (с учетом высокой биодоступности — предпочтителен амоксициллин внутрь) и уменьшением интервала дозирования (более частое введение) или увеличением продолжительности внутривенной инфузии суточной дозы антибиотика.

Спектр антимикробной активности пенициллинов. Разные группы пенициллинов имеют различный спектр антимикробной активности.

Антибиотиками широкого спектра активности можно назвать только ингибиторозащищенные пенициллины: для борьбы с внебольничными возбудителями — ингибиторозащищенные аминопенициллины, а для борьбы с внутрибольничными возбудителями (преимущественно грам(–)-, например *Klebsiella spp., Proteus spp.*) и с таким мультирезистентным возбудителем, как синегнойная палочка, — ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины (*табл. 23.3.2*).

Незащищенные пенициллины сейчас имеют ограниченный спектр антимикробной активности в связи с нарастанием вторичной (приобретенной) резистентности и усилением продукции β-лактамаз широкого спектра (БЛШС) многими возбудителями, ранее чувствительными к пенициллинам (см. *табл. 23.3.2*).

Все пенициллины разрушаются также и β-лактамазами расширенного спектра (БЛРС) — бактериальными ферментами, вырабатываемыми микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae, E. coli*; реже другими возбудителями) и разрушающими все β-лактамные антибиотики, кроме карбапенемов.

Никакие β-лактамы не действуют на внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, риккетсии, легионеллы, бруцеллы и др.) и микоплазмы, а также на вирусы и грибки.

Все пенициллины (в т.ч. ингибиторозащищенные) и все β-лактамные антибиотики неактивны против метициллин-резистентных (оксациллин-резистентных)

Таблица 23.3.2

Спектр антимикробной активности пенициллинов разных групп

Группа пенициллинов	Спектр антимикробной активности	Препарат
Природные (биосинтетические)	Высокая активность против грам(+)-бактерий, не продуцирующих β-лактамаз (стрептококки, коринебактерии). Низкая активность против грам(–)-бактерий Высокая активность против грам(+)-анаэробов, спирохет (*T. pallidum*)	Бензилпенициллин (пенициллин G) Феноксиметилпенициллин (пенициллин V) Бензилпенициллин прокаин Бензатин бензилпенициллин
Антистафилококковые полусинтетические (изоксазолилпенициллины)	Активность против стафилококков, в т.ч. которые вырабатывают β-лактамазы; менее активны против стрептококков Неактивны против грам(–)-бактерий и анаэробов	Оксациллин Метициллин* Флуклоксациллин* Диклоксациллин* Клоксациллин*
Аминопенициллины расширенного спектра действия полусинтетические	Высокая активность против грам(+)-бактерий (стрептококков, пневмококков, некоторых энтерококков, коринебактерий) и некоторых грам(–)-бактерий (*H. influenzae, E. coli, Shigella spp.*), не продуцирующих β-лактамазы Активны против спирохет (трепонем, лептоспир, боррелий) и листерий (ампициллин)	Ампициллин Амоксициллин
Ингибиторозащищенные аминопенициллины	Высокая активность против грам(+)-бактерий (стафилококков и стрептококков) и всех групп грам(–)-бактерий и грам(–)-кокков. Высокая антианаэробная активность Активны против спирохет и листерий	Ампициллин + сульбактам (сультамициллин) Амоксициллин + клавулановая кислота Амоксициллин + сульбактам
Антисинегнойные полусинтетические	Как у аминопенициллинов, активность против многих грам(–)-бактерий Активность против синегнойной палочки (штаммы, не продуцирующих β-лактамазы) На грам(+)-флору действуют слабо	Не зарегистрированы в настоящее время в России: карбенициллин* азлоциллин* мезлоциллин* карфециллин* пиперациллин тикарциллин
Ингибиторозащищенные антисинегнойные	По активности на грам(+) уступают ингибиторозащищенным аминопенициллинам Высокая активность против грам(–)-бактерий, грам(–)-кокков, синегнойной палочки, анаэробов В отношении *Acinetobacter spp.* — более активен пиперациллин/тазобактам!	Тикарциллин + клавулановая кислота Пиперациллин + тазобактам

* В настоящее время не зарегистрированы в России и отсутствуют.

штаммов *Staphylococcus aureus* — MRSA! На них действуют только ванкомицин и линезолид.

Пиперациллин плюс тазобактам несколько превосходит тикарциллин плюс клавулановую кислоту в отношении грам(+)-кокков (в т.ч. PRSA) и грам(–)-энтеробактерий (*E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Yersinia spp., Morganella morganii, Providencia spp., Serratia marcescens* и др.).

Спектр антибактериальной активности ингибиторозащищенных антисинегнойных пенициллинов очень сходен с карбапенемами (меропенем, дорипенем), а также с цефепимом и цефоперазоном/сульбактамом.

Особенности фармакодинамики пенициллинов. Пенициллины относятся к антибиотикам с времязависимым антимикробным действием. Наиболее важным условием антимикробного действия пенициллинов считается длительное поддержание концентрации антибиотика на уровне в 3–4 раза выше уровня МПК в течение 40–60% временного интервала между дозами. Поэтому при выборе режимов дозирования пенициллинов главное — постоянно поддерживать концентрацию антибиотика в сыворотке крови в течение интервала дозирования.

23.3.4. Фармакокинетика пенициллинов

Как известно, среди важных фармакокинетических процессов выделяют всасывание, распределение в организме, метаболизм и экскрецию (выведение).

В *табл. 23.3.3* (для вводимых парентерально) и *табл. 23.3.4* (для принимаемых внутрь) приведены основные фармакокинетические показатели для антибиотиков пенициллинов.

Всасывание. Бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин и ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат) значительно разрушаются соляной кислотой желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75–80% и более в зависимости от технологии лекарственной формы). Наиболее высокую степень всасывания (93%) имеют специальные растворимые таблетки солютаб (препараты с торговыми названиями флемоксин солютаб (амоксициллин) и флемоклав солютаб (амоксициллин + клавулановая кислота)). Биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи. Соответственно обладая высокой биодоступностью, амоксициллин создает более высокие концентрации в плазме крови и тканях, чем остальные пенициллины, принимаемые внутрь. Биодоступность феноксиметилпенициллина составляет 40–60% (при приеме натощак концентрации в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (35–40%) и оксациллин (25–30%), причем пища значительно (примерно вдвое) уменьшает их биодоступность.

Всасывание клавулановой кислоты (клавуланата) составляет 75% и под влиянием пищи может несколько увеличиваться (вариабельность всасывания).

Пролекарства-эфиры сультамициллин и пивсульбактам (сульбактама пивоксил) после приема внутрь быстро всасываются и гидролизуются в кишечной стенке с образованием сульбактама, повышая его биодоступность и концентрацию в крови. Аналогично при приеме сультамициллина увеличиваются всасывание и био-

Таблица 23.3.3.

Основные параметры фармакокинетики пенициллинов для парентерального введения

Препарат	*Cmax*, мкг/мл (после какой разовой дозы и пути введения)	*T½*, ч	Связь с белком, %	Экскреция в активном виде, % (почки/желчь)
Бензилпенициллин	12 (1 млн ЕД) 5 (500 мг)	0,5–1	60	Почки (60–90)
Бензилпенициллин прокаин	1,26–1,6 (1,2 млн ЕД)	24	60	Почки
Бензатин бензилпенициллин	0,12 (2,4 млн ЕД)	Несколько дней	40–60	Почки
Оксациллин	34 (1 г в/в) 6,5 (500 мг в/м)	0,5	80–90	Почки (85–90)/ желчь (10–15)
Ампициллин	40–71 (1 г в/в) 109–150 (2 г в/в)	1	20–28	Почки (70–80)/ желчь (15–30)
Ампициллин + + сульбактам (в соотношении 2:1)	А = 40–71 и С = 21–40 (1 + 0,5 г в/в) А = 109–150 и С = 48–88 (2 + 1 г в/в)	А = 1 С = 1	А = 20–28 С = 35–40	Почки (70–80) одинаково для обоих веществ
Амоксициллин + + сульбактам (в соотношении 2:1)	А = 10,9 и С = 8,2 (А = 1 г + С = 500 мг в/м и в/в)	А = 1 С = 1	А = 17–20 С = 35–40	Почки (60–80)/ желчь (10–20) одинаково для обоих веществ
Амоксициллин + + клавулановая кислота (в соотношении 5:1)	А = 32,5 + КК = 10,5 (500 мг + 100 мг в/в капельно) А = 105,4 + КК = 28,5 (1000 мг + 200 мг в/в капельно)	А =1,2 и КК = 1	А = 17–20 и КК = 22–30	Почки (60–70 + 40–65)
Пиперациллин + + тазобактам	П = 134 + Т = 15 (2,25 г) П = 298 + Т = 34 (4,5 г)	П = Т = 0,7–1,2	П = 30 и Т = 23–30	Почки (П = 68 + Т = 80)
Тикарциллин + клавулановая кислота	Т = 330 + КК = 8 (3,1 г)	Т = 1 и КК = 0,9	Т = 45 и КК = 22–30	Почки (60–70 + 30–40)

доступность сульбактама и ампициллина по сравнению с обычными формами этих веществ: биодоступность сультамициллина — 80% от введенной внутривенно комбинации ампициллина и сульбактама, а максимальная концентрация ампициллина в сыворотке крови — в 2 раза выше, чем при приеме внутрь такой же дозы ампициллина.

Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся *только внутримышечно* (глубоко в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы). Медленно всасываясь из места инъекции, они создают более низкие концентрации в сыворотке крови по сравнению с натриевой солью бензилпенициллина. Оказывают пролонгированное действие (объединяются под названием ***депо-пенициллины***). Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18–24 ч, а бензатин бензилпенициллина — до 2–4 нед.

Таблица 23.3.4

Основные параметры фармакокинетики пенициллинов для приема внутрь

Препарат	Биодоступность, %	*Cmax*, мкг/мл (разовая доза)	*T½*, ч	Связь с белком, %	Экскреция в активном виде, % (почки/желчь)
Феноксиметилпенициллин	40–60	3–3,6 (0,5 г)	0,5–0,8	60–80	Почки (25 + 35 активные метаболиты)/желчь (30)
Оксациллин	25–30	2 (0,5 г)	0,5	80–90	Почки (40–70)/ желчь (10–15)
Ампициллин	35–40	7,8 (1 г) 5,1 (0,5 г)	1	20–28	Почки (70–80)/ желчь (20–30)
Амоксициллин	75–93*	3,5–5 (0,25 г) 5–6,5 (0,5 г) 9,5 (0,75 г)	1	17	Почки (60–80)/ желчь (10–20)
Ампициллин/ сульбактам (сультамициллин**)	80	6,2/4,5 (0,5 г)	1–1,5/1	20–25/ 35–40	Почки (70–80) одинаково для ампициллина и сульбактама
Амоксициллин/ клавулановая кислота (4:1) и (7:1)	90/75	6,5/2,8 (0,625 г) 12/3 (1 г)	1–1,2/1-1,3	18/22–30	Почки (70–80 амоксициллин и 50–60 клавуланат)
Амоксициллин/ сульбактам (сульбактама пивоксил***) (1:1)	90/85	6,2/4,5 (0,5 г) 11,3/9,1 (1 г)	1/1	18/35–40	Почки (70–80)/ желчь (10–20) одинаково для амоксициллина и сульбактама

* 93% для лекарственной формы солютаб (препарат флемоксин солютаб).

** Пролекарство, при всасывании гидролизуется на ампициллин и сульбактам.

*** Пролекарство, при всасывании гидролизуется с высвобождением сульбактама.

Распределение в организме. Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Создают высокие бактерицидные концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, тканях брюшной полости, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости, в гное. Средние концентрации пенициллинов в тканях обычно меньше концентрации в плазме крови и составляют 25–100% концентрации в плазме. При приеме внутрь более высокие концентрации в крови и в тканях создает амоксициллин (пенициллин с наивысшей биодоступностью). Более высокие концентрации в крови и в тканях создают также аминопенициллины и антисинегнойные пенициллины (в большей степени пиперациллин).

Амоксициллин хорошо проникает в синовиальную жидкость, печень, предстательную железу, небные миндалины, мышечную ткань, желчный пузырь, секрет придаточных пазух носа, слюну, бронхиальный секрет.

Наиболее высокие концентрации в желчи характерны для пиперациллина. Концентрация амоксициллина в желчи превышает его концентрацию в плазме крови в 2–4 раза.

Все пенициллины проходят через плаценту и в небольших концентрациях проникают в грудное молоко.

Все пенициллины плохо проникают через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость всех пенициллинов через ГЭБ увеличивается. Лучше всех остальных пенициллинов через ГЭБ проходит амоксициллин. Аминопенициллины (особенно амоксициллин) лучше остальных проникают в среднее ухо, придаточные пазухи носа, ткань миндалин, мокроту. Тикарциллин/клавуланат хорошо проникает в желчь, плевральную жидкость, спинномозговую жидкость. Пиперациллин/тазобактам хорошо проходит в желчь, желчный пузырь, легкие, слизистую оболочку кишечника, женские половые органы (матка, яичники, фаллопиевы трубы), в кости.

Распределение в организме всех ингибиторов β-лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов.

Метаболизм. Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45–50%), пиперациллин (до 30%) и феноксиметилпенициллин (на 30–35%).

Оксациллин гидролизуется в печени до пенициллоевой кислоты (неактивный метаболит) и гидроксилируется с образованием микробиологически активного метаболита (хотя чуть менее активного, чем сам оксациллин).

В результате печеночного метаболизма пиперациллин превращается в обладающее низкой активностью дезэтиловое производное — дезэтилпиперациллин.

Феноксиметилпенициллин также метаболизируется в печени, образуя два активных метаболита (парагидрокси- и дигидрооксифеноксиметилпенициллин) и один неактивный метаболит (пенициллиновую кислоту).

Метаболизму в печени подвергаются ампициллин (до 30%) и амоксициллин (10–25%), но все их метаболиты неактивны (пенициловая и пенамальдовая кислоты).

Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизмененном виде.

Среди ингибиторов β-лактамаз наиболее интенсивно происходит метаболизм клавулановой кислоты (около 50%), в меньшей степени — сульбактама (около 15–25%), еще слабее — тазобактама (не более 20%). Метаболит тазобактама фармакологически неактивен. Клавулановая кислота подвергается метаболизму до двух неактивных метаболитов. Неактивен и метаболит сульбактама.

Экскреция (выведение). Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период полувыведения $T_{1/2}$ составляет в среднем около 1 ч (кроме депо-пенициллинов) и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и пиперациллин имеют двойной путь выведения — почками и через билиарную систему с желчью. Их период полувыведения при нарушении функции почек изменяется в меньшей степени, чем у пенициллинов, которые полностью выводятся почками.

Феноксиметилпенициллин выводится в неизмененном виде (25% дозы) и в виде метаболитов (35%), около 30% — с каловыми массами.

Ингибиторы β-лактамаз и их метаболиты также выводятся преимущественно почками с мочой. При ХПН $T_{1/2}$ может увеличиться в несколько раз, что требует коррекции режима дозирования (кроме оксациллина и пиперациллина/тазобактама, которые могут экскретироваться с желчью) (*табл. 23.3.5*). Для оксациллина и пиперациллина/тазобактама необходимо изменение дозировки при нарушении функции

печени, а при тяжелой печеночной недостаточности целесообразно воздержаться от применения этих препаратов.

Таблица 23.3.5

Режимы дозирования пенициллинов при снижении клиренса креатинина

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина		
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин	< 10 мл/мин
Природные			
Бензилпенициллин	100% кажд. 4–6 ч	75% кажд. 4–6 ч	20–50% кажд. 4–6 ч
Феноксиметилпенициллин	100% кажд. 8 ч	100% кажд. 12 ч	100% кажд. 12 ч
Полусинтетические			
Оксациллин	100% кажд. 4–6 ч	100% кажд. 6 ч	100% кажд. 6 ч
Ампициллин	100% кажд. 6 ч	100% кажд. 6–12 ч	100% кажд. 12–24 ч
Амоксициллин	100% кажд. 8 ч	100% кажд. 8–12 ч	100% кажд. 24 ч
Ингибиторозащищенные			
Ампициллин + сульбактам	100% кажд. 6–8 ч	100% кажд. 12 ч	100% кажд. 24–48 ч
Амоксициллин + сульбактам	100% кажд. 8–12 ч	50–100% кажд. 12 ч	50–100% кажд. 24 ч
Амоксициллин + клавулановая кислота	100% кажд. 8 ч	100% кажд. 8–12 ч	100% кажд. 24 ч
Пиперациллин + тазобактам	100% кажд. 6 ч	60–70% кажд. 6 ч	60–70% кажд. 8 ч
Тикарциллин + клавулановая кислота	100% кажд. 4 ч	60–70% кажд. 4–8 ч	60–70% кажд. 12 ч

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллина/тазобактама уменьшается при проведении гемодиализа только на 30–40%.

Применение пенициллинов при беременности и лактации. *Беременность.* Все пенициллины (в т.ч. и ингибиторозащищенные) используются при беременности без каких-либо ограничений, хотя адекватных контролируемых исследований их безопасности для беременных женщин и плода не проводилось (пенициллины относятся к лекарствам группы B по классификации FDA USA по возможности применения лекарств у беременных). Все пенициллины хорошо проникают через плаценту, но неблагоприятное влияние на плод, как правило, отсутствует. В больших концентрациях через плаценту проникают оксациллин, ампициллин, амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. При беременности увеличен клиренс пенициллинов.

Применение бензилпенициллина на ранних стадиях беременности (I триместр) может повышать сократительную активность матки и увеличивать число спонтанных абортов.

Кормление грудью. Все пенициллины (в т.ч. ингибиторозащищенные) в низких концентрациях проникают в грудное молоко. При использовании пенициллинов кормящими матерями возможны изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка, кожная сыпь, кандидоз. Поэтому их применяют в период лактации (грудного вскармливания) с осторожностью.

Педиатрия. У новорожденных возможно увеличение периода полувыведения пенициллинов в связи с замедленной почечной экскрецией.

23.3.5. Общие нежелательные побочные реакции пенициллинов

Данные реакции расположены в порядке убывания частоты.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, отек Квинке, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина).

Аллергия на один из пенициллинов считается *перекрестной ко всем пенициллинам.* Если в анамнезе имеются аллергические реакции немедленного типа на пенициллины (например, крапивница, анафилактический шок), то в большинстве случаев возможно применение с осторожностью цефалоспоринов всех поколений (аллергия на цефалоспорины, не полностью перекрестная с аллергией на пенициллины, а только примерно на 20%, т.е. аллергические реакции на цефалоспорины встречаются примерно в 5 раз реже, чем на пенициллины).

Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.

Со стороны ЖКТ: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, глоссит, стоматит, псевдомембранозный колит (чаще при использовании ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов внутрь).

При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование.

Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь применяют антибиотики, активные в отношении *Clostridium difficile* (метронидазол или ванкомицин внутрь). При псевдомембранозном колите нельзя использовать лоперамид!

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении больших доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении больших доз бензилпенициллина прокаина или бензатин бензилпенициллина).

Нарушения электролитного баланса: гипернатриемия (чаще при применении антисинегнойных пенициллинов и больших доз бензилпенициллина), которая может сопровождаться появлением или усилением отеков (у пациентов с сердечной недостаточностью), повышением АД.

Нарушения функции печени: повышение активности трансаминаз, может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, рвотой (чаще при использовании оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторозащищенных пенициллинов).

Гематологические реакции: понижение уровня гемоглобина, нейтропения (чаще при использовании оксациллина); нарушение агрегации тромбоцитов, иногда с тромбоцитопенией (при применении антисинегнойных пенициллинов).

Нарушения функции почек: транзиторная гематурия у детей (чаще при использовании оксациллина); интерстициальный нефрит (очень редко).

Кандидоз полости рта и/или вагинальный.

Местные реакции: флебит при внутривенном введении (чаще при введении антисинегнойных пенициллинов); болезненность и инфильтрат при внутримышечном введении пенициллинов.

Другие реакции: неаллергическая («ампициллиновая») макулопапулезная сыпь, которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата (бывает при использовании аминопенициллинов — ампициллина и амоксициллина, а также препаратов с их содержанием, в т.ч. ингибиторозащищенных пенициллинов). Предрасполагающий фактор — инфекционный мононуклеоз, при котором частота развития такой сыпи составляет 75–100%.

Сосудистые осложнения (вызываются бензилпенициллин прокаином, бензатин бензилпенициллином и содержащими их препаратами при нарушениях техники их *строго внутримышечного введения*):

- синдром Онэ (или Уанье) — ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию;
- синдром Николау — эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену.

Меры профилактики: введение строго внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы; пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении.

Побочные действия ингибиторов β-лактамаз. Чаще всего наблюдаются при лечении препаратами, содержащими **клавулановую кислоту (клавуланат).** Наиболее широко применяется амоксициллин/клавуланат в лекарственных формах для приема внутрь (таблетки, суспензии для детей). Нежелательные побочные реакции более выражены при парентеральном (внутривенном капельном) введении препаратов с клавулановой кислотой.

Со стороны пищеварительной системы: нередко (у 0,1–1% пациентов) при приеме внутрь — диспептические явления (диарея, тошнота, рвота), стоматит, глоссит; редко (у 0,1–1% пациентов) — нарушения функции печени, гепатит, холестатическая желтуха; в отдельных случаях — псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: в отдельных случаях — многоформная эритема, синдром Стивенса—Джонсона, эксфолиативный дерматит, а также крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: нечасто (у 0,1–1% пациентов) — головокружение, головная боль; редко (у 0,01–0,1% пациентов) — судороги (в случае нарушения функции почек или передозировки препарата); очень редко (у менее 0,01% пациентов) — гиперактивность, беспокойство, тревога, бессонница, нарушение сознания, агрессивное поведение.

Прочие реакции: нечасто — повышение температуры тела, кандидоз (при длительном приеме внутрь).

Основной причиной диарейного синдрома при приеме амоксициллина/клавуланата внутрь служит негативное действие клавуланата как на анаэробную сапрофитную микрофлору, так и непосредственно на слизистую кишечника. Клавуланат всасывается в кишечнике не полностью, поскольку представляет собой слабую кислоту. Амоксициллин — слабое основание, поэтому наиболее полное его всасывание отмечается при щелочном значении pH, что имеет место в верхних отделах тонкого кишечника. Поэтому существуют довольно большие индивидуальные различия во всасывании клавулановой кислоты, доходящие до 68%. Замена клавуланата на другой ингибитор β-лактамаз — сульбактам — способна существенно уменьшить нагрузку на кишечник и минимизировать отрицательное действие на органы пищева-

Таблица 23.3.6

Лекарственные взаимодействия пенициллинов

Взаимодействующие ЛС	Результаты взаимодействия
Фармакокинетические	
Антациды, глюкозамин, слабительные средства	Антациды, глюкозамин и слабительные уменьшают всасывание в ЖКТ пенициллинов, принимаемых внутрь. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч
Аскорбиновая кислота	Увеличивает всасывание в ЖКТ пенициллинов, принимаемых внутрь
Фармакодинамические	
Аминогликозиды	Взаимоусиление антимикробного действия пенициллинов и аминогликозидов (синергизм). Возможно повышение риска нефротоксичности, особенно у пациентов с нарушениями функции почек
Ванкомицин	Взаимоусиление антимикробного действия пенициллинов и ванкомицина (синергизм)
Рифампицин	Синергизм антимикробного действия с пенициллинами
Петлевые диуретики	Повышение риска нефротоксичности, особенно у пациентов с нарушениями функции почек
Сульфаниламиды, хлорамфеникол, макролиды	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч
Антикоагулянты (прямые и непрямые), НПВП (салицилаты)	Повышение риска кровотечения (особенно при высоких дозах антисинегнойных пенициллинов). Усиление действия антикоагулянтов (особенно варфарина)
Эстрогеносодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции (особенно с амоксициллином, ампициллином, феноксиметилпенициллином). Повышение риска ациклических кровотечений (на время лечения пенициллинами рекомендовать негормональные методы контрацепции)
Этинилэстрадиол	Риск развития кровотечений «прорыва»
Метотрексат	Усиление токсического действия метотрексата
Диуретики, НПВП (фенилбутазон)	Подавление канальцевой секреции пенициллинов, увеличение *T½* и повышение концентрации пенициллина в крови
Пробенецид	Снижение канальцевой секреции антибиотика пенициллина, замедление его выведения из организма и увеличение его концентрации в плазме крови, возрастание риска токсичности
Аллопуринол	Возрастание риска развития кожной сыпи
Дигоксин	Увеличение всасывания дигоксина
Фармацевтические	
Аминогликозиды	Взаимная инактивация при смешивании (особенно аминогликозидов)
Натрия гидрокарбонат	Инактивация антибиотиков (пенициллинов и других β-лактамов) при смешивании в одном шприце
Другие	Ложноположительные результаты определения глюкозы крови (при использовании неферментных методов определения)

рения, поскольку сульбактам относится к слабому основанию, как и амоксициллин, и его всасывание происходит синхронно и достаточно полно.

Сульбактам и комбинации с ним значительно реже вызывают побочные эффекты (также обычно тошноту, рвоту, диарею, но реже, чем при приеме клавулановой кислоты).

Противопоказания к применению пенициллинов:

- аллергическая реакция (гиперчувствительность) на любой β-лактамный антибиотик (пенициллин, цефалоспорин, карбапенем, монобактам);
- колит, связанный с приемом антибиотиков; язвенный колит; болезнь Крона;
- для ампициллина, амоксицилина, ампициллина/сульбактама, амоксициллина/клавуланата, амоксициллина/сульбактама — инфекционный мононуклеоз;
- для амоксициллина/клавуланата — предшествующие эпизоды желтухи или нарушения функции печени при применении амоксициллина/клавуланата в анамнезе;
- для пиперациллина/тазобактама — детский возраст до 2 лет;
- для тикарциллина/клавуланата — недоношенность с нарушением функции почек.

Лекарственные взаимодействия пенициллинов. Приведены в *табл. 23.3.6*.

При тяжелых и смешанных инфекциях для расширения спектра антимикробной активности пенициллины (в т.ч. и ингибиторозащищенные) используют в сочетании с другим антибиотиком из следующих групп: аминогликозиды (комбинация с высоким синергизмом антибактериального действия), фторхинолоны, метронидазол, ванкомицин, рифампицин (аддитивный эффект комбинации антибиотиков). Одновременный прием пенициллинов и макролидов возможен, но при этом вероятно и некоторое ослабление антимикробного действия пенициллинов.

Учитывая фармацевтическую несовместимость пенициллинов и аминогликозидов, растворы этих антибиотиков не следует смешивать в одном шприце! Если проводится комбинированная терапия пенициллинами (в т.ч. ингибиторозащищенными) и аминогликозидами, то два препарата вводят путем последовательных инфузий с использованием отдельных вторичных катетеров, а первичный катетер достаточно хорошо промывают раствором между введением доз препаратов. Интервалы между введениями (инъекциями) пенициллина и аминогликозида в течение дня должны быть как можно большими.

Лекарственные взаимодействия отдельных пенициллинов. Одновременное применение **пиперациллина/тазобактама** с миорелаксантом векурония бромидом может привести к более длительной нервно-мышечной блокаде, вызываемой последним (аналогичный эффект может наблюдаться и при комбинации с другими недеполяризующими миорелаксантами). Также возможна дисульфирамоподобная реакция при одновременном применении **амоксициллина/клавуланата** с дисульфирамом.

Показания к назначению разных групп пенициллинов. ***Природные пенициллины.*** В настоящее время природные пенициллины используются *только* для терапии инфекций известной этиологии (лабораторно подтвержденных либо отличающихся характерной клинической картиной), вызванных стрептококками или пневмококками, а также трепонемами (в т.ч. *Treponema pallidum* — возбудителем сифилиса).

В зависимости от тяжести течения инфекции возможно применение парентеральных (обычных или пролонгированных) или пероральных лекарственных форм природных пенициллинов (феноксиметилпенициллин в таблетках или в саше (однодозовых пакетиках).

Природные пенициллины применяют для терапии инфекций, вызванных:

1) *Streptococcus pyogenes* и их последствий (тонзиллофарингит (ангина), скарлатина, рожа и ревматизм (природные депо-пенициллины применяются для круглогодичной профилактики ревматизма));
2) пневмококком *Streptococcus pneumoniae*:
   - внебольничная пневмония (крупозная пневмония облигатно вызвана пневмококком);
   - менингит (но аминопенициллины и цефтриаксон лучше проникают через ГЭБ);
   - сепсис (но сейчас чаще применяют цефалоспорины);
   - профилатика пневмококковых инфекций после спленэктомии;
3) другими стрептококками (инфекционный эндокардит в комбинации с аминогликозидом;
4) спирохетами (сифилис, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) и лептоспироз);
5) анаэробами клостридиями (газовая гангрена, столбняк);
6) другими возбудителями (актиномикоз, сибирская язва).

Пролонгированные природные пенициллины:

- бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин. Не создают высоких концентраций в крови и практически не проходят через ГЭБ, поэтому они не применяются для лечения тяжелых инфекций. Показания к их использованию ограничиваются лечением сифилиса (кроме нейросифилиса), тонзиллофарингита (ангины), а также круглогодичной профилактикой ревматизма, профилактикой рожи и скарлатины;
- **феноксиметилпенициллин** применяется для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций (тонзиллофарингит (ангина), рожа, стрептодермия).

В связи с нарастанием устойчивости гонококков к пенициллину его эмпирическое применение для лечения гонореи сейчас неэффективно.

Полусинтетические пенициллины. *Антистафилококковый пенициллин* (*оксациллин*). Препарат применяют при подтвержденных или предполагаемых стафилококковых инфекциях (в т.ч. вызванных пенициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* — PRSA) различной локализации (только при подтверждении чувствительности стафилококка к оксациллину или при незначительном риске распространения метициллин-резистентности). К таким инфекциям относятся неосложненные инфекции кожи, мягких тканей, костей (остеомиедит) и суставов (артрит), пневмония, инфекционный эндокардит (обычно в комбинации с аминогликозидом), сепсис.

Против стрептококков и пневмококков оксациллин менее активен, чем природные пенициллины (в т.ч. бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин). В отношении анаэробов оксациллин также менее активен, чем бензилпенициллин. К тому же оксациллин при приеме внутрь имеет низкую биодоступность (около 30%).

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины. С учетом все большего распространения возбудителей, продуцирующих β-лактамазы, наибольшее клиническое значение из всех групп пенициллинов имеют ингибиторозащищеные аминопенициллины, особенно при проведении эмпирической антибактериальной терапии внебольничных инфекций различной локализации. Например, не менее половины штаммов *Haemophilus influenzae* и значительное большинство штаммов *Moraxella catarrhalis* вырабатывают β-лактамазы (а они вместе с пневмококком относятся к ведущим возбудителям бактериальных инфекций респираторного тракта).

С учетом спектра активности и фармакокинетики амоксициллин показан только при подтвержденных стрептококковых и пневмококковых инфекциях лор-органов (верхних дыхательных путей) и кожи.

В случаях эмпирической терапии инфекций различной локализации показаны амоксициллин/клавуланат и амоксициллин/сульбактам.

Путь введения антибиотика (чаще — внутрь, реже — парентерально) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь с целью повышения эффективности терапии более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам.

С учетом широкого спектра антимикробной активности и большого объема распределения в организме ингибиторозащищенные аминопенициллины имеют широкий спектр показаний к назначению (преимущественно внебольничные инфекции):

1) инфекции верхних и нижних дыхательных путей: острый средний отит, синусит, гайморит, эпиглоттит, обострение хронического бронхита (в т.ч. обструктивного), внебольничная пневмония;
2) внебольничные инфекции мочевыводящих путей: острый цистит, острый пиелонефрит;
3) кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез;
4) менингит, вызванный *Haemophilus influenzae* (все препараты) или *Listeria monocytogenes* (ампициллин);
5) инфекционный эндокардит (ампициллин внутривенно в сочетании с аминогликозидом);
6) эрадикация *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при язвенной болезни (амоксициллин в высоких дозах плюс антибиотики других групп);
7) профилактика эндокардита (амоксициллин внутрь в высокой дозе 2–3 г однократно перед стоматологическим вмешательством).

Если инфекция облигатно пневмококковая (тонзиллит, тонзиллофарингит), то возможно назначение незащищенного амоксициллина (наибольшую биодоступность имеет препарат флемоксин солютаб). Амоксициллин в несколько раз активнее действует на пневмококк, чем ампициллин.

Дополнительные показания для назначения *ингибиторозащищенных аминопенициллинов* — инфекции смешанной аэробно-анаэробной этиологии (с учетом их высокой антианаэробной активности и высокой стабильности к β-лактамазам стафилококков и грамотрицательных бактерий):

- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. раны и укусы животных, диабетическая стопа);
- инфекции костей и суставов;

- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- периоперационная профилактика в хирургии (абдоминальной, в колопроктологии), в акушерстве и гинекологии.

Наличие высокой антианаэробной активности позволяет назначать ингибиторозащищенные аминопенициллины и при аспирационной пневмонии.

В настоящее время разрабатываются и внедряются в практику препараты амоксициллина/клавуланата с минимально возможным количеством клавулановой кислоты (о ее возможных побочных эффектах говорилось ранее). Недавно внедрена новая пролонгированная лекарственная форма амоксициллина/клавуланата для приема внутрь с повышенным содержанием амоксициллина — аугментин СР. Указанная форма содержит 1000 мг амоксициллина с пролонгированным его высвобождением (что улучшает фармакокинетику препарата) и 62,5 мг клавулановой кислоты (соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты 16:1). Увеличение дозы амоксициллина по отношению к клавуланату удлиняет период времени, в течение которого поддерживается активность препарата в отношении чувствительных микроорганизмов.

Режим дозирования пролонгированного амоксициллина/клавуланата — 2 приема в сутки.

Такая высокодозная терапия минимизирует селекцию антибиотикорезистентных штаммов возбудителей. Уменьшение доли клавулановой кислоты в препарате позволяет улучшить переносимость амоксициллина/клавуланата пациентами. Активность бактерий, продуцирующих β-лактамазы, подавляется даже при очень низких концентрациях клавуланата.

Если в начале появления амоксициллина/клавуланата 30 лет назад соотношение компонентов в нем составляло 2:1, то сейчас уже выпускаются препараты с меньшим количеством клавулановой кислоты в соотношениях 4:1 и 7:1 и даже 14:1 (аугментин ЕС для приготовления суспензии для детей), в препарате аугментин СР соотношение 16:1.

Как показали 30-летняя практика применения препарата и проводившиеся исследования, ингибирующий эффект клавулановой кислоты на бактериальные β-лактамазы не зависит от ее дозы, а только от ее присутствия в одном препарате с β-лактамным антибиотиком.

Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины. Спектр их действия очень похож на спектр действия карбапенемов, но они менее активны против грам(+)-возбудителей (из них на грам(+)-флору лучше действует пиперациллин/тазобактам, хотя и уступая в этом ингибиторозащищенным аминопенициллинам).

Главное показание для этой группы антибиотиков пенициллинов — нозокомиальные (внутрибольничные) инфекции, вызванные синегнойной палочкой *Pseudomonas aeruginosa,* а также ассоциациями ее с другими грам(–)-бактериями и с анаэробами.

Для борьбы с устойчивыми штаммами синегнойной палочки оба защищенных антисинегнойных пенициллина (которые применяются только парентерально — внутривенно капельно) могут использоваться в комбинации с аминогликозидами III поколения или с фторхинолонами.

Другие показания для применения тикарциллина/клавуланата и пиперациллина/тазобактама — тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции

различной локализации, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой, в т.ч. грам(–)-аэробами, продуцирующими β-лактамазы:

- инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, в т.ч. вентиляторассоциированная; абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. на фоне постоянных катетеров);
- интраабдоминальные инфекции (в т.ч. перитонит);
- инфекции желчевыводящих путей, желчный перитонит, абсцесс печени;
- инфекции органов малого таза (эндометрит);
- инфекции кожи, мягких тканей (в т.ч. диабетическая стопа);
- инфекции костей и суставов;
- сепсис (вызванный чувствительными возбудителями);
- инфекции на фоне нейтропении (фебрильной нейтропении) и других форм иммунодефицита.

При использовании антисинегнойных пенициллинов (особенно тикарциллина/клавуланата) необходимо контролировать электролиты в крови и показатели свертываемости крови, т.к. они могут приводить к гипернатриемии и гипокалиемии, к нарушениям системы свертывания крови и кровотечениям. При введении (только внутривенно) этих пенициллинов часто (у 1–10% пациентов) отмечаются диарея, головная боль, запор, бессонница, крапивница, тошнота, головокружение, кожная макулопапулезная сыпь и другие побочные эффекты.

23.4. Цефалоспорины

(*С.М. Шатунов*)

23.4.1. Цефалоспорины: общие понятие и свойства, классификация

Цефалоспорины относятся к β-лактамным антибиотикам (имеющим в основе структуры молекулы четырехчленное β-лактамное кольцо), как и пенициллины, карбапенемы, монобактамы.

Основа химической структуры всех цефалоспоринов — 7-аминоцефалоспорановая кислота (7-АЦК), молекула которой состоит из двух колец — β-лактамного и дигидротиазинового.

На сегодня цефалоспорины — самая многочисленная и самая безопасная группа антибиотиков, включающая множество веществ с различными свойствами (фармакодинамикой, фармакокинетикой, показаниями к применению и побочными эффектами) и занимающая очень важное место в современной антибактериальной терапии различных инфекций у взрослых и детей.

Цефалоспорины были впервые выделены из культур грибка *Cephalosporium acremonium* в 1948 г. итальянским ученым-микробиологом Джузеппе Бротцу (1895–1976), который изучал микробную экологию самоочищения морской воды в месте выброса сточных вод на морском побережье острова Сардиния и заметил, что культуры грибка продуцировали вещества, эффективно уничтожавшие золотистый стафилококк и возбудителя тифа *Salmonella typhi* (вырабатывающего β-лактамазу). Позже ученые из университета Оксфорда в 1953 г. выделили активное вещество

цефалоспорин С, которое считается родоначальником всех существующих сейчас антибиотиков цефалоспоринов.

В основе строения молекулы цефалоспорина С находится β-лактамное кольцо, а две боковые цепи определяют соответственно фармакодинамику (спектр антимикробной активности) и фармакокинетику препарата. Путем гидролиза из цефалоспорина С получают 7-АЦК, а все ее производные устойчивы к воздействию бактериальных β-лактамаз.

Присоединяя к молекуле 7-АЦК различные боковые радикалы, удалось получить полусинтетические цефалоспорины, активность которых была намного выше, чем у цефалоспорина С.

Важная особенность цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами заключается в их большой резистентности по отношению к β-лактамазам бактерий, которые гидролизуют β-лактамный антибиотик на неактивные вещества.

В 1962 г. в клиническую практику был введен первый антибиотик класса цефалоспоринов — цефалоридин, в 1964 г. был получен цефалотин (сейчас оба уже не применяются, в т.ч. из-за нефротоксичности, более выраженной у цефалоридина). Но тогда широко использовались и развивались более дешевые в производстве пенициллины, повсеместное клиническое применение цефалоспоринов началось только в конце 1970-х годов.

Первые цефалоспорины полной устойчивостью к β-лактамазам не обладают. Будучи резистентными в отношении плазмидных β-лактамаз, цефалоспорины первых двух поколений разрушаются хромосомными β-лактамазами, которые вырабатывают многие грамотрицательные бактерии.

Для повышения устойчивости цефалоспоринов к β-лактамазам, расширения спектра антимикробного действия, улучшения фармакокинетических параметров путем химического изменения (модификации) строения боковых цепей молекулы 7-АЦК постепенно за последние 50 лет были синтезированы несколько десятков антибиотиков этой группы, хотя в широкой клинической практике сейчас используется только часть из них. Теперь все применяемые в практике цефалоспорины являются полусинтетическими.

Также к сегодняшнему дню созданы комбинированные препараты, содержащие цефалоспорин в сочетании с ингибитором β-лактамаз (сульбактамом, клавулановой кислотой, тазобактамом, авибактамом), — они называются *ингибиторозащищенными,* или «*защищенными*», цефалоспоринами. Компоненты комбинации подбираются по сходству фармакокинетических параметров.

Общие свойства антибиотиков цефалоспоринов. Широкий спектр антибактериальной активности (действуют на грам(+)- и грам(–)-аэробы и некоторые — на анаэробы), кроме цефалоспоринов I поколения:

1) бактерицидное действие, обеспечивающее быстрое и эффективное лечение;
2) устойчивость к воздействию бактериальных β-лактамаз;
3) большой объем распределения и хорошее проникновение в различные органы и ткани с созданием бактерицидных (терапевтических) концентраций в них;
4) широкий диапазон дозировок и концентраций (высокий химиотерапевтический индекс) — повышение дозы антибиотика не ведет к повышению его токсичности;

5) низкая токсичность (многие применяются даже у детей любого возраста);
6) выведение из организма преимущественно почками с мочой (два исключения — цефоперазон и цефтриаксон);
7) частичная перекрестная гиперчувствительность между цефалоспоринами и пенициллинами (только 10–20% пациентов с гиперчувствительностью к пенициллинам и карбапенемам гиперчувствительны и к цефалоспоринам);
8) все цефалоспорины неактивны в отношении внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, уреаплазм, легионелл, риккетсий) и микобактерий (туберкулезных и «атипичных»).

Классификация цефалоспоринов. По способу введения все цефалоспорины делятся на парентеральные (инъекционные) и пероральные (или оральные).

Основной классификацией всех цефалоспоринов считается деление по поколениям, что соответствует истории появления разных представителей группы и постепенному расширению спектра их антимикробной активности, и усилению устойчивости к β-лактамазам.

Цефалоспорины I и II поколения, активные против грам(+)-кокков (стафилококков и стрептококков), не обладают полной устойчивостью к β-лактамазам стафилококков и грам(–)-бактерий. Будучи резистентными в отношении плазмидных β-лактамаз, они разрушаются хромосомными β-лактамазами, которые вырабатываются грамотрицательными бактериями.

Значительную устойчивость к β-лактамазам и более широкий спектр антимикробной активности вместе с улучшенной фармакокинетикой имеют парентe-

Таблица 23.4.1

Классификация антибиотиков цефалоспоринов по поколениям

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
Парентеральные				
Цефазолин	Цефуроксим Цефамандол* Цефокситин Цефотетан*	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтриаксон + + сульбактам Цефтазидим Цефоперазон Цефоперазон + + сульбактам	Цефепим Цефпиром	Цефтаролин (цефтаролина фосамил) Цефтобипрол* (цефтобипрола медокарил) Цефтолозан**
Пероральные				
Цефалексин Цефадроксил*	Цефуроксим (цефуроксима аксетил) Цефаклор*	Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен (цефдиторена пивоксил) Цефподоксим* (цефподоксима проксетил)		

* В настоящее время отсутствует в России, ему есть замена в этом же поколении.

** Новый препарат, в России еще не зарегистрирован.

ральные *цефалоспорины III и IV поколений* (в т.ч. и комбинации цефалоспоринов III поколения с ингигибитором β-лактамаз сульбактамом) и пероральные цефалоспорины III поколения.

В России сейчас зарегистрированы только две комбинации ингибиторозащищенных цефалоспоринов: цефоперазон + сульбактам (цефоперазон/сульбактам) и цефтриаксон + сульбактам (цефтриаксон/сульбактам), но в мире уже применяются более 5 различных ингибиторозащищенных цефалоспоринов (большинство из них для парентерального введения).

Цефалоспорины IV поколения более активны против множества β-лактамаз и имеют более широкий спектр активности, чем представители III поколения.

Цефалоспорины V поколения — самые новые, появились несколько лет назад. Спектр их активности не так широк, как у IV поколения, но в отличие от всех предшествующих поколений они действуют на метициллин-резистентные стафилококки и нечувствительные к пенициллину пневмококки.

Парентеральных цефалоспоринов значительно больше, чем пероральных. В настоящее время существуют 5 поколений парентеральных (инъекционных) цефалоспоринов и только 3 поколения пероральных (для приема внутрь). Международные названия антибиотиков цефалоспоринов, которые зарегистрированы и применяются в России, приведены в *табл. 23.4.1*.

23.4.2. Механизм действия и резистентность цефалоспоринов

Мишенью действия антибиотика цефалоспорина (как и всех других β-лактамных антибиотиков) в микробной клетке являются пенициллинсвязывающие белки (ПСБ).

ПСБ — ферменты, участвующие в завершающем этапе синтеза пептидогликана — основного биополимерного компонента наружной мембраны (стенки) микроорганизма. Связывание цефалоспорина с ПСБ ведет к их инактивации, угнетению синтеза пептидогликана наружной мембраны клеточной стенки микроогранизма, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки. Все цефалоспорины действуют бактерицидно.

У грам(+)-микроорганизмов цитоплазматическая мембрана относительно порозна (пориста) и непосредственно прилежит к пептидогликанному матриксу, в связи с чем цефалоспорины достаточно легко достигают ПСБ. В противоположность этому наружная мембрана грам(–)-микроорганизмов имеет существенно более сложную конструкцию: она состоит из липидов, полисахаридов и белков, что служит препятствием для проникновения цефалоспоринов в периплазматическое пространство микробной клетки. Цефалоспорины проникают внутрь клетки грам(–)-бактерий через пориновые каналы наружной мембраны.

Доступ β-лактамных антибиотиков (в т.ч. цефалоспоринов) к ПСБ ограничивают бактериальные ферменты β-лактамазы, которые гидролизуют и инактивируют антибиотик.

Вещества β-лактамной структуры, которые конкурентно предохраняют β-лактамные антибиотики от разрушающего действия β-лактамаз, носят название *ингибиторов β-лактамаз.* Наиболее часто применяются сульбактам, клавулановая кислота (клавуланат) и тазобактам.

Механизмы приобретенной резистентности к цефалоспоринам. ***Продукция бактериальных β-лактамаз и ферментативная инактивация ими антибиотика.*** Бактерии постоянно продуцируют новые β-лактамазы, в т.ч. широкого спектра (разрушают природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения), и БЛРС или ESBL (разрушают все β-лактамы, кроме карбапенемов; некоторые из них устойчивы к действию ингибиторов β-лактамаз), или происходит изменение экспрессии уже вырабатываемых β-лактамаз. Это главный и наиболее частый механизм резистентности стафилококков (в т.ч. *Staphylococcus aureus*) и многих грам(–)-бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp., Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* и др.). Цефалоспорины IV поколения сами более стабильны к β-лактамазам, чем цефалоспорины III поколения. Для преодоления действия β-лактамаз существуют ингибиторозащищенные цефалоспорины (комбинации парентеральных цефалоспоринов III поколения с сульбактамом). Металло-бета-лактамазы разрушают все группы β-лактамных антибиотиков, включая и карбапенемы.

Модификация ПСБ и снижение аффинности (сродства) ПСБ к β-лактамам, что проявляется в повышении МПК этих антибиотиков и снижении клинической эффективности. Например, для развития устойчивости пневмококков к цефалоспоринам III поколения достаточно лишь изменения двух ПСБ — 1A и 2X. Устойчивость пневмококков к цефалоспоринам III поколения в России пока низка (4–8% штаммов). Этот же механизм резистентности как дополнительный отмечается у *Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae*.

Снижение проницаемости внешних структур (поринов или пориновых каналов) микроорганизмов. Данное снижение проницаемости служит препятствием проникновению антибиотика к месту действия и затруднением его связывания с ПСБ. Обычно этот механизм выступает как дополнительный для грам(–)-бактерий, включая синегнойную палочку.

Остальные механизмы резистентности (эффлюкс, метаболический шунт) нехарактерны для β-лактамных антибиотиков.

Спектр антимикробной активности. β-лактамы обладают широким спектром бактерицидного антимикробного действия, включая грам(+)- и грам(–)-микроорганизмы.

От I к III поколению цефалоспоринов происходит расширение спектра действия: повышение уровня антимикробной активности в отношении грам(–)-бактерий и понижение активности в отношении грам(+)-бактерий (в частности, стафилококков).

IV поколение парентеральных цефалоспоринов и некоторые представители III поколения пероральных цефалоспоринов (цефиксим, цефподоксим проксетил) соединяют в себе все положительные свойства каждого из предыдущих поколений (*табл. 23.4.2, 23.4.3*).

Большинство цефалоспоринов (кроме цефокситина, цефтриаксона/сульбактама, цефоперазона/сульбактама) не действуют на анаэробы. Ко всем цефалоспоринам (кроме представителей V поколения) устойчивы MRSA.

Все цефалоспорины разрушаются БЛРС — ферментами, которые вырабатывают микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp.* и др.).

Таблица 23.4.2

Спектр антимикробной активности парентеральных цефалоспоринов

Поколение	Спектр антимикробной активности	Цефалоспорин
I	Высокая активность против грам(+)-кокков (кроме устойчивых к пенициллину и метициллину) Низкая активность против грам(–)-бактерий	Цефазолин
II	Высокая активность против грам(+)-аэробов: стафилококков (кроме устойчивых к метициллину) и стрептококков (в т.ч. пневмококков) Высокая активность против многих грам(–)-аэробов (но только частичная стабильность к β-лактамазам) Анаэробы грам(+) и грам(–) (но устойчива *B. fragilis*)	Цефуроксим
	Высокая активность против грам(+)- и грам(–)-аэробов — как у цефуроксима + высокая активность против многих анаэробов (включая *B. fragilis, Bacteroides spp., Clostridium spp.*)	Цефокситин
III a	Высокая стабильность к большинству β-лактамаз грам(+)- и грам(–)-аэробов (но не к БЛРС грам(–)-бактерий) Высокая активность против грам(+)-кокков: стафилококков (кроме устойчивых к метициллину), стрептококков, энтерококков Высокая активность против многих грам(–)-аэробов (палочек семейств *Enterobacteriaceae, H. influenzae*, гонококка, менингококка) Устойчивы *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas spp.* Анаэробы чувствительны (но устойчива *B. fragilis*)	Цефотаксим Цефтриаксон
III b	Стабильность к большинству β-лактамаз грам(–)-аэробов, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.* Высокая активность против многих грам(–)-аэробов (палочек семейств *Enterobacteriaceae, H. influenzae*, гонококка, менингококка) Цефтазидим — высокая активность против *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.* На грам(+)-аэробы — действуют гораздо слабее, чем цефотаксим и цефтриаксон	Цефтазидим Цефоперазон
III Ингибиторозащищенные	Повышенная стабильность к β-лактамазам грам(+)- и грам(–)-аэробов и анаэробов Спектр цефтриаксона (более активен на *Staphyl*. MSSA) + высокая антианаэробная активность (в т.ч. на *B. fragilis*)	Цефтриаксон + + сульбактам
	Повышенная стабильность к β-лактамазам грам(–)-аэробов, *Pseudomonas aeruginosa* и анаэробов Соответственно спектру цефоперазона + высокая активность против анаэробов (в т.ч. на *B. fragilis*) и *Ps. aeruginosa, Pseudomonas spp., Acinetobacter calcoaceticus*	Цефоперазон + + сульбактам
IV	Высокая активность против грам(+)- и грам(–)-аэробов, в т.ч. устойчивых к цефалоспоринам III поколения и другим антибактериальным препаратам Высокая стабильность к β-лактамазам грам(+)- и грам(–)-аэробов и анаэробов (выше, чем у III поколения!) Высокая активность против *Pseudomonas aeruginosa*	Цефепим Цефпиром

Поколение	Спектр антимикробной активности	Цефалоспорин
V	Высокая активность против грам(+)-бактерий, в т.ч. метициллин-резистентные стафилококки (MRSA) и пневмококки, нечувствительные к пенициллину (PNSP) Нет активности против грам(–)-бактерий — продуцентов БЛРС и цефалоспориназ (металло-бета-лактамаз B и C) Антианаэробная активность: низкая (цефтаролин) или отсутствует (цефтобипрол)	Цефтаролин (цефтаролина фосамил) Цефтобипрол (цефтобипрола медокарил)

Таблица 23.4.3

Спектр антимикробной активности пероральных цефалоспоринов

Поколение	Спектр антимикробной активности	Цефалоспорин
I	Высокая активность против грам(+)-кокков (кроме устойчивых к пенициллину и метициллину) Низкая активность против грам(–)-бактерий	Цефалексин Цефадроксил*
II	Высокая активность против грам(+)- аэробов: стафилококков (кроме устойчивых к метициллину) и стрептококков (в т.ч. пневмококков, β-гемолитическому стрептококку группы A) Высокая активность против многих грам(–)-аэробов (но только частичная стабильность к β-лактамазам)	Цефуроксим (цефуроксима аксетил) Цефаклор*
III	Высокая стабильность к плазмидным β-лактамазам грам(–)-аэробов (но не к БЛРС грам(–)-бактерий) Разрушаются хромосомными β-лактамазами (*Enterobacter spp., Citrobacter spp., Bacteroides spp*.) — наиболее стабилен цефподоксим Высокая активность против стрептококков (и пневмококков) и отсутствие активности против энтерококков На стафилококки действуют только цефдиторен и цефподоксим! Высокая активность против многих грам(–)-аэробов (*E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp., H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae*) — цефиксим и цефподоксим Устойчивы: *Pseudomonas spp.* (в т.ч. *Ps. aeruginosa*)	Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен (цефдиторена пивоксил) Цефподоксим* (цефподоксима проксетил)

* Сейчас отсутствует в России, ему есть замена в этом же поколении.

Все β-лактамные антибиотики не действуют на внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, риккетсии, легионеллы, бруцеллы и др.) и микоплазмы.

Все цефалоспорины (кроме ингибиторозащищенных и парентеральных V поколения) практически лишены активности против энтерококков, малоактивны против грам(+)-анаэробов и слабо активны против грам(–)-анаэробов.

1. Парентеральные цефалоспорины I поколения (цефазолин). Активны преимущественно против грам(+)-микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки). Некоторые грам(–)-энтеробактерии (*E. coli, P. mirabilis*) были природно чувствительны к цефалоспоринам I поколения, но затем приобрели высокую устойчивость к ним. Легко подвергаются гидролизу β-лактамазами.

2. Парентеральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим, цефокситин). Более активны в отношении грам(–)-бактерий по сравнению с цефалоспоринами I поколения и более устойчивы к действию β-лактамаз. Сохраняют высокую активность

в отношении грам(+)-аэробов (стафилококков и стрептококков). Активность против грам(–)-бактерий меньше, чем у цефалоспоринов III и IV поколений.

3. Парентеральные цефалоспорины III поколения. Преимущественно активны в отношении грам(–)-микроорганизмов и стрептококков (в т.ч. пневмококков). Они значительно более устойчивы к действию β-лактамаз грам(–)-бактерий, чем цефалоспорины II поколения. Антистафилококковая активность их меньше, чем у цефалоспоринов I–II поколений.

Следует выделять парентеральные цефалоспорины группы IIIa (цефотаксим, цефтриаксон), которые проявляют высокую активность в отношении *Enterobacteriaceae*, других грам(–)-палочек (*Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Moraxella catarrhalis*), грам(–)-кокков (*Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae*), стрептококков (в т. ч. пневмококков) и стафилококов (только чувствительных к метициллину), но не имеют активности против синегнойной палочки. К цефтриаксону чувствительны *Borrelia burgdorferi* и *Treponema pallidum*.

В 2015 г. в России зарегистрирован ингибиторозащищенный парентеральный цефалоспорин IIIa поколения — цефтриаксон + сульбактам (цефтриаксон/сульбактам). Спектр его антимикробной активности расширен за счет многих анаэробов (например, *Bacteroides spp., Clostridium spp.)*, к нему чувствительны те грам(–)-продуценты β-лактамаз, которые устойчивы к одному цефтриаксону (многие штаммы *Enterobacter spp., Citrobacter spp*., *Proteus spp., Klebsiella spp., Proteus vulgaris, Serratia spp.* и др.). Сульбактам обладает и собственной активностью против *Acinetobacter spp., Neisseria spp., Bacteroides fragilis*.

Парентеральные цефалоспорины группы IIIb (цефтазидим, цефоперазон), действуя бактерицидно на *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, активны и против синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* (цефтазидим более активен против нее, чем цефоперазон, к которому за 30 лет применения сформировалась приобретенная устойчивость), и против *Acinetobacter spp*.

В то же время антистрептококковая активность у них низкая (ниже, чем у IIIa группы).

Все цефалоспорины III поколения обладают более высокой стабильностью к β-лактамазам по сравнению с цефалоспоринами I–II поколений, но разрушаются БЛРС и хромосомными β-лактамазами класса С (AmpC), которые называют цефалоспориназами. Для противодействия действию β-лактамаз грам(–)-бактерий (в т.ч. и синегнойной палочки) существует ингибиторозащищенный парентеральный цефалоспорин IIIb поколения — цефоперазон + сульбактам (цефоперазон/сульбактам). На синегнойную палочку и многие грам(–)-бактерии (в т.ч. *Acinetobacter spp.)* эта комбинация действует значительно активнее, чем один цефоперазон, в т.ч. из-за собственной антибактериальной активности сульбактама на *Acinetobacter spp., Neisseria spp., Bacteroides fragilis.*

В мире уже выпускаются и другие ингибиторозащищенные парентеральные цефалоспорины III поколения: цефтазидим/авибактам, цефтриаксон/тазобактам. В России они пока не зарегистрированы.

4. Парентеральные цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефпиром). Сочетают высокую активность цефалоспоринов I–II поколений в отношении грам(+)- кокков (превосходящую антистафилококковую активность III поколения) и высокую

активность цефалоспоринов III поколения в отношении грам(–)-микроорганизмов (в т.ч. против *Pseudomonas aeruginosa,* семейства *Enterobacteriaceae*) при значительно большей устойчивости к действию β-лактамаз.

Химическая особенность молекулы этих цефалоспоринов — наличие одновременно отрицательного и положительного зарядов (цвиттер-ион). Биполярная структура цефалоспоринов IV поколения обеспечивает быстрое проникновение молекулы через наружную мембрану грам(–)-бактерий, а положительный заряд служит проводником молекулы для нахождения благоприятной позиции в пориновом канале бактериальной клетки. Аминотиазолин-метокси-иминогруппа оказывает более выраженное действие на грам(–)-флору и придает устойчивость к β-лактамазам, в т.ч. к БЛРС.

Проникая в микробную клетку, цефалоспорины IV поколения достигают высоких концентраций в периплазматическом пространстве и эффективно связываются с ПСБ (преимущественно три типа), к которым имеют большое сродство.

Все эти свойства обеспечивают их высокую активность в отношении грам(–)-бактерий, в т.ч. и штаммов, резистентных к цефалоспоринам III поколения.

В отношении грам(–)-энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa* цефепим несколько превосходит цефпиром. Цефепим полностью устойчив к гидролизу β-лактамазами AmpC (цефалоспориназами) и частично противостоит гидролизу плазмидными БЛРС. Высокая активность цефепима в отношении *Pseudomonas aeruginosa* сравнима с антисинегнойной активностью цефтазидима.

Цефепим и цефпиром обладают некоторой активностью в отношении ряда анаэробов, но они не действуют на наиболее частых возбудителей анаэробных инфекций брюшной полости и ран, поэтому в этих случаях оправданно одновременное назначение с ними метронидазола или клиндамицина

В настоящее время цефепим и цефпиром имеют самый широкий спектр антимикробной активности среди всех цефалоспориновых антибиотиков, в т.ч. вследствие высокой устойчивости к действию β-лактамаз, включая и БЛРС.

От I к IV поколению увеличивается активность цефалоспоринов в отношении грам(–)-бактерий и пневмококков, немного снижается активность в отношении стафилококков от I к III поколению; от I к IV поколению увеличивается устойчивость к действию β-лактамаз грам(–)-бактерий (см. *табл. 23.4.2*).

5. Цефалоспорины V поколения. Предназначены только **для внутривенных инфузий** и только для лечения взрослых пациентов**.** После внутривенного введения эти пролекарства (*pro-drug*) в плазме крови под действием фосфатаз превращаются в активные вещества.

Цефтаролин и цефтобипрол бактерицидно активны в отношении MRSA и в отношении пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

Цефтаролин также активен против стрептококков (*Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus, Streptococcus dysgalactiae*) и некоторых грам(–)-бактерий (*Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae*).

Цефтобипрол также активен против *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae.*

Цефалоспорины V поколения неактивны против грам(–)-бактерий, продуцирующих БЛРС, цефалоспориназы, карбапенемазы. Также они не имеют активности

против синегнойной палочки, других псевдомонад, ацинетобактеров. К цефалоспоринам V поколения могут быть чувствительны различные грам(–)-бактерии, устойчивые ко всем другим цефалоспоринам.

Особенности антимикробного спектра активности пероральных цефалоспоринов (см. *табл. 23.4.3*):

- активность против грам(+)-бактерий ниже, чем у парентеральных цефалоспоринов I поколения (против стафилококков активны только цефдиторен и цефподоксим);
- меньшая активность против грам(–)-бактерий, чем у парентеральных цефалоспоринов III поколения;
- к β-лактамазам и некоторым цефалоспориназам устойчивы только цефалоспорины III поколения (особенно цефиксим, цефтибутен, цефподоксим проксетил);
- все пероральные цефалоспорины не действуют на синегнойную палочку, ацинетобактер, анаэробы.

С учетом широкого спектра активности и удобства применения (прием 1–2 р./сут) пероральные цефалоспорины III поколения все чаще применяются в амбулаторной практике терапевтов и педиатров (особенно цефиксим, который можно принимать 1 р./сут) для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, инфекций кожи, мочевыводящих путей.

Пероральные цефалоспорины III поколения несколько отличаются по свойствам от представителей III поколения парентеральных цефалоспоринов (цефотаксима и цефтриаксона):

- отсутствует активность против стафилококков (кроме цефдиторена и цефподоксима);
- цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков;
- неактивны против продуцента цефалоспориназ *Enterobacter spp.* (кроме цефподоксима);
- цефдиторен не действует на грам(–)-бактерии семейства *Enterobacteriaceae*;
- против гонококка максимально активен цефиксим;
- все не проникают через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость.

23.4.3. Особенности фармакодинамики цефалоспоринов. Фармакокинетика

Цефалоспорины относятся к антимикробным препаратам с времязависимым антимикробным действием, не зависящим прямо от дозы антибиотика. Постантибиотический эффект у цефалоспоринов непостоянный, непродолжительный и наблюдается только в отношении грам(+)-возбудителей, а в отношении грам(–)-бактерий он отсутствует.

В опытах *in vitro* и на животных показано, что β-лактамы обладают максимальной антимикробной активностью при концентрациях, превышающих МПК90 для возбудителя в 3–5 раз, а дальнейшее повышение концентрации антибиотика не ведет к увеличению бактерицидного эффекта.

Наиболее важным условием антимикробного действия цефалоспоринов считается длительное поддержание концентрации антибиотика на уровне в 3–5 раз выше

уровня МПК90 в течение 40–60% временного интервала между дозами. Поэтому решающее значение при выборе режимов дозирования цефалоспоринов состоит в том, чтобы поддерживать в сыворотке крови терапевтическую (бактерицидную) концентрацию препарата в течение интервала дозирования.

Фармакокинетика цефалоспоринов. ***Всасывание.*** Для пероральных цефалоспоринов наибольшее значение имеет биодоступность (для большинства она составляет 70–90%). Всасывание пероральных цефалоспоринов цефаклора, цефиксима и цефтибутена может замедляться при одновременном приеме их с пищей. Но пища способствует превращению пролекарств цефуроксима аксетила, цефдиторена пивоксила и цефподоксима проксетила в активные действующие вещества цефуроксим, цефдиторен и цефподоксим соответственно (поэтому их надо принимать во время еды или сразу после еды).

После внутримышечного введения все парентеральные цефалоспорины I–IV поколений хорошо всасываются, особенно цефтриаксон, у которого биодоступность при внутримышечном введении равна 100%.

Распределение. Цефалоспорины распределяются во многих тканях и органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации этих антибиотиков отмечаются в легких, мокроте, почках, печени, мышцах, коже, подкожной клетчатке, мягких тканях, костях, матке, яичниках, фаллопиевых трубах, в полости среднего уха, придаточных пазухах носа, миндалинах, слизистой носа, в синовиальной, перикардиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. Концентрации цефалоспоринов в органах и тканях составляют примерно 10–70% от концентрации в сыворотке крови.

В желчи и желчном пузыре наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон, а также их комбинации с ингибитором β-лактамаз сульбактамом.

Терапевтические концентрации в спинномозговой жидкости создают парентеральные цефалоспорины III поколения — цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим (кроме цефоперазона), а также инъекционный цефалоспорин IV поколения — цефепим. Максимальные концентрации в ликворе создает цефтриаксон. Цефуроксим умеренно проходит через гематоэнцефалический барьер только при воспалении оболочек мозга.

Цефтриаксон очень хорошо проникает в самые разные органы и ткани, в т.ч. в эндокард и клапаны сердца, миокард, перикард и перикардиальную жидкость. Немного уступают ему в этом цефотаксим и цефтазидим.

Связывание с белками плазмы крови значительно отличается у разных цефалоспоринов — от менее 10% у цефтазидима до 83–96% у цефтриаксона, бактерицидным действием обладает только несвязанная часть антибиотика.

Метаболизм. Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируются в организме. Исключение составляет цефотаксим, который метаболизируется в печени с образованием активного метаболита (дезацетилцефотаксима), обладающего собственной антибактериальной активностью, которая дополняет и усиливает бактерицидное действие.

Период полувыведения определяет кратность введения или приема препарата. Период полувыведения *T½* большинства цефалоспоринов составляет 1–2 ч, поэтому кратность введения (приема) большинства из них будет в среднем 3 р./сут.

Период полувыведения пероральных цефиксима и цефтибутена равен 3–4 ч, цефдиторена и цефподоксима — 2,1–2,8 ч.

Таблица 23.4.4

Фармакокинетические показатели парентеральных цефалоспоринов

Препарат	*Cmax*, мкг/мл (после указанной в скобках разовой дозы)	*T½*, ч	Связь с белком, %	Экскреция в активном виде, % (почки/желчь)
Цефазолин	80 (1 г)	1,8	80	Почки (65)/желчь (35)
Цефуроксим	50 (0,75 г)	1,3–1,5	35–50	Почки (85–90)
Цефокситин	110 (1 г)	0,7–1,1	70–80	Почки (85)
Цефотаксим	130 (2 г)	1,2	35	Почки (70)2
Цефтриаксон	151 (1 г)	8–8,5	83–96	Почки (60)/желчь (40)
Цефтазидим	69 (1 г)	1,9	< 10	Почки (80–90)
Цефоперазон	150 (1 г)	2	82–93	Почки (30)/желчь (70)
Цефоперазон/ сульбактам	150+130 (1+1 г)	1,7 и 1	82–93/38	Почки (30)/желчь (70) Сульбактам — почки (84)
Цефепим	82 (1 г)	2	20	Почки (85)
Цефпиром	80–90 (1 г)	1,8–2,2	10	Почки (80–90)
Цефтобипрол медокарил1	34,2 (0,5 г)	2,8–3,3	16	Почки (83)
Цефаролина фосамил1	28,4 (0,6 г)	2,5	20	Почки (88)/фекалии (6)

Примечание: 1 — пролекарство; 2 — имеется активный метаболит (дезацетилцефотаксим).

Таблица 23.4.5

Основные параметры фармакокинетики пероральных цефалоспоринов

МНН	Биодоступность, %	*Cmax*, мг/л (при разовой дозе)			*T½*, ч	Связь с белком, %	Экскреция в активном виде, %
		плазма	мокрота	моча			
Цефалексин	90–95	11,6	0,23	2200	0,9–1,2	6–15	Почки (90)
Цефадроксил	90	16	1,6	1800	1,5	20	Почки (90)
Цефаклор	95	13 (0,5 г)	0,5	600	0,7	25	Почки (60–85)
Цефуроксима аксетил*	40–60	10	3,3	750	1,3	33–50	Почки (100)
Цефподоксима проксетил*	50	1,4 (0,1 г)– 4,5 (0,4 г)	0,7	—	2,1 –2,8	20–30	Почки (90)
Цефдиторена пивоксил*	20	2,6 (0,2 г) 4 (0,4 г)	20% от *Cmax* в крови	—	1–1,5	88	Почки (99)
Цефтибутен	75–94	15 (0,4 г)	20–24% от *Cmax* в крови	264	2,5	62–64	Почки (56) и желчь (39)
Цефиксим	40–50	1,3 (0,1 г)	—	73	3–4	65–70	Почки (50) и желчь (10)

* Пролекарство (*pro-drug*).

Самый длительный *T½* у цефтриаксона — 8–8,5 ч, что обеспечивает возможность его введения в организм 1 р./сут.

Период полувыведения всех цефалоспоринов увеличен у недоношенных и новорожденных детей, детей первых 5 лет жизни (причем в первые дни жизни *T½* в несколько раз больше, чем в возрасте 3–5 лет), а также у лиц пожилого возраста старше 65 лет и у пациентов с почечной недостаточностью пропорционально клиренсу креатинина (кроме цефоперазона, который выводится преимущественно с желчью, и цефтриаксона, имеющего двойной путь выведения).

***Экскреция* (*выведение*).** Выводятся из организма цефалоспорины главным образом почками, при этом в моче создаются их очень высокие бактерицидные концентрации. При ХПН *T½* может увеличиться в несколько раз, что требует коррекции режима дозирования цефалоспоринов (кроме цефтриаксона и цефоперазона, которые могут экскретироваться с желчью в значительном количестве) (*табл. 23.4.4–23.4.6*).

Для цефоперазона и цефоперазона/сульбактама необходимо изменение дозировки при недостаточной функции печени; при тяжелой печеночной недостаточности целесообразно воздержаться от применения этих препаратов.

В связи с изменениями функции почек у людей пожилого возраста возможно замедление экскреции цефалоспоринов, что может потребовать коррекции режима дозирования (см. *табл. 23.4.6*)

Применение цефалоспоринов при беременности и лактации. *Беременность.* Цефалоспорины используются при беременности без каких-либо ограничений, хотя адекватных контролируемых исследований их безопасности для беременных женщин и плода не проводилось. В США практически все цефалоспорины (парентеральные и пероральные) имеют *категорию B* по возможности применения у беременных, что означает следующее: изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия этих лекарств на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено. Хотя цефалоспорины проникают через плаценту (особенно хорошо цефтазидим и цефоперазон), их отрицательного влияния на плод не выявлено (по цефалоспоринам первых трех поколений за более чем 30 лет их широкого клинического применения по всему миру).

Парентеральные цефалоспорины V поколения, цефдиторен, цефподоксим не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Беременность считается противопоказанием для назначения цефпирома.

Кормление грудью. Цефалоспорины обнаруживаются в грудном молоке в низких концентрациях. При назначении цефалоспоринов кормящим матерям возможны изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка, кожная сыпь, кандидоз. Поэтому цефалоспорины с осторожностью применяют при кормлении грудью (т.е. в период лактации). Из-за отсутствия соответствующих КИ не следует назначать кормящим грудью женщинам следующие цефалоспорины: цефаролин, цефтобипрол, цефдиторен, цефподоксим, цефиксим, цефтибутен, цефтриаксон/сульбактам. В случае назначения перечисленных препаратов грудное вскармливание следует прекратить.

Период лактации — противопоказание для назначения цефпирома.

Применение у детей. У новорожденных возможно увеличение периода полувыведения цефалоспоринов в связи с замедленной почечной экскрецией. Цефтриаксон,

Таблица 23.4.6

Режимы дозирования цефалоспоринов при почечной недостаточности

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина (КК) (в % от обычной разовой дозы пациенту без патологии почек)		
	> 50 мл/мин	**10–50 мл/мин**	**< 10 мл/мин**
I поколение			
Цефазолин	100% кажд. 8 ч	50–100% кажд. 8–12 ч	50% кажд. 18–24 ч
Цефалексин	100% кажд. 8 ч	100% кажд. 12 ч	100% кажд. 12 ч
Цефадроксил	100% кажд. 12 ч	100% кажд. 12–24 ч	100% кажд. 24–48 ч
II поколение			
Цефуроксим	100% кажд. 8 ч	50–100% кажд. 12 ч	50% кажд. 24
Цефаклор	100% кажд. 8 ч	50–100% кажд. 8 ч	50% кажд. 8 ч
III поколение			
Цефотаксим	100% кажд. 6 ч	100% кажд. 8–12 ч	100% кажд. 24 ч
Цефтриаксон	100% кажд. 24 ч	100% кажд. 24 ч	100% кажд. 24
Цефтазидим	100% кажд. 8–12 ч	50–75% кажд. 12 –24 ч	25–50% кажд. 18–24 ч
Цефоперазон	100% кажд. 12 ч	100% кажд. 12 ч При КК < 18 мл/мин – 50% кажд. 12 ч	50% кажд. 12 ч
Цефоперазон/ сульбактам	100% кажд. 12 ч	50% кажд. 12 ч при КК < 30 мл/мин	25% кажд. 12 ч
Цефиксим (внутрь)	100% кажд. 12 ч	75% кажд. 12 ч	50% кажд. 12 ч
Цефтибутен (внутрь)	100% кажд. 24 ч	100% кажд. 48 ч	50–100% кажд. 48–96 ч
Цефдиторена пивоксил (внутрь)	100% кажд. 12 ч	50% кажд. 12 ч при КК < 30 мл/мин	50% кажд. 12 ч при КК < 30 мл/мин
Цефподоксима проксетил (внутрь)	100% кажд. 12 ч	100% кажд. 24 ч	100% кажд. 48 ч
IV поколение			
Цефепим	100% кажд. 12 ч	100% кажд. 16–24 ч	100% кажд. 24–48 ч
Цефпиром	100% кажд. 12 ч	50% кажд. 12 ч	25% кажд. 24 ч
V поколение			
Цефтобипрол	100% кажд. 8 ч в/в в течение 2 ч	100% кажд. 12 ч в/в в течение 120 мин	50% кажд. 12 ч в/в инфуз. 120 мин
Цефтаролин	100% кажд. 12 ч в течение 60 мин	При КК > 30 мл/мин — по 66% кажд. 12 ч в течение 60 мин При КК < 30 мл/мин — противопоказан	Противопоказан при КК < 30 мл/мин

имеющий высокую степень связывания с белками плазмы крови, может вытеснять из связи с белками билирубин, поэтому его следует с осторожностью применять у новорожденных с гипербилирубинемией, особенно у недоношенных.

В детском возрасте противопоказаны парентеральные цефалоспорины V поколения (цефтаролина фосамил, цефтобипрола медокарил), а также цефпиром.

23.4.4. Нежелательные побочные реакции цефалоспоринов

В целом цефалоспорины хорошо переносятся пациентами всех возрастных групп. На характер и выраженность нежелательных побочных реакций влияют различия в химическом строении молекулы.

Наиболее частый побочный эффект цефалоспоринов, как и других β-лактамных антибиотиков, — аллергические реакции.

Аллергические реакции: часто (1–10% пациентов) — пятнисто-папулезная сыпь на коже (может возникать через несколько дней от начала лечения); нечасто (0,1–1%) — кожный зуд, эритема, крапивница; редко (0,01–0,1%) — анафилактические реакции (бронхоспазм, отек Квинке); очень редко (меньше 0,01%) — анафилактический шок, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), лекарственная лихорадка.

При назначении цефалоспоринов аллергические реакции встречаются реже, чем при назначении антибиотиков пенициллинов. Аллергия является перекрестной ко всем цефалоспоринам.

В порядке снижения риска аллергических реакций парентеральные цефалоспорины располагаются следующим образом: цефтриаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим.

У пациентов с аллергией (гиперчувствительностью) на пенициллины отмечается неполная перекрестная гиперчувствительность к цефалоспоринам (в общем не более 10–20%). Вероятность развития аллергических реакций на цефалоспорины у пациентов с аллергией на пенициллины наиболее высока для цефалоспоринов I поколения (10–25%) и минимальна для цефалоспоринов III–IV поколения (1–2%).

Если в анамнезе имеются аллергические реакции на пенициллины (особенно немедленного типа, например крапивница, анафилактический шок), то рекомендуется соблюдать осторожность при назначении цефалоспоринов таким больным.

Тяжелые аллергические реакции на цефалоспорины встречаются редко.

Диспептические расстройства при назначении цефалоспоринов встречаются нечасто (у 0,1–1% пациентов). При лечении цефтриаксоном, цефтриаксоном/сульбактамом, цефоперазоном, цефоперазоном/сульбактамом, пероральными цефалоспоринами и другими цефалоспоринами возможно развитие псевдомембранозного колита (очень редко — частота меньше 0,01%).

Действие на нормальную микрофлору (в полости рта, кишечнике, половых путях). В большинстве случаев клинически не проявляется и не требует коррекции. В некоторых случаях может развиться антибиотикассоциированная диарея, оральный или вагинальный кандидоз (в т.ч. при приеме пероральных цефалоспоринов).

Гематологические реакции. Относительно редки (менее 1% пациентов), описаны случаи эозинофилии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гемолитической анемии, положительной пробы Кумбса.

Эозинофилия встречается у 2–4% пациентов, получавших цефалоспорины, и может быть одним из проявлений аллергических реакций. Нейтропения и тромбоцитопения, индуцированные цефалоспоринами, развиваются не более чем у 0,5% пациентов.

Цефалоспорины, имеющие в структуре молекулы N-метилтиотетразольное кольцо (цефоперазон и цефоперазон/сульбактам), нарушают печеночный метаболизм витамина К, в связи с чем их применение может привести к гипопротромбинемии и кровотечениям. Следует соблюдать особую осторожность при назначении этих препаратов пациентам с патологией печени и получающим антикоагулянты. Во избежание этого одновременно с цефоперазоном назначают витамин К.

Реакции со стороны ЦНС: нечасто (0,1–1%) — изменение вкуса, головная боль, головокружение, шум в ушах; редко (0,01–0,1%) — судороги (обычно при введении/приеме высоких доз цефалоспорина).

Печень: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (как признаки минимально или умеренно выраженной гепатотоксичности), чаще всего наблюдается при применении цефоперазона. Повышение активности трансаминаз отмечается в 1–7% случаев.

Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестаз и псевдохолелитиаз. Такие реакции чаще развиваются у детей (особенно раннего возраста).

Нефротоксичность: все цефалоспорины потенциально нефротоксичны, но только при значительном превышении терапевтической дозы. Цефалоспорины II–IV поколения (за исключением цефтазидима) обладают гораздо менее выраженным нефротоксическим действием, чем ранее созданные препараты. Среди факторов риска нефротоксического действия цефалоспоринов выделяют сопутствующую терапию препаратами, оказывающими повреждающее действие на почки (антибиотики аминогликозиды, «петлевые» диуретики), и наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на функцию почек.

Местные реакции: болезненность и инфильтрат при внутримышечном введении, флебит при внутривенном введении.

При внутривенном введении больших доз цефалоспоринов, прежде всего при повторных инъекциях, могут наблюдаться преходящая гипертермия, приступообразный кашель, миалгии.

Противопоказание к применению цефалоспоринов. Общее противопоказание для всех цефалоспоринов — аллергическая реакция на цефалоспорин (в анамнезе).

Лекарственные взаимодействия цефалоспоринов. Синергизм антибактериального действия наблюдается при одновременном применении цефалоспорина и аминогликозида. Однако не рекомендуется смешивать цефалоспорины с другими препаратами в одном шприце или инфузионной системе (фармацевтическая несовместимость), необходимо соблюдать рекомендации производителя по использованию определенных растворителей.

Цефалоспорины не взаимодействуют с системой цитохромов P_{450}, поэтому многочисленные лекарственные взаимодействия для этой группы антибиотиков нехарактерны (*табл. 23.4.7*).

При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, главным образом желудочно-кишечных. В молекуле цефоперазона есть N-метилтиотетразольная боковая цепь, которая ингибирует фермент

Таблица 23.4.7

Лекарственные взаимодействия цефалоспоринов

Взаимодействующие ЛС	Результаты взаимодействия
Фармакокинетические	
Антациды	Уменьшение всасывания пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч
Фармакодинамические	
ЛС, влияющие на гемостаз	Сочетание антикоагулянтов и антиагрегантов с цефоперазоном увеличивает риск кровотечений в связи с развитием гипопротромбинемии (особенно желудочно-кишечного). Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками
Аминогликозиды и/или «петлевые» диуретики	При сочетании с цефалоспоринами возможно повышение риска нефротоксичности, особенно у пациентов с нарушениями функции почек
Алкоголь	С цефоперазоном и цефоперазоном/сульбактамом блокируется фермент альдегид-дегидрогеназа, в организме накапливается токсичный ацетальдегид, и может развиться дисульфирамоподобная (антабусоподобная) реакция (гиперемия кожи, чувство жара и покраснение в верхней части тела и в области лица, снижение АД, затруднение дыхания, боль в груди, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, чувство стеснения в груди, страх смерти, коллапс с потерей сознания). Недопустимо принимать алкоголь во время терапии цефоперазоном и цефоперазоном/сульбактамом!

2,3-эпоксидредуктазу и вызывает гипопротромбинемию. Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками.

При тяжелых и смешанных инфекциях цефалоспорины используют в сочетании с аминогликозидами, метронидазолом, ванкомицином, фторхинолонами для расширения антимикробного спектра действия.

Показания к назначению разных групп цефалоспоринов. ***Цефалоспорины I поколения.*** Представлены в России одним инъекционным цефалоспорином (цефазолин) и одним пероральным (цефалексин). Оба имеют узкий спектр антимикробной активности. Наибольшее клиническое значение имеет их бактерицидное действие на грам(+)-кокки: *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes, S. pneumoniae*) и метициллинчувствительные *Staphylococcus spp.* По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают большинству более поздних цефалоспоринов. Цефалоспорины I поколения неактивны в отношении метициллин-резистентных стафилококков (в т.ч. MRSA), энтерококков и листерий, оба они разрушаются β-лактамазами стафилококков. Пенициллин-резистентные пневмококки также устойчивы и к цефалоспоринам I поколения.

Показания к применению:

- периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии (при чистых и условно чистых оперативных вмешательствах в травматологии, кардиохирургии, при операциях на желудке) — для цефазолина;

- стрептококковые и стафилококковые инфекции кожи и мягких мягких тканей (вызванные стафилококками, чувствительными к метициллину) — для цефазолина и цефалексина;
- стрептококковые (вызванные β-гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*) — БГСА) фарингит и тонзиллофарингит — для цефалексина.

Цефалексин имеет высокую биодоступность (90–95%), однако у него короткий период полувыведения ($T½$ = 0,9–1,2 ч). С таким малым $T½$ данный препарат необходимо принимать 4 р./сут через каждые 6 ч. Это не всегда исполнимо для пациентов, что снижает удобство и комплаентность лечения. Другой пероральный цефалоспорин I поколения с более длительным периодом полувыведения (в т.ч. из тканей), который позволяет принимать его 2 р./сут, цефадроксил сейчас не зарегистрирован в России и не поставляется.

Цефалоспорины II поколения. Представлены в России в настоящее время двумя парентеральными цефалоспоринами (цефуроксим и цефокситин) и одним пероральным (цефуроксима аксетил).

Цефалоспорины II поколения высокоактивны против грам(+)-аэробных бактерий (стрептококки и метициллинчувствительные стафилококки) и многих грам(–)-бактерий (*E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis*), хотя разрушаются многими β-лактамазами, особенно БЛРС. Поэтому в отношении грам(–)-бактерий они менее активны, чем цефалоспорины III поколения. Цефуроксим устойчив к действию β-лактамаз *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus spp*.

С учетом негарантированной активности против многих грам(–)-бактерий (большинство из которых продуценты β-лактамаз) и выраженной активности против грам(+)-аэробов важнейшим показанием к назначению парентеральных цефалоспоринов II поколения (чаще цефуроксима) считаются периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии (при условно чистых оперативных вмешательствах на органах грудной клетки (легких, сердце, пищеводе), желудке, двенадцатиперстной кишке), при открытой и мини-лапароскопической холецистэктомии, при операциях на суставах, при ортопедических операциях, в сосудистой хирургии при высокой степени риска послеоперационных осложнений.

Хорошее проникновение цефуроксима в синусы и среднее ухо позволяет эффективно использовать его при острых отитах и синуситах.

Цефокситин относится к отдельной подгруппе парентеральных цефалоспоринов — цефамицинам, их продуцируют грибки *Streptomyces spp.* Метокси-группа в составе цефамицина ответственна за чрезвычайно высокую устойчивость к действию бактериальных β-лактамаз — пенициллиназ и цефалоспориназ. По основному спектру активности цефамицины относятся к парентеральным цефалоспоринам II поколения широкого спектра антибактериальной активности: большинство аэробных грам(–)-палочек, грам(+)- и грам(–)-кокков чувствительны к действию цефамицина (цефокситина), т.к. цефамицины устойчивы к действию многих β-лактамаз (в т.ч. БЛРС).

Цефамицины (в т.ч. цефокситин) активны против многих анаэробов: грам(+)-кокков (*Peptococcus, Peptostreptococcus* и др.), грам(+)-палочек (*Clostridium perfringens, Clostridium spp., Eubacterium, Propionibacterium*), грам(–)-кокков (*Veilonella*), грам(–)-

палочек (*Bacteroides spp*., включая пенициллинчувствительные и пенициллин-резистентные штаммы; *Fusobacterium spp.*).

Цефамицины (в т.ч. цефокситин) активны в отношении некоторых *Acinetobacter, Alcaligenes, Citrobacter spp, Enterobacter spp, Flavobacterium spp.* Цефамицины клинически эффективны при инфекциях, обусловленных микроорганизмами, устойчивыми ко многим другим группам антибиотиков.

Цефокситин эффективен при инфекциях, вызванных факультативно-анаэробными грам(–)-бактериями (инфекциях брюшной полости, органов малого таза, диабетической стопе).

Показания к применению:

- бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (острый синусит, острый средний отит); фарингит, тонзиллит — для цефуроксима аксетила;
- бактериальные инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей (легкой и средней степени тяжести — для цефуроксима аксетила);
- инфекции мочевыводящих путей (легкой и средней степени тяжести — для цефуроксима аксетила);
- периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии (цефуроксим, цефокситин).

Цефуроксим и цефуроксима аксетил применяют при проведении ступенчатой (*step-down*) антибактериальной терапии: лечение начинается парентерально вводимым цефуроксимом, а при улучшении состояния пациента переводят на прием цефуроксима аксетила внутрь.

Несмотря на улучшение проникновения через гематоэнцефалический барьер при воспалении оболочек мозга, цефалоспорины II поколения не применяются при менингите ввиду большей эффективности при этой инфекции парентеральных цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Цефалоспорины III поколения. Самая многочисленная группа цефалоспоринов, имеющих широкий спектр антимикробной активности (на грам(+)- и грам(–)-микроорганизмы), устойчивых ко многим β-лактамазам грам(–)-бактерий, стафилококков, анаэробов и хорошо проникающих практически во все органы и ткани (за исключением простаты). Поэтому цефалоспорины III считаются главными в эмпирической антибактериальной терапии инфекций разной локализации и тяжести у взрослых и детей (парентеральные — в стационаре, пероральные — в амбулаторной практике).

На грам(–)-флору цефалоспорины III поколения действуют сильнее по сравнению с цефалоспоринами I и II поколений, на стафилококки — слабее (особенно IIIb), чем I–II поколение.

Клиническая эффективность цефалоспоринов III поколения в последние годы значительно снизилась в связи с распространением продукции БЛРС среди возбудителей нозокомиальных инфекций. С этими β-лактамазами успешно борются ингибиторозащищенные цефалоспорины III поколения, которые сейчас в России зарегистрированы только парентеральные, их применение постоянно расширяется.

При тяжелых и смешанных инфекциях парентеральные цефалоспорины III поколения используют в сочетании с аминогликозидами, метронидазолом, ванкомицином, фторхинолонами.

Сейчас в этом поколении можно выделить три подгруппы:

1) парентеральные цефалоспорины группы (поколения) IIIa (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон + сульбактам);
2) парентеральные цефалоспорины группы (поколения) IIIb (цефоперазон, цефтазидим, цефоперазон + сульбактам);
3) пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтибутен, цефдиторен, цефподоксим).

Парентеральные цефалоспорины IIIa поколения. В эту группу входят цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам (в соотношении 2:1), которые вводят в организм внутривенно (струйно или капельно) и внутримышечно.

Все цефалоспорины IIIa поколения (группы) обладают широким спектром антибактериальной активности, действуя как на грам(+)-возбудителей (стрептококки, включая пневмококк и стафилококки), так и на широкий круг грам(–)-аэробов: семейство кишечных бактерий *Enterobacteriaceae*, гемофильную палочку, моракселлу и грамотрицательные кокки (менингококк, гонококк). Не действуют на синегнойную палочку. Практически все указанные грам(–)-возбудители вырабатывают β-лактамазы, а многие возбудители (особенно нозокомиальных инфекций) — сейчас уже и БЛРС. Хотя цефотаксим и цефтриаксон сами устойчивы к действию многих β-лактамаз, но для преодоления БЛРС цефтриаксон усилен ингибитором β-лактамаз сульбактамом (который можно вводить в организм как внутривенно струйно или капельно, так и внутримышечно). Длительный период полувыведения цефтриаксона (8–8,5 ч) позволяет вводить его обычно 1 р./сут (при больших дозах — 2 р./сут), цефотаксим — 3 р./сут, комбинация цефтриаксон/сульбактам — 1–2 р./сут ($T^{1}/_{2}$ сульбактама равен 1 ч).

Цефтриаксон лучше всех других цефалоспоринов проникает через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость. Даже после однократного введения цефтриаксона в ней в течение 24 ч сохраняются бактерицидные концентрации, во много раз (в 10 и 100 раз) превышающие МПК90 для главных возбудителей бактериального менингита (менингококка, гемофильной палочки, пневмококка), что обусловливает высокую эффективность лечения у взрослых и детей любого возраста.

Цефтриаксон с успехом применяют и при лечении пневмококкового менингита (в случае резистентности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину).

Высокая бактерицидная активность цефтриаксона в отношении стрептококков (исключая энтерококки) позволяет рассматривать его как альтернативу традиционных схем антибактериальной терапии стрептококкового эндокардита.

Цефтриаксон и цефтриаксон/сульбактам выводятся из организма двумя путями (почками и с желчью), создавая бактерицидные концентрации как в желчи, так и в моче. Коррекции доз и режима введения этих цефалоспоринов при почечной и печеночной недостаточности не требуется. Коррекция дозировки проводится только у пациентов, имеющих одновременно и печеночную, и почечную недостаточность.

Цефтриаксон часто применяется в амбулаторной практике.

Цефотаксим не вытесняет билирубин из соединения с альбуминами плазмы, поэтому именно он предпочтителен у новорожденных.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю:

- инфекции брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей);
- инфекции органов малого таза (эндометрит, пельвиоперитонит, сальпингоофорит) — в сочетании с антианаэробными или цефтриаксон/сульбактам в монотерапии;

- бактериальный менингит;
- ЛОР-инфекции (в т.ч. острый средний отит, синусит, гайморит);
- бактериальные инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких);
- инфекции почек и мочевыводящих путей осложненные (пиелонефрит);
- гонорея (неосложненная — лечение однократной внутримышечной инъекцией цефтриаксона 250 мг или цефотаксима 500–1000 мг);
- острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез);
- инфекции кожи и мягких тканей, раневые инфекции;
- бактериальный эндокардит (цефтриаксон лучше проникает в эндокард и клапаны);
- сепсис, септицемия;
- болезнь Лайма (боррелиоз, лайм-боррелиоз) — только цефтриаксон;
- сифилис — цефтриаксон при непереносимости антибиотиков пенициллинов;
- периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии — при операциях на органах брюшной полости, в гинекологии и в колопроктологии (в комбинации с метронидазолом).

Парентеральные цефалоспорины IIIb поколения. В эту группу входят цефоперазон, цефтазидим, цефоперазон/сульбактам (в соотношении 1:1).

Все цефалоспорины IIIb поколения (группы) обладают широким спектром антибактериальной активности, действуют на широкий круг грам(–)-аэробов: семейство кишечных бактерий *Enterobacteriaceae*, гемофильную палочку, моракселлу и грамотрицательные кокки (менингококк, гонококк). Также активны против синегнойной палочки и ацинетобактеров (цефтазидим и цефоперазон/сульбактам, а к цефоперазону не менее 50% штаммов устойчивы). Все указанные грам(–)-возбудители вырабатывают β-лактамазы, а синегнойная палочка и многие возбудители (особенно нозокомиальных инфекций) — сейчас уже и БЛРС. Хотя цефоперазон сам устойчив к действию многих β-лактамаз, но для преодоления БЛРС он усилен ингибитором β-лактамаз сульбактамом (который можно вводить в организм как внутривенно струйно или капельно, так и внутримышечно). Комбинация с ингибитором β-лактамаз расширяет спектр антимикробной активности цефоперазона в сторону прежде резистентных к нему микроорганизмов (к цефоперазону/сульбактаму чувствительны), а также увеличивает его антианаэробную активность.

Периоды полувыведения цефтазидима (1,9 ч) и цефоперазона (1,8–2,4 ч) позволяют вводить их в организм обычно 2 р./сут (при больших дозах — 3 р./сут), цефоперазон/сульбактам также вводится обычно 2 р./сут (при больших дозах — 3 р./сут).

Цефтазидим значительно лучше проникает через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость, чем цефоперазон и цефоперазон/сульбактам.

Цефоперазон и цефоперазон/сульбактам имеют атипичную лля цефалоспоринов фармакокинетику: они выводятся из организма двумя путями ($^2/_3$ введенной дозы — с желчью и $^1/_3$ — с мочой), создавая бактерицидные концентрации в желчи, в органах брюшной полости и в моче. Коррекции доз и режима введения цефоперазона при печеночной недостаточности не требуется, она нужна только при сочетанной почечной и печеночной недостаточности.

Цефоперазон/сульбактам имеет преимущества при лечении абсцессов легких, эмпиемы плевры, интраабдоминальных и тазовых инфекций вследствие высо-

кой антианаэробной активности, а также инфекций, вызванных бактериями рода *Acinetobacter.*

Показания к применению:

- тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;
- инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицитных состояний, в т.ч. нейтропеническая лихорадка — комбинация цефтазидима и аминогликозида;
- инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, пиелит, абсцесс почки);
- интраабдоминальные инфекции (перитонит) — цефоперазон/сульбактам в монотерапии;
- инфекции желчевыводящих путей (холецистит, холангит, эмпиема желчного пузыря) — для цефоперазона/сульбактама в монотерапии;
- инфекции органов малого таза — для цефоперазона/сульбактамп в монотерапии;
- бактериальный менингит (в т.ч. синегнойной этиологии);
- инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грам(–)-возбудителями (внебольничная и нозокомиальная пневмония, инфицированные бронхоэктазы, эмпиема плевры, абсцесс легкого, инфекции легких у больных муковисцидозом);
- ЛОР-инфекции (средний отит, синусит, мастоидит);
- инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные ожоги, раневая инфекция, флегмона);
- инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит);
- сепсис;
- гонорея;
- периоперационная антибиотикопрофилактика при абдоминальных, гинекологических, ортопедических вмешательствах — для цефоперазона/сульбактама;
- периоперационная антибиотикопрофилактика при операциях на предстательной железе — для цефтазидима.

Пероральные цефалоспорины III поколения. В настоящее время в России применяют цефиксим, цефтибутен, цефдиторена пивоксил. Цефподоксима проксетил зарегистрирован, но не поставляется.

Как и парентеральные цефалоспорины IIIа поколения, пероральные цефалоспорины стабильны к плазмидным β-лактамазам грам(–)-аэробов, но разрушаются хромосомными БЛРС (наиболее стабилен цефподоксим).

Против стрептококков и пневмококков активны все пероральные цефалоспорины III поколения, но на стафилококки действуют только цефдиторен и цефподоксим.

Высокую активность против многих грам(–)-аэробов (*E. coli*, *Klebsiella spp., Proteus spp., H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae*) имеют цефиксим и цефтибутен. Они более активны против *H. influenzae, M. catarrhalis*, чем пероральные цефалоспорины II поколения. На пневмококк цефтибутен действует, но слабее, чем цефуроксима аксетил (II поколение).

Цефиксим — самый активный пероральный цефалоспорин в отношении гонококка.

Цефдиторен активен только против *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Неактивны или малоактивны в отношении *Enterobacter spp., Citrobacter freundii, Serratia spp., M. morganii, P. stuartii, P. rettgeri.* Ни один не действует на *Pseudomonas aeruginosa*.

Могут быть препаратами перорального (последнего) этапа ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III и IV поколения.

Биодоступность: цефиксим — 40–50%, цефтибутен — 75–94%, цефдиторена пивоксил — 20% (натощак — около 14%).

Период полувыведения позволяет принимать цефиксим и цефтибутен 1 р./сут независимо от приема пищи, цефдиторена пивоксил и цефподоксима проксетил — 2 р./сут во время еды или после еды.

Для применения в педиатрии цефиксим, цефтибутен и цефподоксима проксетил выпускаются в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь (с разными вкусами). Обычная длительность лечения большинства инфекций этими веществами — 5–10 дней.

Показания к применению:

- инфекции нижних дыхательных путей, когда возможна пероральная терапия (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), вызванные *S. pneumoniae*, *H. influenzae, M. catarrhalis*;
- ЛОР-инфекции (острый тонзиллофарингит, острый гайморит, острый средний отит у детей);
- инфекции мочевыводящих путей легкой и средней тяжести (острый и хронический цистит, пиелит, цистопиелит, уретрит);
- инфекции кожи и подкожной клетчатки неосложненные (флегмона, абсцесс, инфицированные раны кожи, импетиго, фолликулит) — только для цефдиторена пивоксила;
- пероральный (последний) этап ступенчатой терапии различных тяжелых внебольничных и нозокомиальных грамотрицательных инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных цефалоспоринов III и IV поколения;
- гонорея неосложненная — только для цефиксима.

***Цефалоспорины IV поколения* (*парентеральные*)**. В России сейчас зарегистрированы и применяются цефепим и цефпиром, близкие по свойствам. Каждый из них вводится в организм внутривенно (струйно или капельно) или внутримышечно.

С учетом очень широкого спектра антимикробной активности (грам(+)- и грам(–)-аэробы, включая синегнойную палочку и ацинетобактер, а также некоторые анаэробы), высокой стабильности к β-лактамазам, отличной фармакокинетики (проникновение в различные органы и ткани, включая спинномозговую жидкость, а также длительный период полувыведения из организма) эти цефалоспорины показаны для эмпирической терапии серьезных госпитальных инфекций, особенно тогда, когда имеется резистентность возбудителя к цефалоспорину III поколения или инфекция вызвана ассоциацией грам(+)- и грам(–)-возбудителей, главным образом полирезистентных. К таким инфекциям относятся пневмония тяжелого течения, в т.ч. респираторассоциированная, сепсис, интраабдоминальные и гинекологические инфекции (в сочетании с метронидазолом), инфекции в отделении интенсивной терапии, инфекции у онкологических больных, инфекции у лихорадящих пациентов с нейтропенией и агранулоцитозом (обычно в сочетании с амикацином).

Другая важная область применения цефалоспоринов IV поколения — установленный высокий уровень резистентности к цефалоспоринам III поколения у грам(–)-бактерий, выделяемых в конкретном стационаре, прежде всего у *Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia marcescens*, а также других *Enterobacteriaceae*. В этом случае целесообразна замена в больничных формулярах цефалоспоринов III поколения, используемых в качестве средств первого ряда эмпирической терапии, на цефалоспорины IV поколения (по крайней мере, в отделениях интенсивной терапии и реанимации). Это тем более оправдано, что стоимость суточной дозы цефалоспоринов IV поколения в России сопоставима со стоимостью большинства препаратов III поколения. Цефепим и цефпиром даже при тяжелых инфекциях могут назначаться в режиме монотерапии (на основании результатов контролируемых исследований).

Также цефалоспорины IV поколения показаны для лечения инфекций различной локализации, вызванных грам(–)-возбудителем (в т.ч. синегнойной палочкой и ацинетобактером), устойчивым к цефалоспоринам III поколения (например, *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивой к цефтазидиму). Активность цефепима против *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter calcoaceticus, Xanthomonas maltophila* сопоставима с таковой цефтазидима.

Во многих случаях тяжелых инфекций при чувствительности возбудителей цефалоспорины IV поколения считаются более экономной заменой карбапенемам.

Показания к применению:

- тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой, у взрослых (для цефепима — и у детей возрастом старше 2 мес.):
  - инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грам(+)- или грам(–)-возбудителями, в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa* (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
  - осложненные инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит) и неосложненные (пиелит, уретрит);
  - инфекции кожи, мягких тканей, раневая инфекция;
  - интраабдоминальные инфекции (в т.ч. перитонит, инфекции желчных путей);
  - инфекции органов малого таза (в сочетании с метронидазолом);
  - сепсис, септицемия, бактериемия;
  - фебрильная нейтропения (обычно в сочетании в амикацином);
  - инфекции при иммунодефицитных состояниях (в сочетании с амикацином);
  - бактериальный менингит (у детей) — только для цефепима;
  - периоперационная профилактика при полостных операциях — для цефепима.

***Цефалоспорины V поколения* (*парентеральные, для внутривенных инфузий*).** Главное отличие цефалоспоринов V поколения от всех других — их высокая активность против MRSA и в отношении пенициллиннечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с высоким сродством (аффинностью) к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

Вводятся они только внутривенно капельно в виде инфузии, применяются только у взрослых. Оба представляют собой водорастворимые пролекарства (*pro-drug*),

после парентерального введения под действием фосфатаз крови превращаются в активное вещество.

В России в настоящее время зарегистрирован и применяется только цефтаролина фосамил (торговое название зинфоро).

Цефтаролина фосамил (зинфоро) — цефалоспорин V поколения с активностью в отношении MRSA и других «проблемных» с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмов (*Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Klebiella pneumoniae*).

Также цефтаролин активен против *Haemophilus influenzae* (включая штаммы — продуценты β-лактамаз), энтеробактерий (кроме штаммов, продуцирующих БРЛС и карбапенемазы), стрептококков и пневмококков (включая множественно-резистентные штаммы).

В отличие от других β-лактамов бактерицидная активность цефтаролина проявляется благодаря его высокой аффинности в отношении двух ПСБ — PBP2a стафилококков (определяет устойчивость к метициллину) и PBP2x пневмококков (определяет устойчивость к пенициллину). Аффинность цефтаролина ко всем шести ПСБ пневмококка делает его активным против штаммов пневмококка, устойчивых к пенициллину, амоксициллину, цефалоспоринам, макролидам, фторхинолонам.

Цефтаролин показан при инфекциях кожи и мягких тканей и при лечении внебольничной пневмонии, особенно при устойчивости возбудителя ко всем другим антибиотикам.

Цефтобипрола медокарил (зефтера, Zevtera) сейчас не зарегистрирован и отсутствует в России.

Активен против грам(+)-кокков, включая MRSA и ванкомицинрезистентные энтерококки (VRE), резистентные к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, а также чувствительные к ампициллину *Enterococcus faecalis*.

Цефтобипрол активен в отношении многих грам(–)-бактерий, включая многие штаммы семейства *Enterobacteriaceae*, некоторые штаммы *Pseudomonas aeruginosa*. Не имеет антианаэробной активности.

Цефтобипрол устойчив к гидролизу пенициллиназами *Staphylococcus aureus*, а также к гидролизу многими хромосомными β-лактамазами класса С и класса А, продуцируемыми грам(–)-бактериями.

Цефтобипрол показан для лечения осложненных инфекций кожи и ее придатков, включая инфицированную диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

23.5. Фторхинолоны и макролиды

(*Ж.А. Галеева, С.К. Зырянов*)

ХИНОЛОНЫ представляют собой группу синтетических антимикробных препаратов, оказывающих бактерицидное действие. Первым препаратом хинолонового ряда была налидиксовая кислота, синтезированная в 1962 г. на основе нафтиридина (*табл. 23.5.1*). Препараты класса хинолонов, используемые в клинической практике с начала 1960-х годов, по механизму действия принципиально отличаются от других антимикробных препаратов, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в т.ч. полирезистентных, штаммов микроорганизмов.

Таблица 23.5.1

Классификация хинолонов

Хинолоны	Оксихинолоны
Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	Нитроксолин

Механизм действия. Мишенью действия хинолонов в микробной клетке служит фермент ДНК-гираза, в результате чего селективно подавляется синтез ДНК бактерий (бактерицидное действие).

Механизм развития резистентности. Резистентность к этим антибиотикам развивается быстро, иногда в ходе лечения.

Спектр действия. Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus spp*., *Klebsiella spp*., *Shigella spp*., *Salmonella spp*.), а также *Haemophillus spp*. и *Neisseria spp*. Оксолиновая и пипемидовая кислоты, кроме того, активны в отношении *S. aureus* и некоторых штаммов *P. aeruginosa*, но это не имеет клинического значения.

Особенности фармакокинетики. Хинолоны хорошо всасываются из ЖКТ и проникают в ткани мочеполового тракта. Создают высокие концентрации в моче, однако при этом не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Налидиксовая и оксолиновая кислоты подвергаются интенсивной биотрансформации и выводятся главным образом в виде активных и неактивных метаболитов. Пипемидовая кислота мало метаболизируется и выводится в неизмененном виде.

Период полувыведения ($T½$) налидиксовой кислоты составляет 1–2,5 ч, пипемидовой — 3–4 ч, оксолиновой — 6–7 ч. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3–4 ч.

Побочные эффекты. Представлены в *табл. 23.5.2*.

Показания. Применяются ограниченно для лечения мочевой инфекции и некоторых кишечных инфекций. В качестве альтернативной терапии при неосложнен-

Таблица 23.5.2

Побочные эффекты хинолонов

Орган, система	Характер побочных реакций
ЖКТ	Тошнота, нарушение вкуса, боли в эпигастральной области или животе, нарушение аппетита, диарея, рвота
Печень	Повышение уровня трансаминаз, гепатотоксичность, желтуха
Центральная и периферическая нервная система	Головные боли, головокружение, тремор, психотические нарушения, судороги У детей обратимое повышение внутричерепного давления
Органы зрения	Скоропреходящее нарушение остроты зрения, светобоязнь
Кожа	Кожно-аллергические реакции (сыпь, зуд); фотодерматоз
Костно-мышечная система	Артралгии
Почки	Кристаллурия

ных инфекциях мочевыводящих путей. Учитывая особенности фармакокинетики, препараты этой группы не применяют для лечения пиелонефрита.

Противопоказания: печеночная и почечная недостаточность, беременность, детский возраст до 2 лет, дефицит Г-6-ФДГ.

Фторхинолоны. Последние, синтезированные путем введения в молекулу хинолона и нафтиридина 1–3 атомов фтора, по свойствам принципиально отличаются от нефторированных соединений. Благодаря широкому антибактериальному спектру действия, высокой биодоступности при приеме внутрь, хорошим фармакокинетическим свойствам и относительно низкой токсичности ранние фторхинолоны, разработанные в 1980-х годах, широко применяют для лечения бактериальных инфекций различной локализации как в стационаре, так и в амбулаторной практике. Однако недостатком ранних препаратов этой группы считается невысокая природная активность против грамположительных микроорганизмов, в частности стрептококков, что ограничивает их применение при внебольничных респираторных инфекциях.

В конце 1990-х гг. появилась новая группа фторхинолонов, отличительная особенность которых, наряду с высокой активностью в отношении многих грамотрицательных бактерий, — повышенная активность против грамположительных, атипичных микроорганизмов и анаэробов (*табл. 23.5.3*).

Таблица 23.5.3

Классификация фторхинолонов

Поколение	Характеристика	Препарат
I	Пероральные фторхинолоны с ограниченными показаниями для лечения инфекций мочевых путей и желчевыводящих путей	Норфлоксацин Пефлоксацин
II	«Классические» фторхинолоны с широким антимикробным спектром (высокоактивные против грамотрицательных бактерий) и показаниями, но недостаточной антипневмококковой активностью	Ципрофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин
III	Фторхинолоны, обладающие высокой активностью в отношении грамположительных возбудителей	Левофлоксацин Спарфлоксацин
IV	Фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных и анаэробных микроорганизмов	Моксифлоксацин Гатифлоксацин Гемифлоксацин

Механизм действия. Мишенью действия фторхинолонов выступают бактериальные топоизомеразы — топоизомераза IV и ДНК-гираза, ферменты, осуществляющие изменение пространственной конфигурации молекулы ДНК на различных этапах ее репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. Так, ДНК-гираза состоит из двух субъедииц *gyrA* и двух субъединиц *gyrB* (соответствующие гены *gyrA* и *gyrB*). Топоизомераза IV — из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме. Топоизомераза IV осуществляет разрезание на отдельные хромосомы

формирующуюся в ходе репликации линейную молекулу ДНК. Одна из основных функций ДНК-гиразы заключается в снятии напряжения, возникающего впереди репликационной вилки в результате расплетения двойной спирали ДНК в ходе репликации. Ключевую роль в связывании ДНК с активным центром ДНК-гиразы играет молекула тирозина в 122 положении субъединицы А фермента. В присутствии АТФ ДНК-гираза осуществляет разрыв двухцепочечной молекулы ДНК, пропускает через образовавшийся промежуток двойную спираль и вновь сшивает разделенные нити. Таким образом, в молекулу ДНК вводится виток отрицательной суперспирализации и снимается топологическое напряжение, возникающее впереди движущейся репликационной вилки.

Фторхинолоны, обладая низкой аффинностью к свободным молекулам топоизомеразы или ДНК, проявляют высокое сродство к комплексу ДНК-фермент. Участок связывания хинолонов с *комплексом ДНК-фермент* получил название «хинолоновый карман». Необходимо вновь подчеркнуть, что в формировании «хинолонового кармана» принимают участие все субъединицы фермента молекула ДНК. После попадания хинолона в карман продвижение ДНК-гиразы вдоль молекулы останавливается, а затем останавливается и продвижение репликационной вилки. В результате происходит остановка всего процесса репликации. Кроме остановки процесса репликации в силу не совсем ясного механизма происходит образование разрывов двухцепочечной молекулы ДНК, с образованием разрывов связывают летальный эффект хинолонов.

Таким образом, фторхинолоны обладают бактерицидным действием, т.к. ингибирование функций топоизомераз приводит к необратимым изменениям в микробной клетке и ее гибели. Однако подавляя биосинтез ДНК в микробных клетках, фторхинолоны не подавляют биосинтез ДНК в клетках макроорганизма.

Спектр антимикробного действия. В этот спектр фторхинолонов входят грамположительные, грамотрицательные, внутриклеточные возбудители (микоплазмы, хламидии, листерии, легионелы), микобактерии туберкулеза, атипичные микобактерии.

Pseudomonas aeruginosa — наибольшей активностью в отношении данного возбудителя обладают ципрофлоксацин левофлоксацин, несколько меньшей активностью — офлоксацин, наименее активным считается пефлоксацин. В отношении других псевдомонад, включая *Pseudomonas pseudomallei,* активен только спарфлоксацин.

Механизмы развития резистентности. *Модификация мишени действия.* Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам/фторхинолонам является модификация мишеней — двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Основой формирования резистентности к хинолонам являются мутации в генах gyrA и parC. Принципиальным моментом считается то, что мутации в одном или двух генах могут накапливаться, что сопровождается ступенчатым снижением сродства ферментов к хинолонам и повышением МПК. Единичные мутации приводят к развитию устойчивости только к нефторированным хинолонам (налидиксовой кислоте и др.) и сопровождаются незначительным с клинической точки зрения повышением МПК (в 2–4 раза) фторхинолонов. Высокий уровень устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к фторхинолонам (МПК > 64,0 мг/л) обычно связан с двумя мутациями и более в одном или обоих чувствительных ферментах.

Активное выведение. В последние годы накапливаются данные о широком распространении среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов устойчивости, связанной с активным выведением хинолонов. У штаммов с высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам этот механизм часто сочетается с модификацией мишеней. В России устойчивость к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) считается реальной проблемой при лечении нозокомиальных инфекций. Быстрее всего резистентность формируется у штаммов *P. aeruginosa.* Появляются данные о росте устойчивости к фторхинолонам среди пневмококков.

Особенности фармакокинетики. Фармакокинетические параметры являются важной характеристикой препарата наряду с антимикробной активностью, определяющими клиническую эффективность антибактериальных препаратов. Группа фторхинолоновых антибиотиков отличается хорошими, а ряд из них отличными фармакокинетическими показателями.

Фторхинолоны характеризуются высокой биодоступностью, большим объемом распределения, хорошим проникновением в ткани и низким связыванием с белками плазмы. Биодоступность всех фторхинолонов при пероральном приеме превосходит 70%: у офлоксацина, пефлоксацина она колеблется в пределах 95–100%, у левофлоксацина стабильно достигает 100%.

Максимальная концентрация фторхинолонов в крови колеблется в пределах 1,2–5,3 мг/мл, причем при приеме «респираторных» в большинстве случаев она приближается к 5,0 мг/мл и выше. Максимальная концентрация в сыворотке крови формируется через 1–2 ч, лишь при применении спарфлоксацина этот показатель достигает 4–5 ч, что, скорее всего, связано с низкой водорастворимостью препарата. Значения максимальной концентрации в сыворотке крови и *AUC* прямо пропорционально зависят от дозы ЛС. Высокие показатели объема распределения свидетельствуют о хорошем проникновении действующего вещества во внеклеточные пространства и внутрь клеток макроорганизма. Концентрации фторхинолонов внутри клеток, как правило, в несколько раз выше, чем в плазме крови. Сравнительно невысокие показатели связывания с белками плазмы не оказывают существенного влияния на эффективность препаратов. Их свойство умеренно связываться с белками обеспечивает продолжительный, но малотоксичный эффект.

Следует отметить, что путь введения лекарства влияет на уровень его концентрации в органах-мишенях (норфлоксацин в основном в кишечнике, мочевыводящей системе и предстательной железе).

Проникновение через гистогематические барьеры: ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин хорошо проходят через гематоэнцефалический барьер; фторхинолоны проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизируются в печени, имеют от 1 до 7 метаболитов, некоторые обладают незначительной антимикробной активностью. В наибольшей степени метаболизму подвергается пефлоксацин (50–80%) с образованием активного метаболита, которому свойственна значительная антимикробная активность (*табл. 23.5.4*). Моксифлоксацин метаболизируется путем конъюгации.

Фторхинолоны имеют двойной путь элиминации (почки и печень). При повторном назначении некоторые препараты или их метаболиты могут кумулировать, чаще всего при нарушении функции печени или почек. В коррекции доз при почечной недостаточности нуждаются ципрофлоксацин, спарфлоксацин, офлоксацин

и левофлоксацин. При ХПН существенно увеличивается *T½* (*табл. 23.5.5*). Поэтому при почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования для левофлоксацина, ломефлоксацина, ципрофлоксацина, офлоксацина. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин коррекцию доз проводят для всех препаратов данной группы.

Таблица 23.5.4

Фармакокинетические параметры фторхинолонов

Препарат	Доза, мг	Биодоступность, %	*Cmax*, мг/л	*T½*, ч	*AUC*, мг/л·ч	Связь с белком, %	Метаболизм, %	Экскреция с мочой/желчью, %
Гатифлоксацин	400	96	3,4–4,21	7–14	32,4–51,3	20	< 1	70/5
Моксифлоксацин	400	86–90	2,5–3,1	12–13,1	26,9–29,8	30–45	10	20,1/96–98
Спарфлоксацин	400 200	60–92	0,6–1,6	16–30	31–42	45	40	50/50
Норфлоксацин	400	35–40	1,4–1,8	3,3–5,5	4–6,3	10–15	5–8	32/30
Пефлоксацин	400	95–100	10	8–10	49–87	25–30	50–85	60/30
Гемифлоксацин	320	71	0,7–2,62		4,71–20,1	55–73	65	27–45/51–70
Офлоксацин	200 400	95–100	2,5 3,5–5,3	4,5–8	28–35	25	5	75–90/4
Левофлоксацин	500	99	5,2–6,9	6–8	44,7	30–40	5	70–874
Ципрофлоксацин	500	60–80	2–2,9	3–7	7–10	40	10–20	40–60/17–30
Ломефлоксацин	400	95–100	3–5,2	6,5–7,8	27	21	< 10	80/9

Таблица 23.5.5

Изменение *T½* фторхинолонов при почечной недостаточности

Препарат	*T½* при нормальной функции почек, ч	*T½* при ХПН, ч
Гатифлоксацин	7–14	11–30
Левофлоксацин	4–8	6–28
Ломефлоксацин	7–8	21–38
Моксифлоксацин	12–13,1	Не изменяется
Норфлоксацин	2–5	5–10
Офлоксацин	3–8	40–50
Пефлоксацин	6–14	10–15
Спарфлоксацин	19	38
Ципрофлоксацин	3–7	5–10

Прогнозировать эффективность фторхинолонов можно с помощью отношения AUC к МПК возбудителя. AUC отражает изложение концентрации препарата в крови от момента его введения до полной элиминации из организма либо в течение 24 ч после введения (AUC_{24}). Чем выше AUC/МПК, тем эффективнее ЛС. Установлено, что уничтожение чувствительных микроорганизмов достигается при величине AUC/МПК не менее 30.

Лекарственные взаимодействия с другими препаратами. При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов. H_2-блокаторы не влияют на фармакокинетику ципрофлоксацина и офлоксацина.

Риск нейротоксических эффектов фторхинолонов повышается при совместном применении с НПВП, производными нитроимидазола и метилксантинами.

Фторхинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.

Хинолоны, ципрофлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может понадобиться коррекция дозы антикоагулянта.

Фторхинолоны снижают клиренс теофиллина: ципрофлоксацин — на 18–32%, пефлоксацин — на 18–31, норфлоксацин — на 3–15%. Офлоксацин, ломефлоксацин на клиренс теофиллина не влияют.

Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, удлиняющими интервал *QT,* т.к. увеличивается риск развития сердечных аритмий.

Побочные эффекты. Фторхинолоны относятся к хорошо переносимым препаратам. Отмена препаратов из-за развития побочных реакций требуется не более чем у 1–3% пациентов. Среди побочных реакций чаще всего отмечают нежелательные явления со стороны ЖКТ (3–5%), влияние на ЦНС (1–3%). К редким реакциям относятся аллергические, фотодерматиты. Последние развиваются в условиях инсоляции и более характерны для ломефлоксацина и спарфлоксацина. К очень редким нежелательным реакциям относят тендиниты и разрывы сухожилий, преимущественно ахилловых и на фоне воспаления последних. Фторхинолоны нередко вызывают развитие сердечных аритмий, а удлинение интервала *QT* в настоящее время рассматривается как групповое свойство этих препаратов. Наиболее выраженный отрицательный эффект на проводящую систему сердца оказывает спарфлоксацин, клинические проявления кардиотоксичности также регистрировались при применении ципрофлоксацина, левофлоксацина, офлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина (*табл. 23.5.6*).

Показания. Фторхинолоны широко применяются в клинической практике. По совокупности основных характеристик (спектру антимикробного действия, уровню резистентности, фармакокинетике и переносимости) фторхинолоны рассматриваются как препараты для лечения широкого круга внебольничных и госпитальных инфекций (*табл. 23.5.7*). К таким инфекциям относятся:

- гнойные инфекции различной локализации (сепсис, менингит, перитонит, ожоговая инфекция);

Таблица 23.5.6

Характеристика побочных эффектов фторхинолонов

Орган, система	Побочные реакции
ЖКТ	Тошнота, нарушение вкуса, боли в эпигастральной области или животе, нарушение аппетита, диарея, рвота
Печень	Повышение (транзиторное) уровня трансаминаз
Центральная и периферическая нервная система	Головные боли, головокружение, возбуждение, бессонница, общая слабость, изменения настроения
Кожа	Кожно-аллергические реакции (сыпь, зуд). Фотодерматоз
Костно-мышечная система	Артралгии, артропатии, миалгии
Кроветворная система	Слабовыраженные (транзиторные): анемия, лейкопения или лейкоцитоз, эозинофилия, тробоцитопения, повышение СОЭ
Сердечно-сосудистая система	Удлинение интервала *QT*

- инфекции дыхательных путей;
- брюшной тиф, паратифы;
- инфекции мочевыводящих путей, заболевания, передающиеся половым путем;
- легионеллез, хламидиоз, микоплазменная инфекция;
- кишечные инфекции: энтериты, шигеллез, холера;
- туляремия, чума, сибирская язва;
- микобактерии (в комбинированной терапии): туберкулез, лепра, атипичные микобактериозы.

Противопоказания: аллергическая реакция на препараты группы фторхинолоны, беременность, кормление грудью, детский возраст, дефицит Г-6-ФДГ.

МАКРОЛИДЫ. Антибактериальные препараты группы макролидов широко используют в клинической практике более 50 лет. Основа химической структуры макролидов — макроциклическое лактонное кольцо с 1, 2- или 3-боковыми углеродными цепями.

Первый применяемый в клинической практике макролид — эритромицин А, полученный в 1952 г. из почвенного грибка *Streptomyces erythreus*. Дальнейшая разработка макролидов шла путем изменения размеров лактонного кольца и боковых цепей для получения новых препаратов с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью и минимальным мотилиноподобным действием.

Классификация. Приведем две классификации макролидов — по химической структуре и по длительности действия (*табл. 23.5.8, 23.5.9*). Целый ряд важных для клинической практики характеристик макролидов, таких как спектр антимикробной активности, параметры фармакокинетики, потенциальные лекарственные взаимодействия, риск развития нежелательных лекарственных реакций, обусловлен химическим строением молекулы.

Зетамакс ретард (особая пролонгированная лекарственная форма азитромицина) представляет собой микрокристаллическую субстанцию препарата с повышенным содержанием азитромицина (2,0 г) и обеспечивающим замедленное высвобождение действующего вещества через поры микросферы. Полный курс ан-

Таблица 23.5.7

Показания к применению, рациональный выбор и взаимозаменяемость фторхинолонов

Инфекция	Норфлоксацин	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Пефлоксацин	Ломефлоксацин	Левофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин	Гемифлоксацин	Гатифлоксацин	Ситафлоксацин	Тровафлоксацин
Инфекции мочевыводящих путей	+	+	+		+	+						
Инфекции дыхательных путей		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Инфекции костей и суставов		+	+	+	+	+		+				
Инфекции кожи и мягких тканей		+	+	+	+	+	+	+				
Кишечные инфекции			+	+	+							
Интраабдоминальные инфекции и сепсис		+	+	+								+
Гонорея	+	+	+	+								
Менингит		+	+	+		+						
Простатит	+	+		+								
Туберкулез		+	+		+					+		
Эндоцервикальные и уретральные хламидийные инфекции		+										
Раневые и ожоговые инфекции		+	+									+

Таблица 23.5.8

Классификация макролидов по химической структуре (число атомов углерода в лактонном кольце)

14-членные		15-членные, полусинтетические содержат атом азота (азалиды)	16-членные	
природные	полусинтетические		природные	полусинтетические
Эритромицин	Кларитромицин	Азитромицин	Спирамицин	Рокитамицин
Олеандомицин	Рокситромицин		Джозамицин	
	Флуритромицин		Мидекамицин	Мидекамицина ацетат
	Диритромицин			

тибактериальной терапии препаратом предполагает его однократный прием внутрь в дозе 2,0 г.

Клацид СР. Кларитромицин пролонгированного действия. Имеет гомогенную основу, которая обеспечивает продолжительное высвобождение активного вещества при его прохождении через ЖКТ.

Механизм действия. Заключается в подавлении синтеза белка в бактериальной клетке посредством обратимого связывания с 50S-субъединицами рибосом. Поскольку с этими же субъединицами связываются и некоторые другие антибиотики — линкосамиды (линкомицин и клиндамицин), хлорамфеникол и стрептогра-

Таблица 23.5.9

Классификация макролидов по длительности действия

Короткого действия (назначаются 3–4 р./сут)	Длительного действия (назначаются 1–2 р./сут)
Эритромицин	Кларитромицин
Олеандомицин	Рокситромицин
Спирамицин	Флуритромицин
Мидекамицин	Джозамицин
Мидекамицина ацетат	Азитромицин
Рокитамицин	Диритромицин

мины (комбинированный препарат хинупристин/дальфопристин), одновременное назначение вместе с ними макролидов может приводить к ослаблению антимикробного эффекта.

Механизм развития резистентности. Устойчивость к макролидам может быть природной и приобретенной.

Приобретенная устойчивость. *Модификация* (*видоизменение*) *мишени действия.* Этот механизм устойчивости описан у ряда штаммов золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, кампилобактера, энтерококков и бактероидов. Видоизменяется 50S-субъединица бактериальной рибосомы. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рибосомы. В некоторых случаях происходят мутации в 23S-субъединице рибосомы, что приводит к формированию клинически значимой устойчивости.

Активное выведение. Некоторые микробы (например, эпидермальные стафилококки, гонококки) приобретают способность активно выталкивать макролиды из клетки.

Ферментативная инактивация. Антибиотики могут инактивироваться микробными ферментами, например эстеразами, вырабатываемыми золотистым стафилококком и бактериями семейства *Enterobacteriaceae* (эритромицинэстеразы). Между различными макролидами обычно имеет место полная перекрестная резистентность. Только 16-членные макролиды в ряде случаев сохраняют активность против грамположительных кокков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам.

Резистентность многих микроорганизмов к макролидам (например, β-гемолитических стрептококков группы А) напрямую связана с частотой использования этих антибиотиков. Сокращение применения макролидов ведет к восстановлению чувствительности возбудителей.

Мониторинг основных респираторных патогенов *S. pneumoniae, H. influenzae, S. pyogenes* в Российской Федерации на регулярной основе проводится с 1999 г. МАКМАХ, НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России и Федеральным научно-методическим центром по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам и является составной частью проспективных многоцентровых микробиологических исследований ПеГАС-I, ПеГАС-II, ПеГАС-III и ПеГАС-IV.

Согласно результатам исследования ПеГАС-III (2006–2009), частота выделения пневмококков, нечувствительных к макролидам, оставалась невысокой. Так, частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитроми-

цину, составляла 7,3%. Данные по другим респираторным патогенам также показывали относительно невысокий уровень антибиотикорезистентности.

В настоящее время получены данные IV фазы исследования ПеГАС (2010–2015), где вместе с сохранением высокой активности аминопенициллинов и респираторных фторхинолонов зафиксирована тенденция к повышению устойчивости пневмококка к макролидам, причем до 25% *S. pneumoniae* являются нечувствительными к препаратам этого класса. При этом около 61% устойчивых пневмококков имеют механизм резистентности, связанный с метилированием аденина в 23S-рибосомальной РНК, что ведет к сопоставимой нечувствительности возбудителя к 14-, 15- и 16-членным макролидам. Некоторые микробиологические преимущества 16-членных макролидов критически не влияют на клиническую эффективность этого класса в целом.

Спектр антимикробного действия. Основное клиническое значение имеет активность макролидов против грам(+)-кокков (стрептококков *S. pyogenes, S. pneumoniae* и стафилококков *S. aureus*, кроме MRSA) и внутриклеточных микроорганизмов (микоплазмы, хламидии, легионеллы — МПК 0,004–2 мкг/мл). Азитромицин обладает наибольшей активностью против грамотрицательных возбудителей, кларитромицин — наибольшей активностью против *H. pylori*, спирамицин — против токсоплазм и криптоспоридий (*табл. 23.5.10*).

Таблица 23.5.10

Сравнение спектра активности «старых» и «новых» макролидов

«Старые» макролиды	«Новые» макролиды
◆ Грам(+)- кокки: стрептококки, стафилококки ◆ Гр(–)-кокки: моракселла, нейссерии ◆ Грам(+)-палочки: возбудитель дифтерии ◆ Гр(–)-палочки: возбудитель коклюша ◆ Внутриклеточные: микоплазмы, уреаплазмы, хламидии, легионеллы ◆ Грам(+)-анаэробы	Дополнительно к спектру старых макролидов ◆ Гемофильная палочка, моракселла (азитромицин, кларитромицин) ◆ *H. pylori* (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин) ◆ Микобактерии (кроме *M. tuberculosis*)

Особенности фармакокинетики. Большинство макролидов применяются внутрь. Формы для парентерального введения имеют эритромицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин. На всасывание в ЖКТ оказывают существенное влияние лекарственная форма и пища. Так, для эритромицина в форме разных солей биодоступность может колебаться от 30% (для основания, стеарата) до 65% (для этилсукцината). Присутствие пищи значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени — для полусинтетических препаратов, практически не влияет для кларитромицина, спирамицина (*табл. 23.5.11*).

Макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома P_{450} (изоформа CYP3A4) с образованием неактивных метаболитов, исключение составляет кларитромицин, у которого имеется активный метаболит (14-гидроксикларитромицин, обладающий антибактериальным свойствами). Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее с фекалиями. Почечная экскреция составляет 5–10%. Длительность $T½$ варьирует от 1,5 (эритромицин, джозамицин) до 65 ч (диритромицин). При нарушении функции почек период полувыведения большинства макролидов

Таблица 23.5.11

Основные фармакокинетические параметры макролидов

Препарат	Стабильность в кислой среде	Влияние пищи на всасывание	Биодоступность, %	*T½*, ч	Кратность приема
Эритромицин	Низкая	Значительное	30–65	1,5–3	4
Кларитромицин	Высокая	Нет	50–55	5–11	2
Рокситромицин	Высокая	Незначительное	50	10–12	1–2
Азитромицин	Высокая	Незначительное	40	11–14	1
Спирамицин	Высокая	Нет	30–40	8	2–3
Джозамицин	Высокая	Нет	–	1,5–3	2–3
Мидекамицин	Высокая	Незначительное	30–40	3	3

(за исключением кларитромицина и рокситромицина) не изменяется, поэтому коррекции режимов дозирования не требуется. При циррозе печени может значительно увеличиваться период полувыведения эритромицина и джозамицина. Макролиды выводятся главным образом с желчью и только примерно на 20% — с мочой.

Не проникают через гематоэнцефалический барьер, но проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко. Отличительной особенностью макролидов считается хорошее проникновение в ткани и клетки макрофагального ряда, где их концентрация может ощутимо превышать сывороточную. Это свойство объясняет высокую активность антибиотиков в отношении внутриклеточных возбудителей. Наиболее интенсивное накопление макролидных антибиотиков происходит в коже, миндалинах, лимфоузлах, придаточных пазухах носа, среднем ухе (кроме эритромицина), легких, бронхиальном секрете, плевральной и перитониальной жидкости, почках, органах малого таза (включая простату). В бронхах и бронхиальном секрете создаются достаточно высокие концентрации антибиотика. Так, в мокроте больных хроническим бронхитом после приема внутрь 0,5 г эритромицина он присутствует в концентрации 0,2–0,6 мкг/мл. Макролиды хорошо распределяются в тканях легкого: в биоптате легкого после внутривенного введения 500 мг эритромицина его концентрация достигает 6,53 + 3,18 мг/кг ткани, а после перорального приема 1 г — 4,23 + 2,14 мг/кг. Для большинства бронхолегочных патогенов, за исключением *H. influenzae*, концентрация в паренхиме легких во много раз превышает МИК для этих микроорганизмов. Высокая тропность макролидов к легочной ткани обуславливает эффективность применения этих препаратов для лечения различных бронхолегочных заболеваний и их осложнений

Побочные эффекты. Макролиды считаются одним из самых безопасных классов антимикробных препаратов, поскольку на фоне терапии ими крайне редко возникают жизнеугрожающие нежелательные лекарственные реакции, такие как анафилактический шок, отек Квинке, синдромы Стивенса—Джонсона и Лайелла.

Развитие диспептических расстройств наиболее характерно для эритромицина и олеандомицина, что связано с их стимулирующим действием на моторику ЖКТ. Данные препараты выступают агонистами рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики мотилину. Другие 14-членные макролиды (рокситромицин, кларитромицин), азалиды (азитромицин) и 16-членные препараты (спи-

рамицин, джозамицин) реже вызывают диспептические явления (*табл. 23.5.12*). Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника возникают редко, хотя описаны случаи развития диареи.

Таблица 23.5.12

Характеристика побочных эффектов макролидов

Орган, система, симптом	Макролиды	Побочный эффект
ЖКТ	Эритромицин, олеандомицин, джозамицин (чаще всего вызывают нежелательные реакции за счет прокинетического эффекта, у 16-членных препаратов этого эффекта не отмечается)	Боль, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея
Печень	**14-членные макролиды** (разрушаются в печени с образованием нитрозоалкановых форм, обладающих гепатотоксичностью), при метаболизме **16-членных препаратов** этих форм не образуется, следовательно, риск развития нежелательных реакций со стороны печени при приеме 16-членных макролидов минимален Эритромицин и кларитромицин (чаще всего вызывают побочные эффекты) Спирамицин и джозамицин (очень редко)	Транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит
ЦНС	Эритромицин и кларитромицин	Редко при внутривенном введении: головная боль, головокружение, нарушения слуха
Сердечно-сосудистая система	Эритромицин и кларитромицин чаще всего вызывают побочные эффекты при взаимодействии с другими препаратами, удлиняющими интервал *QT*	Удлинение интервала *QT* на ЭКГ (редко)
Местные реакции	—	Флебит и тромбофлебит при внутривенном введении
Аллергия	—	Сыпь, крапивница и др. отмечаются очень редко

Макролиды оказывают дозозависимое действие на калиевые каналы миокарда. Влияние макролидов на реполяризацию отмечается только в волокнах предсердно-желудочкового пучка/ствола (пучка Гиса), в разветвлениях ножек пучка Гиса под эндокардом и в толще миокарда желудочков (волокнах Пуркинье) и М-клетках миокарда желудочков и почти отсутствует в эндокарде и эпикарде. Такое несоответствие ведет к дисперсии реполяризации миокарда и соответственно к развитию аритмии. Данный механизм проаритмогенного действия характерен для всей группы макролидов, что было доказано в исследованиях *in vitro* и в экспериментах на животных.

Также предрасполагающим фактором к развитию проаритмогенного действия макролидов выделяют исходное изменение состояния калиевых каналов. Установлено, что в 5–20% случаев пациенты, у которых развилась пируэтная тахикардия (TdP) после приема лекарственных препаратов, имели субклиническое наследственное увеличение интервала *QT*. К тому же пенетрация неполной мутации hERG мо-

жет присутствовать, несмотря на почти нормальный интервал *QT,* что приводит к удлинению данного интервала.

Volberg и соавт. изучили воздействие шести макролидов на HERG стабильного тока калия, закодированного в человеческих эмбриональных почечных клетах. При этом **значения ингибирующего влияния (IC50, мкмоль) макролидов на функцию калиевых каналов** составило:

Кларитромицин	32,9
Рокситромицин	36,5
Эритромицин	72,2
Джозамицин	102,4
Эритромициламин	273,9
Олеандомицин	339,6

Таким образом, несмотря на класс-специфическое влияние макролидов на калиевые каналы, выраженность этого воздействия внутри класса проявляется в разной степени. Однако результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности макролидов. Частота развития жизнеугрожающих аритмий при их применении чрезвычайно низка и не превышает величину 1 случай на 100 000 назначений. Выявление факторов риска (женский пол, структурные заболевания сердца, брадикардия, генетическая предрасположенность, электролитные нарушения, лекарственное взаимодействие, пожилой возраст, печеночная или почечная недостаточность) и их адекватная оценка позволят еще больше повысить безопасность использования этого класса антибактериальных препаратов.

Лекарственные взаимодействия. ***14-членные макролиды*** подавляют активность ферментов цитохрома P_{450} в печени, что приводит к повышенному риску возникновения лекарственных взаимодействий, ***16-членные препараты*** не влияют на активность цитохрома P_{450} и отличаются минимальным количеством лекарственных взаимодействий.

Наиболее сильный ингибитор цитохрома P_{450} — тролеандомицин. Другие препараты по выраженности такого действия можно расположить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Большинство сообщений об имеющем клиническое значение лекарственном взаимодействии макролидов касается эритромицина и кларитромицина.

Использование макролидов в сочетании с варфарином, карбамазепином или теофиллином чревато развитием нежелательных реакций, свойственных последним.

Следует избегать одновременного назначения эритромицина (и, возможно, других макролидов) и циклоспорина. При сочетании эритромицина с ловастатином отмечены случаи тяжелой миопатии и рабдомиолиза. Всасывание некоторых макролидов, особенно азитромицина, в ЖКТ может ослабляться при приеме антацидов.

Помимо ферментов, участвующих в биотрансформации, важную роль в фармакокинетике лекарственных препаратов играют транспортные системы. Важнейшим представителем суперсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров (*adenosine triphosphate-binding cassette*), участвующим в переносе ксенобиотиков, является Р-гликопротеин. Локализуясь в кишечном эпителии, Р-гликопротеин осуществляет эффлюкс ЛС в просвет кишечника, тем самым снижая всасывание. В гепатоцитах и почечном эпителии он опосредует выведение ксенобиотиков в просвет желчных капилляров и почечных канальцев соответственно, а в гистогематических

барьерах обеспечивает их непроницаемость для липофильных веществ. Функциональная активность Р-гликопротеина может изменяться под воздействием ряда лекарственных веществ. При совместном применении субстратов Р-гликопротеин с его ингибиторами концентрация субстратов в плазме крови повышается, что может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций. Функциональное взаимодействие между CYP3A4 и Р-гликопротеином следует считать важной частью эффекта «первого прохождения». К ингибиторам Р-гликопротеина относят макролиды, верапамил, амиодарон, хинидин, аторвастатин и др.

Р-гликопротеин играет важную роль в фармакокинетике дигоксина. Рокситромицин и кларитромицин ингибируют эффлюкс дигоксина и его производных. Азитромицин продемонстрировал отсутствие ингибирующей активности Р-гликопротеина, а у эритромицина отмечалось лишь частичное подавление Р-гликопротеина. Это дало возможность предполагать, что для эритромицина лекарственные взаимодействия связаны преимущественно с ингибированием CYP3A4. В 15-летнем исследовании «случай–контроль» оценивали связь госпитализации пациентов с назначением им комбинации дигоксина и макролидов. В данном исследовании наиболее высокий уровень токсичности дигоксина был связан с назначением кларитромицина, на фоне приема азитромицина и эритромицина данный риск был значительно ниже.

Показания:

- инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита);
- инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллофарингит, острый средний отит, синусит);
- стафилококковые инфекции кожи и мягких тканей (остеомиелит, артрит);
- инфекции, передающиеся половым путем;
- гастродуоденальные заболевания, ассоциированные с *H. pylori.*

Несмотря на выявленный рост резистентности пневмококка к макролидам, препараты этой группы сохраняют свое значение как препараты стартовой терапии у детей старше 5 лет с инфекцией лимфоглоточного кольца, пациентов с пневмонией, госпитализированных в отделения общего профиля, отделения реанимации и интенсивной терапии (в комбинации с β-лактамами), как препараты альтернативы при лечении риносинуситов и острых средних отитов, стрептококковом тонзиллофарингите, инфекции нижних дыхательных путей у детей при непереносимости β-лактамов.

Противопоказания:

- аллергическая реакция на препараты группы макролидов;
- беременность (джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, эритромицин эстолат, спирамицин — кроме токсоплазмоза у беременных);
- кормление грудью (джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, эритромицин эстолат, спирамицин).

Неантибактериальная активность. Макролиды обладают не только антибактериальным действием, но и неантибактериальной активностью — противовоспалительным действием. Эта особенность, наряду с активностью в отношении *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, послужила основанием для изучения эффективности макролидов при бронхиальной астме, атеросклерозе. Полученные данные противоречивы, что не позволяет применять их по этим показаниям в рутинной практике.

Лекция 24

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(*С.К. Зырянов*)

Грибковые заболевания известны очень давно, еще со времен античности. Однако возбудители дерматомикозов, кандидоза были выявлены только в середине XIX в., к началу XX в. были описаны возбудители многих висцеральных микозов. До появления в медицинской практике антимикотиков для лечения микозов использовали антисептики и калия йодид.

В 1954 г. была обнаружена противогрибковая активность у известного с конца 40-х гг. XX в. полиенового антибиотика нистатина, в связи с чем нистатин стал широко применяться для лечения кандидоза. Высокоэффективным противогрибковым средством оказался антибиотик гризеофульвин. Гризеофульвин был впервые выделен в 1939 г. и использовался при грибковых заболеваниях растений, в медицинскую практику внедрен в 1958 г. и стал исторически первым специфическим антимикотиком для лечения дерматомикозов у человека. Для лечения глубоких (висцеральных) микозов начали использовать другой полиеновый антибиотик — амфотерицин В (был получен в очищенном виде в 1956 г.).

Крупные успехи в создании противогрибковых средств относятся к 70-м годам XX в., когда были синтезированы и внедрены в практику производные имидазола — антимикотики II поколения — клотримазол (1969), миконазол, кетоконазол (1978) и др.

К антимикотикам III поколения относятся производные триазола (итраконазол — синтезирован в 1980 г., флуконазол — синтезирован в 1982 г.), активное использование которых началось в 1990-е годы, и аллиламины (тербинафин, нафтифин).

Антимикотики IV поколения — новые ЛС, уже зарегистрированные в России или находящиеся в стадии клинических испытаний, — липосомальные формы полиеновых антибиотиков (амфотерицина В и нистатина), производные триазола (вориконазол — создан в 1995 г., позаконазол — зарегистрирован в России в конце 2007 г., равуконазол — в России не зарегистрирован) и эхинокандины (каспофунгин).

Классификация противогрибковых препаратов

1. Полиены:
   - для местного применения: настатин, леворин, натамицин;
   - для системного применения: амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В.
2. Азолы:
   - для системного применения:
     – I поколение — кетоконазол, флуконазол, итраконазол;
     – II поколение — вориконазол, позаконазол;
   - для местного применения: клотримазол, миконазол, бифоназол, зконазол, изолконазол, оксиконазол.
3. Эхинокандины: каспофунгин.
4. Флюоропиримидины: флуцитозин.
5. Аллиламины:
   - для системного применения: тербинафин;
   - для местного применения: нафтифин.
6. Препараты разных групп:
   - для системного применения: гризеофульвин, калия йодид;
   - для местного применения: аморолфин, циклопирокс.

В клинической практике противогрибковые средства делят на три основные группы.

1. Препараты для лечения глубоких (системных) микозов.
2. Препараты для лечения эпидермофитий и трихофитий.
3. Препараты для лечения кандидозов.

Возбудители грибковых инфекций. ***Грибы рода Candida.*** Наиболее широко распространенные возбудители грибковых инфекций — грибы рода *Candida.* Среди них повсеместно лидирует *C. albicans,* который отличается от других грибов *Candida* самой высокой патогенностью, что обусловлено наличием у этого возбудителя специфических ферментов, таких как протеаза и фосфолипаза.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* — это одноклеточные микроорганизмы размерами 6–10 мкм, имеющие обычно округлую, овальную, цилиндрическую или эллипсовидную форму. Единственной формой размножения грибов рода *Candida* служит почкование (в формировании дочерней клетки участвуют все слои материнской клеточной стенки).

Вместе с тем характерная особенность грибов рода *Candida* заключается в их диморфности. При определенных условиях, в частности при развитии инфекции, эти грибы способны формировать **гифы** или **псевдогифы**, повышающие способность гриба проникать внутрь тканей.

В инфицированных тканях обычно присутствует сочетание дрожжевых клеток, гифов и псевдогифов. Выявление этих структур в клинических образцах помогает врачу идентифицировать грибы рода *Candida.*

В настоящее время насчитывается более 200 разновидностей грибов рода *Candida,* но только семь из них считаются значимыми для человека патогенами: ***C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. guilliermondii, C. pseudotropicalis и C. lusitaniae.***

Максимальное клиническое значение принадлежит грибам *C. albicans. C. albicans* — самому распространенному и изученному виду среди других грибов рода

Candida. Именно *C. albicans* служат причиной около 90% случаев поверхностного и 50–70% случаев глубокого (инвазивного) кандидоза. По своей патогенности грибы *C. albicans* превосходят остальные виды *Candida,* но вместе с тем обладают наилучшей чувствительностью к противогрибковым препаратам.

Грибы рода *Candida* широко распространены в окружающей среде. Жизнеспособные клетки *Candida* обнаруживаются в почве, питьевой воде и даже продуктах питания, откуда легко могут попадать к человеку.

Грибы рода *Candida,* особенно *C. albicans,* представляют собой условно-патогенные микроорганизмы, и потому они составляют часть нормальной микрофлоры человека.

C. albicans обычно присутствует в небольшом количестве в ротовой полости, нижних отделах ЖКТ и женских половых путях. По данным статистики, грибы рода *Candida* составляют часть нормальной микрофлоры ротовой полости почти 76% здоровых индивидов; транзиторное носительство грибов рода *Candida* в кишечнике у здоровых лиц встречается в 65–80%. Также *Candida* содержится в микрофлоре урогенитального тракта женщин (бессимптомное носительство встречается в 5–20% случаев).

В норме распространение дрожжевых грибов ограничено нестерильными поверхностями тела.

Факторы, предрасполагающие к развитию кандидоза, делятся на две категории: естественные и ятрогенные. Примером естественных факторов могут быть:

- *физиологический иммунодефицит* (новорожденность и ранний детский период, сенильный (старческий) иммунодефицит; беременность и стресс);
- генетически-детерминированный *иммунодефицит;*
- *инфицирование ВИЧ.* Течение ВИЧ-инфекции обычно осложняется целым набором оппортунистических (вызываемых условно-патогенной микрофлорой) инфекций, среди которых поверхностный кандидоз самый распространенный;
- *аутоиммунные и аллергические заболевания* (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, гломерулонефрит, бронхиальная астма);
- *истощающие заболевания* (обширные ожоги и травмы, анемия, гепатит, цирроз печени);
- *онкологические и миелопролиферативные заболевания* (рак, саркома, лейкоз, липома);
- *патология эндокринной системы,* например сахарный диабет. В выделениях больных сахарным диабетом часто повышена концентрация глюкозы, служащая питательным веществом для микроорганизмов и усиливающая рост грибов. При сахарном диабете также несколько снижается функция иммунной системы. Сочетание этих нарушений обусловливает предрасположенность больных сахарным диабетом к кандидозу, особенно к поверхностным инфекциям. К этой же группе относятся пациенты с патологией щитовидной железы (гипотиреоз); ожирением и аутоиммунным полиэндокринным синдромом;
- *нутритивный дисбаланс* (дефицит в рационе питания белков, витаминов).

Некоторые *важные факторы, предрасполагающие к развитию кандидоза,* особенно системных инфекций, имеют ятрогенное происхождение. Примерами таких факторов служат:

- *антибактериальная терапия:* антибиотики широкого спектра действия подавляют нормальную бактериальную микрофлору, что способствует размножению грибов рода *Candida,* особенно в ЖКТ. При отсутствии ограничений для роста у грибов рода *Candida* наблюдается тенденция к формированию псевдогифов и гифов, которые повышают способность грибов проникать в ткани;
- *инвазивные медицинские процедуры:* повреждение или удаление естественных барьеров для проникновения патогена, происходящее при инвазивных медицинских вмешательствах (например, при хирургических операциях, при использовании внутривенных катетеров, эндоскопов, трубок), создает условия для проникновения грибов в те участки тела, которые в норме стерильны. Попадание грибов рода *Candida* в кровоток может привести к их диссеминации и распространению инфекции на внутренние органы, особенно у лиц с иммунодефицитом.

В ряде исследований установлено, что инфицирование *C. krusei, C. lusitaniae и C. parapsilosis* передается и через руки медицинского персонала при нарушении правил асептики. Различные штаммы грибов *Candida* выделяют с рук почти 40% здоровых медицинских работников хирургических отделений интенсивной терапии. Фактором риска инфицирования *C. parapsilosis* выделяют парентеральное питание. Считают, что *C. parapsilosis* обладает особым сродством к глюкозосодержащим растворам и способностью к адгезии на пластиковом материале сосудистых катетеров. К одному из распространенных путей заражения рядом грибковых инфекций относится ингаляция контаминированного воздуха.

Нейтропения: снижение количества нейтрофилов в крови является важным фактором риска развития канидидоза, особенно диссеминированных и системных инфекций. Нейтропения может развиться в результате имеющегося заболевания или его лечения. Самыми частыми причинами нейтропении считаются опухолевые заболевания и их лечение цитотоксическими препаратами. Большинство таких лекарств вызывает миелосупрессию, а нейтропения проявляется как частый побочный эффект лечения. Нейтропения обычно более выражена у лиц с гематоонкологическими заболеваниями (например, лейкозом, лимфомой), поражающими кроветворные органы и требующими интенсивной химиотерапии.

Нарушения функций иммунной системы: данные нарушения, особенно клеточного иммунитета, сопровождаются усилением предрасположенности к поверхностному кандидозу. К ятрогенным факторам относятся применение кортикостероидов или иммуносупрессоров (циклоспорина, азатиоприна). Эти препараты применяются для лечения различных заболеваний, включая рак и реакцию отторжения трансплантата после пересадки органов и костного мозга.

За последние два десятилетия произошли значительные сдвиги в XX в. эпидемиологии кандидозов. В 60–70-х гг. грибы рода *C. albicans* вызывали 85–90% всех случаев заболевания, однако уже в 1990-х годах эти показатели снизились почти в 2 раза и составили только 42%. Также было отмечено, что причинами кандидемий служили *C. tropicalis* (18%), *C. parapsilosis* (17%), *C. glabrata* (11%), *C. krusei* (4%) и остальные другие виды кандид (8%).

Изменение этиологической структуры кандидемий имеет большое практическое значение, т.к. и представители этого рода грибов различаются вирулентностью,

клиническими проявлениями заболевания и чувствительностью к противогрибковым препаратам. *C. tropicalis* и *C. albicans* могут вызывать инвазивную и диссеминированную инфекцию. *C. parapsilosis* менее вирулентна. Инфекции, этиологическим фактором которых служит *C. parapsilosis*, четко ассоциируются с внутривенной катетеризацией и чаще наблюдаются у детей. Невысокой вирулентностью отличаются *C. krusei* и *C. glabrata*, однако их сложнее лечить, т.к. *C. krusei* устойчива к азолам, а *C. glabrata* быстро приобретает резистентность к ним. Оба микроорганизма также проявляют пониженную чувствительность к полиенам (амфотерицин В). Есть сведения, что исходы лечения при инфекциях, вызванных *C. krusei* и *C. glabrata*, хуже, чем при инфекции, вызванной *C. albicans*.

«Некандидные» грибы. Встречаются значительно реже. Например, *Aspergillus spp*. составляют в этиологической структуре грибковых заболеваний 1,3%. Наиболее распространенным возбудителем среди них считаются *A. fumigatus*.

Аспергиллез преимущественно развивается у пациентов с длительным агранулоцитозом, обусловленным массивной цитостатической терапией или гематологическим заболеванием, а также при выраженной иммуносупрессии вследствие продолжительного применения глюкокортикоидов и/или других иммунодепрессантов. При инвазивном аспергиллезе в 90% случаев первично поражаются легкие, в 5–10% — придаточные пазухи носа. Вследствие гематогенной диссеминации могут поражаться любые органы, включая головной мозг (7–20%). У реципиентов костного мозга *Aspergillus spp.* вызывают 5–13% инфекций (70% «некандидных» инфекций), у реципиентов сердца или легких — 5–25%. У больных лейкемией частота аспергиллеза достигает 10–20%. *Aspergillus spp.* могут быть возбудителями поздней вентиляторассоциированной пневмонии.

Летальность при инвазивном аспергиллезе превышает 50%. Он является важной причиной смерти пациентов с нейтропенией, особенно с лейкемией или после трансплантации висцерального органа. Показатель смертности у больных нейтропенией достигает 90–100%, у реципиентов костного мозга — 85%, при поражении придаточных пазух носа и легких — 90%, ЦНС — 100%.

Первичное кожное поражение, вызываемое грибами этого рода, обычно локализуется в месте установки венозного катетера или ассоциирует с наложением пластыря, где может образовываться черный струп, из биоптата которого выделяется возбудитель. Поражение может распространяться на близлежащие кровеносные сосуды, приводя к их некрозу и инфарктам — осложнениям, которые не вызывают грибы рода *Candida*.

Fusarium spp. (*F. solani, F. oxysporum, F. moliniforme*) способны вызывать локальные (поражения кожи, подкожной клетчатки, роговицы глаза) или диссеминированные инфекции как у иммунокомпрометированных, так и у иммунокомпетентных больных. В последнем случае они наблюдаются главным образом у лиц с травмами, ожогами или перенесших большие хирургические вмешательства. Локальный фузариоз чаще развивается при травме, диссеминированный — при длительном агранулоцитозе. Диссеминированный фузариоз характеризуется высокой летальностью (до 90–100%).

Спектр известных грибов, способных вызывать заболевания у человека, быстро расширяется. В настоящее время их насчитывается более 400 видов. Большинство из них вызывают инфекции у пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Факторами риска развития криптококкоза, в подавляющем большинстве случаев обусловленного *Cryptococcus neoformans*, считаются выраженные нарушения клеточного иммунитета, обусловленные синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), лимфомой, хроническим лимфолейкозом, Т-клеточным лейкозом, реакцией «трансплантат против хозяина», а также длительным применением глюкокортикоидов и иммуносупрессантов.

Факторы риска развития мукормикоза (зигомикоз), возбудителями которого являются *Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Mucor spp., Cunninghammella spp., Absidia spp*. и некоторые другие микроорганизмы, включают декомпенсированный сахарный диабет, выраженную нейтропению, СПИД, длительное применение высоких доз глюкокортикоидов, распространенные глубокие ожоги, длительное лечение дефероксамином. Мукормикоз характеризуется быстропрогрессирующим течением и очень высокой летальностью. У больных нейтропенией, недоношенных детей, а также у лиц, длительно получающих инфузионную терапию с применением липидных препаратов, возможно развитие системного микоза, вызванного*Malassezia spp.* (*M. furfur, M. sympodialis, M. globosa, M. restricta, M. obtusa, M. slooffia*).

Выбор ЛС при терапии микозов зависит от вида возбудителя и его чувствительности к ЛС (необходимо назначение ЛС с соответствующим спектром действия), особенностей фармакокинетики ЛС, токсичности препарата, клинического состояния пациента (см. *табл. 24.1* в конце лекции).

Противогрибковые препараты. Среди данных препаратов будут рассмотрены полиены, азолы, эхинокандины (каспофунгин), аллиламины и ЛС других групп.

Полиеновые антибиотики — антимикотики природного происхождения, продуцируемые *Streptomyces nodosum* (амфотерицин В), *Actinomyces levoris Krass* (леворин), актиомицетом *Streptomyces noursei* (нистатин).

Механизм действия полиеновых антибиотиков достаточно изучен. Эти ЛС прочно связываются с эргостеролом клеточной мембраны грибов, нарушают ее целостность, что приводит к потере клеточных макромолекул и ионов и к лизису клетки.

Полиены имеют самый широкий спектр противогрибковой активности *in vitro* среди антимикотиков.

Нистатин, леворин и натамицин применяют и местно, и внутрь при кандидозе, в т.ч. кандидозе кожи, слизистой оболочки ЖКТ, генитальном кандидозе. Амфотерицин В используется преимущественно для лечения тяжелых системных микозов; сегодня и пока единственный полиеновый антибиотик для внутривенного введения.

Все полиены практически не всасываются из ЖКТ при приеме внутрь и с поверхности неповрежденной кожи и слизистых оболочек при местном применении.

Общие побочные системные эффекты полиенов при приеме внутрь: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, а также аллергические реакции; при местном использовании — раздражение и ощущение жжения кожи.

В 1980-е годы был разработан ряд новых ЛС на основе амфотерицина В — липид-ассоциированные формы амфотерицина В, которые в данный момент внедряются в клиническую практику. Их отличает существенное снижение токсичности при сохранении противогрибкового действия амфотерицина В.

Липосомальный амфотерицин В — современная лекарственная форма амфотерицина В, инкапсулированного в липосомы (везикулы, формирующиеся при диспергировании в воде фосфолипидов), отличается лучшей переносимостью.

Липосомы, находясь в крови, долгое время остаются интактными; высвобождение активного вещества происходит только при контакте с клетками гриба при попадании в ткани, пораженные грибковой инфекцией, при этом липосомы обеспечивают интактность ЛС по отношению к нормальным тканям.

В отличие от обычного амфотерицина В липосомальный амфотерицин В создает более высокие концентрации в крови, чем обычный амфотерицин В, практически не проникает в ткань почек (менее нефротоксичен), обладает более выраженными кумулятивными свойствами, период полувыведения в среднем составляет 4–6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней. Нежелательные реакции (анемия, лихорадка, озноб, гипотензия) по сравнению со стандартным препаратом возникают реже.

Показания к применению липосомального амфотерицина В: тяжелые формы системных микозов у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, при его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакциях на внутривенную инфузию.

Азолы (производные имидазола и триазола) — наиболее многочисленная группа синтетических противогрибковых средств.

Первый из предложенных азолов системного действия — кетоконазол в настоящее время из клинической практики вытесняют триазолы (итраконазол и флуконазол). Кетоконазол практически утратил свое значение ввиду высокой токсичности (гепатотоксичность) и используется главным образом местно.

Все азолы имеют одинаковый механизм действия. Противогрибковое действие азолов, как и полиеновых антибиотиков, обусловлено нарушением целостности мембраны клетки гриба, но механизм действия иной: азолы нарушают синтез эргостерола — основного структурного компонента клеточной мембраны грибов. Эффект связан с ингибированием цитохром-P_{450}-зависимых ферментов, в т.ч. 14-альфа-деметилазы (стерол-14-деметилаза), катализирующей реакцию превращения ланостерола в эргостерол, что и приводит к нарушению синтеза эргостерола клеточной мембраны грибов.

Азолы имеют широкий спектр противогрибкового действия, оказывают прежде всего фунгистатический эффект.

Самый широкий спектр действия среди пероральных антимикотиков имеют позаконазол, вориконазол и итраконазол. Указанные препараты отличаются от других азолов наличием активности в отношении плесневых грибков *Aspergillus spp.* Вориконазол отличается от итраконазола высокой активностью в отношении *Candida krusei u Candida grabrata*, а также большей эффективностью против *Fusarium spp.* и *Pseudallescheria boydii.*

Азолы, применяемые местно, активны большей частью в отношении *Candida spp.*, дерматомицетов (*Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*) и *Malassezia furfur* (син. *Pityrosporum orbiculare*). Они действуют также на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы, на некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол проявляет умеренную активность в отношении анаэробов (*Bacteroides, Gardnerella vaginalis),* в высоких концентрациях — в отношении *Trichomonas vaginalis.*

Вторичная резистентность грибов при использовании азолов развивается редко. Однако при длительном применении (например, при лечении кандидозного стома-

тита и эзофагита у ВИЧ-инфицированных больных на поздних стадиях) к азолам постепенно развивается устойчивость. Возможны несколько путей развития устойчивости. Основной механизм устойчивости у *Candida albicans* обусловлен накоплением мутаций гена *ERG11*, кодирующего стерол-14-деметилазу. В результате ген цитохрома перестает связываться с азолами, но остается доступным для естественного субстрата — ланостерола. Перекрестная устойчивость развивается ко всем азолам. Кроме того, у *Candida albicans* и *Candida grabrata* устойчивость может быть обусловлена выведением ЛС из клетки с помощью переносчиков, в т.ч. АТФ-зависимых. Возможно также усиление синтеза стерол-14-деметилазы.

Препараты для местного применения при создании высоких концентраций в месте действия могут действовать фунгицидно в отношении некоторых грибов.

Фармакокинетика азолов. Азолы для системного применения (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол) хорошо всасываются при приеме внутрь. Биодоступность кетоконазола и итраконазола может значительно варьировать в зависимости от уровня кислотности в желудке и приема пищи, тогда как абсорбция флуконазола не зависит ни от pH в желудке, ни от приема пищи. Триазолы метаболизируются медленнее, чем имидазолы.

Флуконазол и вориконазол применяют внутрь и внутривенно, кетоконазол и итраконазол — только внутрь. Фармакокинетика вориконазола в отличие от других системных азолов нелинейна — при повышении дозы в 2 раза *AUC* увеличивается в 4 раза.

Флуконазол, кетоконазол, итраконазол и вориконазол распределяются в большинство тканей, органов и биологических жидкостей организма, создавая в них высокие концентрации. Итраконазол может накапливаться в коже и ногтевых пластинках, где его концентрации в несколько раз превышают плазменные. Итраконазол практически не проникает в слюну, внутриглазную и спинномозговую жидкость. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ и определяется в спинномозговой жидкости лишь в небольших количествах. Флуконазол хорошо проходит через ГЭБ (уровень его в ликворе может достигать 50–90% от уровня в плазме) и гематоофтальмический барьер.

Системные азолы отличаются длительностью периода полувыведения: *T½* кетоконазола — около 8 ч, итраконазола и флуконазола — около 30 ч (20–50 ч). Все системные азолы (кроме флуконазола) метаболизируются в печени и выводятся преимущественно через ЖКТ. Флуконазол отличается от других антифунгальных средств тем, что выводится через почки (большей частью в неизмененном виде — 80–90%).

Азолы для местного применения (клотримазол, миконазол и др.) плохо абсорбируются при приеме внутрь, в связи с чем используются для местного лечения. Эти ЛС создают в эпидермисе и нижележащих слоях кожи высокие концентрации, которые превосходят МПК для основных патогенных грибов. Наиболее длительный период полувыведения из кожи отмечается у бифоназола (19–32 ч). Системная абсорбция через кожу минимальна. Например, при местной аппликации бифоназола 0,6–0,8% абсорбируется здоровой и 2–4% — воспаленной кожей. При вагинальном применении клотримазола абсорбция составляет 3–10%.

Общепризнанные *показания* к назначению азолов системного действия: кандидоз кожи, включая интертригинозный кандидоз (дрожжевую опрелость кожных

складок и паховой области); онихомикоз, кандидозная паронихия; кератомикозы (отрубевидный лишай, трихоспороз); дерматофитии, включая поверхностную трихофитию гладкой кожи лица, туловища и волосистой части головы, инфильтративно-нагноительную трихофитию, эпидермофитию паховой области и стоп, микроспорию; субкутанные микозы (споротрихоз, хромомикоз); псевдоаллешериоз; кандидозный вульвовагинит, кольпит и баланопостит; кандидоз слизистых оболочек полости рта, глотки, пищевода и кишечника; системный (генерализованный) кандидоз, в т.ч. кандидемия, диссеминированный висцеральный кандидоз (кандидозные миокардит, эндокардит, бронхит, пневмония, перитонит, кандидоз мочевыводящих путей); глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и бластомикоз; криптококкоз (кожи, легких и других органов), криптококковый менингит; профилактика грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом, трансплантированными органами и злокачественными новообразованиями.

Показания к назначению азолов местного действия: кандидоз кожи, кандидозная паронихия; дерматофитии (эпидермофития и трихофития гладкой кожи, кистей и стоп, микроспория, фавус, онихомикоз); отрубевидный (разноцветный) лишай; эритразма; себорейный дерматит; кандидоз полости рта и глотки; кандидозные вульвит, вульвовагинит, баланит; трихомониаз.

Побочные эффекты азолов системного применения включают:

- нарушения со стороны органов ЖКТ, в т.ч. боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея или запор, повышение активности печеночных трансаминаз, холестатическая желтуха;
- нарушения со стороны нервной системы и органов чувств, в т.ч. головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, тремор, судороги, нарушение зрения;
- гематологические реакции — тромбоцитопения, агранулоцитоз;
- аллергические реакции — кожная сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса—Джонсона.

При наружном применении азолов в 5% случаев появляются сыпь, зуд, жжение, гиперемия, шелушение кожи, редко — контактный дерматит.

При интравагинальном применении азолов: зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащение мочеиспускания, боль во время полового акта, ощущение жжения в пенисе у полового партнера.

Взаимодействие азолов. Поскольку азолы ингибируют окислительные ферменты системы цитохрома P_{450} (кетоконазол > итраконазол > флуконазол), эти ЛС могут изменять метаболизм других лекарств и синтез эндогенных соединений (стероиды, гормоны, простагландины, липиды и др.).

Эхинокандины. Каспофунгин — препарат из новой группы противогрибковых средств — эхинокандинов. Исследования веществ этой группы начались около 20 лет назад. В настоящее время в России зарегистрировано только одно ЛС этой группы — каспофунгин.

Каспофунгин представляет собой полусинтетическое липопептидное соединение, синтезированное из продукта ферментации *Glarea lozoyensis*. Механизм действия эхинокандинов связан с блокадой синтеза бета-(1,3)-D-глюкана — составного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению ее образования.

Каспофунгин активен в отношении *Candida spp.,* в т.ч. штаммов, резистентных к азолам (флуконазол, итраконазол), амфотерицину В или флуцитозину, имеющих иной механизм действия. Обладает активностью против различных патогенных грибов рода *Aspergillus,* а также вегетативных форм *Pneumocystis carinii.* Устойчивость к эхинокандидам возникает в результате мутации гена *FKS1*, который кодирует большую субъединицу бета-(1,3)-D-глюкансинтетазы.

Каспофунгин применяется только парентерально, т.к. биодоступность при пероральном приеме составляет не более 1%.

Назначают каспофунгин для эмпирической терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию, при кандидозе ротоглотки и пищевода, инвазивном кандидозе (в т.ч. кандидемии), инвазивном аспергиллезе при неэффективности или непереносимости других видов терапии (амфотерицин В, амфотерицин В на липидных носителях и/или итраконазол).

Поскольку в клетках млекопитающих бета-(1,3)-D-глюкан не присутствует, каспофунгин оказывает действие только на грибы, в связи с чем его отличает хорошая переносимость и небольшое количество нежелательных реакций (обычно не требующих отмены терапии), в т.ч. лихорадка, головная боль, боль в животе, рвота. Имеются сообщения о случаях возникновения на фоне применения каспофунгина аллергических реакций (сыпь, отек лица, зуд, ощущение жара, бронхоспазм) и анафилаксии.

Аллиламины — синтетические ЛС. Оказывают преимущественно фунгицидное действие. В отличие от азолов блокируют более ранние стадии синтеза эргостерола. Механизм действия обусловлен ингибированием фермента скваленэпоксидазы, катализирующей вместе со скваленциклазой превращение сквалена в ланостерол. Это приводит к дефициту эргостерина и внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель гриба. Аллиламины обладают широким спектром активности, однако клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов, в связи с чем основными показаниями к назначению аллиламинов служат дерматомикозы. Тербинафин применяют местно и внутрь, нафтифин — только местно.

ЛС других групп. К противогрибковым препаратам других групп относятся средства для системного (гризеофульвин, флуцитозин) и местного (аморолфин, циклопирокс) применения (*табл. 24.1*).

Гризеофульвин — одно из первых противогрибковых средств природного происхождения — антибиотик, продуцируемый плесневым грибом *Penicillium nigricans (griseofulvum).* Гризеофульвин имеет узкий спектр активности — эффективен только в отношении дерматомицетов. Применяется внутрь при лечении тяжелых форм дерматомикозов, которые плохо поддаются лечению наружными противогрибковыми средствами.

Аморолфин — синтетический антимикотик широкого спектра действия для местного использования (в виде лака для ногтей).

Циклопирокс — синтетическое ЛС для местного применения.

Флуцитозин — фторированный пиримидин, по механизму действия отличается от других противогрибковых средств. Применяется внутривенно для лечения системных инфекций, в т.ч. генерализованного кандидоза, криптококкоза, хромобластоза, аспергиллеза (только в сочетании с амфотерицином В).

Таблица 24.1

Противогрибковые препараты. Основные характеристики и особенности применения

Международное название	Биодоступность (внутрь), %	*T½*, ч*	Особенности ЛС
Амфотерицин В	—	24–48	Обладает широким спектром противогрибковой активности, однако высокотоксичен. Применяется в/в при тяжелых системных микозах. Продолжительность лечения зависит от вида микоза. Для профилактики инфузионных реакций проводят премедикацию с использованием НПВС и антигистаминных ЛС. Вводить только на глюкозе! Местно применяют при кандидозе кожи
Амфотерицин В липосомальный	—	4–6 дней	Переносится лучше, чем амфотерицин В. Применяют у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, его нефротоксичности или некупируемых премедикацией инфузионных реакциях. Вводить только на глюкозе!
Нистатин	—	Н.д.	Действует только на грибы рода *Candida*. Практически не всасывается в ЖКТ, действует только при местном контакте. Показания: кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника, кандидозный вульвовагинит
Леворин	—	Н.д.	По действию и применению близок к нистатину
Натамицин	—	Н.д.	По сравнению с нистатином и леворином имеет несколько более широкий спектр активности. Показания аналогичные
Итраконазол	Капс. 40–55 (натощак) 90–100 (с пищей) Р-р 90–100 (натощак) 55 (с пищей)	20–45	Имеет широкий спектр активности и достаточно хорошую переносимость. Показания: аспергиллез, споротрихоз, кандидоз пищевода, кожи и ее придатков, слизистых оболочек, кандидозный вульвовагинит, дерматомикоз, отрубевидный лишай. Взаимодействует со многими ЛС. Капсулы следует принимать во время или сразу после еды, р-р — за 1 ч или через 2 ч после еды
Флуконазол	90	30	Наиболее активен в отношении *Candida spp.*, криптококка, дерматомицетов. Препарат выбора для лечения кандидоза. Хорошо проникает через ГЭБ, высокая концентрация в спинномозговой жидкости (СМЖ) и моче. Очень хорошо переносится. Ингибирует цитохром P_{450} (слабее, чем итраконазол)

Международное название	Биодоступность (внутрь), %	*T*½, ч*	Особенности ЛС
Кетоконазол	75	6–10	Применяют внутрь или местно. Не проникает через ГЭБ. Имеет широкий спектр активности, но системное использование ограничено в связи с гепатотоксичностью. Может вызывать гормональные нарушения, взаимодействует со многими ЛС. Местно используют при отрубевидном лишае, дерматомикозе, себорейной экземе. Внутрь следует принимать во время или сразу после еды
Вориконазол	96 (натощак) 70–75 (с жирной пищей)	6–7	Высокая активность в отношении *Aspergillus* и *Candida*, включая штаммы, резистентные к другим препаратам, а также *Scedosporium, Fusarium* и ряда других грибов. Хорошо проникает через ГЭБ, высокие концентрации в СМЖ и тканях ЦНС. Влияет на систему цитохрома P_{450}. Специфические нежелательные побочные реакции со стороны глаз. Безопасность и эффективность у детей до 2 лет не установлены
Клотримазол	3–10**	Н.д.	Основной имидазол для местного применения. Показания: кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит, дерматомикоз, отрубевидный лишай, эритразма
Тербинафин	80 (внутрь) менее 5 (местно)	11–17	Показания: дерматомикоз, микоз волосистой части головы, онихомикоз, хромомикоз, кандидоз кожи, отрубевидный лишай
Нафтифин	4–6 (местно)	2–3 дня	Показания: кандидоз кожи, дерматомикоз, отрубевидный лишай
Гризеофульвин	70–90	15–20	Один из старейших антимикотиков для системного применения. Препарат резерва при дерматомикозах. При тяжелых поражениях уступает по эффективности системным азолам и тербинафину. Индуцирует цитохром P_{450}. Усиливает действие алкоголя
Аморолфин	—	Н.д.	Показания: онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки); профилактика онихомикоза
Циклопирокс	1,3 (местно)	1,7	Показания: дерматомикоз, онихомикоз (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки), грибковые вагинит и вульвовагинит; профилактика грибковых инфекций стоп. Не рекомендуется применять у детей до 6 лет

* При нормальной функции почек.

** При интравагинальном введении. При наружном применении практически не всасывается.

Н.д. — нет данных.

Лекция 25

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

(*М.В. Леонова*)

25.1. Противовирусные химиопрепараты: характеристика, механизмы действия

Существует большое многообразие ЛС, обладающих противовирусной активностью. Современная классификация разделяет их на четыре группы: 1) противовирусные химиопрепараты; 2) интерфероны; 3) индукторы интерферона; 4) иммуномодуляторы. При этом лишь противовирусные химиопрепараты имеют специфические механизмы действия на вирусы; остальные оказывают неспецифическое действие, в основном благодаря изменению иммунологических свойств организма.

Спектр противовирусной активности химиопрепаратов в отличие от антибактериальных средств узкий в связи с различиями строения вирусов (наличие сложных оболочек, различные нуклеиновые кислоты). Для повышения специфичности и селективности действия химиопрепаратов на вирусы и уменьшения цитотоксичности спектр их противовирусной активности еще более суживается. Это требует строгого этиотропного выбора противовирусных химиопрепаратов (*табл. 25.1*).

Общая характеристика. В связи с особенностями жизненного цикла вирусов, происходящего в клетках человека, противовирусные химиопрепараты имеют следующие общие свойства:

- *прямой механизм действия.* Он связан с нарушением синтеза вирусных белков, что приводит к прекращению репликации вирусов. Такой механизм действия обеспечивает лишь вирустатический эффект, но не приводит к гибели или элиминации вирусов. Поэтому для лечения рецидивирующих вирусных заболеваний (например, герпетические инфекции) или при их хроническом течении (СПИД, вирусные гепатиты) необходима длительная поддерживающая терапия. Кроме того, для предупреждения развития вирусных заболева-

Таблица 25.1

Основные противовирусные химиопрепараты

Тип вирусов	Химиопрепарат
Вирусы простого герпеса Вирус герпеса зостер	Ацикловир, валацикловир, фамцикловир (видарабин)
Цитомегаловирус	Ганцикловир, цидофовир
Вирусы гриппа А Вирусы гриппа А, В	Римантадин, амантадин Ингибиторы нейраминидазы (оселтамивир, занамивир)
Вирус иммунодефицита человека	Ингибиторы обратной транскриптазы (зидовудин, ламивудин и др.) Ингибиторы протеазы (ритонавир, лопинавир, ампренавир и др.)
Вирус гепатита В	Ламивудин, энтекавир, тенофовир и др.
Вирус гепатита С	Рибавирин, боцепривир, телапревир

ний при высоком риске (грипп, цитомегаловирус (ЦМВ) заболевания) противовирусные препараты могут применяться профилактическими курсами;

- *узкий спектр противовирусной активности препаратов* ввиду различий фармакологических мишеней и наличия вирус-специфичности, связанных с особенностями строения и жизненного цикла разных типов вирусов;
- *токсичность препаратов, связанная с их механизмом действия.* Действие противовирусных химиопрепаратов направлено на подавление синтеза вирусной РНК или ДНК, в т.ч. ДНК-клеток хозяина, что проявляется токсическим действием для клеток организма человека. Наиболее чувствительны клетки кроветворной системы: в первую очередь развиваются лейкопения (нейтропения, лимфопения), тромбоцитопения, анемия, а также нейротоксичность. Поэтому первое требование к идеальному противовирусному химиопрепарату — это высокая селективность действия по отношению к синтезу вирусных белков (вирус-специфичность). Наличие вирус-специфичности обеспечивает безопасность химиопрепаратов для человека. В настоящее время класс противовирусных химиопрепаратов пополняется новыми высокоселективными средствами с минимальной токсичностью. С повышением селективности действия противовирусного препарата и уменьшением токсичности по отношению к организму человека уменьшается спектр противовирусной активности, т.е. они проявляют специфичность только по отношению к конкретному роду вирусов. И наоборот, расширение спектра противовирусного действия влечет за собой изменение внутриклеточных механизмов действия препарата, при этом препарат утрачивает селективность действия и становится цитотоксичным.

Вирусная инфекция, как правило, развивается в иммунокомпрометированном организме (первичные и вторичные иммунодефициты). Противовирусные препараты сами за счет миелодепрессии проявляют иммунодепрессивные свойства, что создает дополнительные трудности в лечении самой вирусной инфекции: снижается резистентность организма к внешней инфекции, повышается риск бактериальной суперинфекции, вызываемой условно-патогенной флорой, — все это осложняет течение и лечение основного заболевания.

Основные механизмы действия. По механизму действия противовирусные препараты можно разделить на две группы: действие на белки (аналоги нуклеозидов), участвующие во внутриклеточной репликации вирусов, и действие на специфические поверхностные рецепторы вирусов, участвующие в проникновении внутрь клетки и раздевании вирусов (*табл. 25.2*).

Таблица 25.2

Основные механизмы действия противовирусных химиопрепаратов

Механизм действия	Мишень действия	Препарат
Действие на синтез вирусных белков	Аналоги нуклеозидов	Ацикловир, ганцикловир, рибавирин
	Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Зидовудин, ламивудин и др.
	Ингибиторы ВИЧ-протеазы	Ритонавир, лопинавир, ампренавир и др.
	Ингибиторы протеазы вируса гепатита С	Телапревир, боцепревир
Действие на поверхностные рецепторы вириона	Ионные каналы для H^+-оболочки вируса гриппа А (белок М2)	Амантадин, римантадин
	Фермент нейраминидаза оболочки вируса гриппа А и В	Занамивир, оселтамивир
	Гемагглютинин оболочки вируса гриппа	Арбидол
	Поверхностный гликопротеид gp41 ВИЧ	Энфувертид

К первому механизму действия относится большинство аналогов нуклеозидов: ингибиторы ДНК-полимеразы (противогерпетические препараты), ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (антиретровирусные препараты), а также ингибиторы ВИЧ-протеазы (антиретровирусные препараты), прямые ингибиторы протеазы вируса гепатита С (HCV).

Механизм действия аналогов нуклеозидов заключается в ингибировании фермента ДНК-полимеразы вируса, участвующего на самой последней стадии синтеза белковой молекулы: когда из двух цепей РНК образуется молекула ДНК с дальнейшим ее закручиванием. Для осуществления своего действия препараты подвергаются внутриклеточному метаболизму — фосфорилированию в монофосфат, дифосфат и затем трифосфат препарата. Трифосфат препарата конкурентно с эндогенными нуклеозидами ингибирует вирусную и клеточную ДНК-полимеразу, нарушая синтез белка. Трифосфат препарата может использоваться в качестве лженуклеозида при синтезе вирусного или внутриклеточного белка, что приводит к образованию дефектной молекулы и делает невозможным дальнейшую репликацию вируса. Процесс внутриклеточного фосфорилирования препарата может осуществляться с участием ферментов клетки-хозяина, и тогда препарат проявляет цитотоксичность (подавляя синтез белка в клетках человека), или с участием специфических внутриклеточных ферментов, ко-

торые кодируются вирусом и образуются только в инфицированных клетках-хозяина, что обеспечивает селективность действия препарата и повышает его безопасность.

Второй механизм действия противовирусных химиопрепаратов направлен на блокирование поверхностных рецепторов вириона, что препятствует проникновению вирусов внутрь клетки или его раздеванию перед репликацией. К таким мишеням относятся М2-белок — ионные каналы вируса гриппа А (аналоги амантадина), гемагглютинин (арбидол), нейраминидаза (ингибиторы нейраминидазы), поверхностный гликопротеид gp41 ВИЧ (энфувертид)

25.2. Клиническая фармакология противовирусных химиопрепаратов

25.2.1. Противогерпетические препараты

Род герпес-вирусов относится к ДНК-содержащим вирусам. К герпес-вирусам относят вирус простого герпеса тип 1 (ВПГ-1) и тип 2 (ВПГ-2), вирус герпеса зостер (Варицелла—Зостер вирус, ВЗВ), ЦМВ, вирус Эпштейна—Барр.

По спектру активности основные противогерпетические препараты делятся на две группы: 1) действующие преимущественно на ВПГ-1, ВПГ-2 и ВЗВ; 2) действующие на ЦМВ. При инфицировании ВПГ и ВЗВ проникают и размножаются в клетках ЦНС, периферических нервах и ганглиях.

Клинические проявления герпес-вирусной инфекции: 1) локальные — офтальмогерпес, генитальный герпес (ВПГ-2); герпес кожи и слизистых (ВПГ-1); 3) генерализованные (герпетические пневмонии, менингиты). Поэтому по способу применения ЛС делятся на препараты для местного (герпес кожи и слизистых, офтальмогерпес) или системного применения.

Механизм действия и селективности. По механизму действия все противогерпетические препараты — аналоги нуклеозидов. Первые противогерпетические химиопрепараты — идоксуридин, флоксуридин, трифлюридин — не имели селективности действия на вирусы и поэтому обладали высокой цитотоксичностью; сейчас они используются только для местного применения. Видарабин хотя и предназначен для системного применения и имеет широкий спектр действия на герпес-вирусы, но также высокотоксичен из-за- отсутствия механизмов селективности действия на вирусы; сейчас он используется крайне редко.

По спектру противовирусного действия ацикловир и его производное пенцикловир имеют высокую активность против герпес-вирусов. Наибольшую активность они проявляют в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2), вируса Эпштейна—Барр; для подавления ЦМВ имеется умеренная активность (*табл. 25.3*).

Благодаря высокой селективности действия к вирусам ацикловир имеет широкий терапевтический индекс.

Механизмы селективности: 1) ацикловир селективно фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом с помощью кодируемой вирусом тимидинкиназы, которая в 10^6 раз сильнее фосфорилирует его, чем клеточная; 2) ацикловир плохо захватывается непораженными клетками, они не метаболизируют препарат, т.к. не содержат специфический фермент тимидинкиназу; 3) концентрация, необходимая для подавления клеточной ДНК-полимеразы, требуется в 30–50 раз

Таблица 25.3

Спектр противовирусной активности ацикловира и пенцикловира

Группа вирусов	Ацикловир	Пенцикловир
	МПК, мкг/мл	МПК, мкг/мл
ВПГ-1	1,4	0,5
ВПГ-2	0,6	0,7
ВЗВ	3,8	3,1
Вирус Эпштейна–Барр	10	10
ЦМВ	25	52
Вирус гепатита В	10	0,5

более высокая, чем для подавления вирусной ДНК-полимеразы; 4) трифосфата цикловира может использоваться как лженуклеозид для построения вирусной ДНК, при этом образуется дефектная молекула, которая при последующей репликации не считывается и приводит к нарушению репликации вируса; в клеточную ДНК не встраивается.

Пенцикловир обладает сходным с ацикловиром механизмом действия. Различия заключаются в том, что ацикловир трифосфат в 160 раз более тропен к вирусной ДНК-полимеразе, чем пенцикловир, и пенцикловир не встраивается в вирусную ДНК. Различия состоят и в неодинаковой длительности внутриклеточного нахождения препаратов, но именно она определяет интервал дозирования. У ацикловира период внутриклеточного полувыведения короткий (2 ч), а у пенцикловира — более длительный (до 12 ч), что влияет на кратность применения в сутки.

ЦМВ, который не кодирует специфическую тимидинкиназу, менее чувствителен к ацикловиру и пенцикловиру, поэтому они слабо метаболизируются в клетках, пораженных ЦМВ, и не создают достаточные МПК.

Отмечено развитие резистентности к препаратам. Среди ее возможных механизмов выделяют дефекты тимидинкиназы, которая перестает фосфорилировать препарат, и нарушение функции ДНК-полимеразы вируса. Резистентность встречается крайне редко (у больных с нарушенным иммунитетом).

Фармакокинетика. Ацикловир и пенцикловир относят к гидрофильным веществам, которые плохо всасываются в ЖКТ и имеют низкую биодоступность (менее 20%). Ацикловир при внутривенной инфузии создает высокие концентрации в плазме (*Cmax*) в пределах 3–43 мкмоль/л в дозе 5 мг/кг массы тела и до 90 мкмоль/л в дозе 10 мг/кг массы тела; при приеме внутрь *Cmax* составляет около 3–8 мкмоль/л в зависимости от используемых доз (200–800 мг). Имеются сообщения, что при увеличении доз ацикловира биодоступность снижается ввиду насыщаемости механизмов всасывания: в дозе 100 мг она составляет 13,2%, а в дозе 600 мг — 6%. Ацикловир хорошо пенетрирует в ткани (почки, легкие, печень, сердце); в ЦНС поступает менее 50% и создает там *Cmax* 0,5–1,26 мкмоль/л; проникает в грудное молоко, через плаценту и накапливается в амниотической жидкости в концентрации в 3–6 раз выше плазменной; накапливается в организме плода вследствие замедленной элиминации. *T½* ацикловира составляет 2–3 ч. Элиминируется почками до 63% в неизменном виде преимущественно клубочковой фильтрацией и канальцевой секрецией

(более 80%). У больных ХПН соответственно снижению клубочковой фильтрации увеличивается степень метаболизма в печени до 44 % (*табл. 25.4*).

Таблица 25.4

Сравнительная фармакокинетика противогерпетических средств

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками, %	*T½* из плазмы	*T½* из клеток	Метаболизм	Элиминация почками, %
Видарабин	5	20–30	3,5	—	Пресистемный	50 (в неактивном виде)
Ацикловир	12–20	9–33	2–3	2	—	80
Валацикловир пролекарство	70–80	>10	2–3,5	2	Пресистемный	70
Фамцикловир пролекарство	70–80	Низкая	2	12	То же	60

Ацикловир может использоваться в разных лекарственных формах: для системного применения — внутривенно инфузионно, перорально; для местного применения — в виде 5% мази для лечения кожных проявлений герпетической инфекции и кератоувеитов.

Для повышения биодоступности при приеме внутрь созданы пролекарства ацикловира и пенцикловира. Валацикловир — пролекарство ацикловира, после пристеночного кишечного и печеночного метаболизма превращается в ацикловир. Биодоступность валацикловира — более 50% (см. *табл. 25.4*). Фамцикловир — пролекарство пенцикловира, после метаболизма превращается в пенцикловир с близкой противовирусной активностью к ацикловиру.

Побочные эффекты. Ацикловир обладает высокой безопасностью: лишен миелодепрессивного побочного действия. Может откладываться в виде кристаллов в канальцах почек с развитием нефропатии, особенно при болюсном внутривенном введении. Поэтому препарат вводится длительными внутривенными инфузиями с адекватной гидратацией. Редко могут наблюдаться обратимые расстройства со стороны ЦНС (замешательство, тремор, припадки) в основном у пожилых пациентов и при нарушении функции почек. Не обладает мутагенным, канцерогенным и тератогенным действием. В отличие от ацикловира мутагенность и тератогенность пенцикловира не до конца изучены.

Принципы лечения локальных герпес-вирусных заболеваний. Обзор крупных РКИ показывает, что для лечения герпес-вирусных заболеваний используются три противогерпетических химиопрепарата (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) и применяют две лечебные стратегии:

- эпизодический курс (назначение противогерпетических препаратов при наличии клинических проявлений; лечение прекращает репликацию вирусов, приводит к регрессу клинических симптомов, но не предупреждает развития рецидивов);
- профилактический курс (длительная супрессия вирусов, способна как купировать обострение, так и оказывать противорецидивный эффект).

На выбор стратегии лечения влияют многие факторы: частота и тяжесть рецидивов, степень нарушения качества жизни больных, риск передачи инфекции

(например, новорожденному). Клиническая эффективность профилактической стратегии лечения рецидивирующих герпес-вирусных инфекций составляет более 70%, что соответствует главным критериям (снижение частоты обострений в год на 70% либо уменьшение числа больных с рецидивами на 70%). Поэтому предпочтение отдается профилактической стратегии лечения.

Назначение противовирусной терапии у инфицированных герпес-вирусами беременных женщин зависит от потенциального риска передачи инфекции плоду и новорожденному. Стратегии терапии вырабатывают с учетом активности инфекции и срока беременности. Наибольший риск неонатального герпеса (более 70%) имеет активный процесс в конце беременности, и особенно в родах. Поэтому при первичном генитальном герпесе и рецидивах в течение беременности предпочитается использовать профилактические курсы.

Ацикловир имеет доказанную эффективность в лечении инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2 и ВЗВ, в т.ч. для профилактики некоторых форм ЦМВ. Поэтому относится к препарату первого выбора для лечения герпетической инфекции. Также длительный опыт его клинического использования сделал ацикловир «золотым стандартом» среди противовирусных химиопрепаратов. Фамцикловир эффективен для лечения генитального герпеса (ВПГ-2) и герпеса зостера. Для предупреждения неонатального герпеса используется противогерпетическая терапия — ацикловир и валацикловир; данных о безопасности пенцикловира и фамцикловира при беременности нет.

Обоснованием проведения **противовирусной химиотерапии зостерной инфекции** является возможность уменьшения тяжести болевого синдрома и предупреждения постгерпетической невралгии.

В клинических исследованиях доказана *эффективность противогерпетической терапии* у пожилых больных (старше 50 лет), молодых с умеренным или тяжелым болевым синдромом, у пациентов с иммунокомпрометированным статусом, при офтальмогерпесе и при осложненной зостер-инфекции.

Важным условием для достижения эффективности в лечении считается раннее назначение ЛС, т.е. в первые 72 ч.

В клинических исследованиях доказана клиническая эффективность ацикловира в виде регресса высыпаний и сокращения болевого периода. Сравнительные КИ выявили, что валацикловир (ввиду улучшенной биодоступности) имеет преимущества перед ацикловиром как по клинической, так и экономической эффективности; причем длительность курса (7 или 14 дней) не влияла на эффективность. Сравнительные КИ валацикловира и фамцикловира показали их равную эффективность.

Поэтому для лечения кожной зостерассоциированной инфекции преимуществами обладают валацикловир и фамцикловир, но для лечения осложненной или генерализованной инфекции — ацикловир парентерально.

25.2.2. Препараты для лечения ЦМВ-инфекции

Другим из основных герпес-вирусов выделяют ЦМВ. ЦМВ-инфекция относится к оппортунистическим инфекциям и развивается у пациентов с нарушениями иммунного статуса (при трансплантации органов, СПИДе, ятрогенной или радиационной нейтропении и др.).

Инфицирование больных с пересадкой органов встречается почти в 50% и резко ухудшает их прогноз: приводит к развитию ЦМВ-заболеваний (поражение легких, ЖКТ, почек, печени и др.), активации другой оппортунистической инфекции (грибковой, бактериальной, вирусной), а также может способствовать реакции отторжения трансплантата (частота отторжения в 2 раза чаще — 69% против 37%). Риск развития ЦМВ-инфекции отличается в зависимости от выраженности иммуносупрессии, применяемой при пересадке разных органов, и от исходной инфицированности донора и реципиента. Так, при пересадке почек риск ЦМВ-заболеваний наименьший (9%), а при пересадке костного мозга — наиболее высокий (35%).

Клинические проявления ЦМВ-инфекции: ретинит, поражение ЖКТ (эзофагит, энтерит, колит), гепатит и холангит. Кроме того, сам ЦМВ обладает иммунодепрессивными свойствами: снижает выработку лейкотриенов, подавляет активность Т-киллеров.

Основные препараты для лечения ЦМВ-инфекции: ганцикловир и валганцикловир из группы аналогов нуклеозидов. Цидофовир также из группы аналогов нуклеозидов применяется только для лечения ЦМВ-инфекции у больных СПИДом; фоскарнет — пирофосфатный аналог, предназначен для лечения ЦМВ-инфекции в качестве альтернативного препарата (зарегистрирован лишь в некоторых странах), т.к. по эффективности уступает ганцикловиру. В конце XX в. была выявлена способность ацикловира метаболизироваться до активного трифосфата в пораженных ЦМВ-клетках, но по силе действия он существенно уступает ганцикловиру. Разработан новый химиопрепарат — марибавир.

Механизм действия и селективности. Ганцикловир — первый препарат, активный против ЦМВ (апробирован в 1989 г.). По химической структуре отличается от ацикловира, что повышает его активность к герпес-вирусам, но увеличивает гематологическую токсичность. Ганцикловир обладает широким спектром действия по отношению к герпес-вирусам: ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, вирусу Эпштейна—Барр; активность против ЦМВ *in vitro* в 25–100 раз выше, чем у ацикловира.

Ганцикловир, так же как и другие аналоги нуклеозидов, подвергается внутриклеточному фосфорилированию, но использует другие ферменты, т.к. ЦМВ не кодирует тимидинкиназу. ЦМВ может кодировать другой фермент в клетках-хозяина — протеинкиназу, которая фосфорилирует ганцикловир. При этом концентрация фосфорилированного ганцикловира в клетках, пораженных ЦМВ, в 10 раз выше, чем в непораженных. Трифосфат ганцикловира имеет большую тропность к ДНК-полимеразе ЦМВ, чем к клеточной ДНК-полимеразе, ингибируя вирусный фермент в 10 раз меньшими концентрациями; может встраиваться в цепь ДНК-вируса и клеток как лженуклеозид. Селективность действия ганцикловира меньше, чем у ацикловира, поэтому более выражены цитотоксические свойства. Хотя трифосфат ацикловира сильнее подавляет ДНК-полимеразу ЦМВ, чем ганцикловир, он мало метаболизируется в клетках с ЦМВ ввиду отсутствия специфической тимидинкиназы, а ганцикловир создает концентрации трифосфата в 30 раз выше, чем и проявляет свою активность. Образовавшийся трифосфат ганцикловира длительно содержится в клетках (около 18 ч) и его внутриклеточный $T½$ составляет более 6 ч, что объясняет длительность противовирусной активности препарата.

Цидофовир также относится к аналогам нуклеозидов, имеет схожий механизм действия, но практически лишен селективности действия (внутриклеточно метаболизируется без участия вирусных киназ).

Фоскарнет относится к пирофосфатным аналогам и имеет другой механизм действия, чем аналоги нуклеозидов. Препарат непосредственно, без предшествующего внутриклеточного фосфорилирования, встраивается в цепочку ДНК-полимеразы вируса, нарушая синтез вирусного белка и не повреждает внутриклеточный синтез белка. Поэтому в отличие от ганцикловира он высокоселективен и менее цитотоксичен.

Марибавир — новый препарат для лечения ЦМВ-инфекции; производное бензимидазола L-рибозы; представляет собой мощный специфический ингибитор UL97-киназы, в результате ингибируются сборка ДНК-вируса и образование вирусного капсида (в отличие от ингибиторов ДНК-полимеразы — ганцикловира, который первично фосфорилируется с участием UL97-киназы).

Марибавир первоначально разрабатывался для лечения ЦМВ-инфекции у больных ВИЧ. Далее эти исследования были остановлены в связи с отсутствием такой необходимости. После этого препарат вновь проходит изучение для профилактики ЦМВ у больных с трансплантацией костного мозга и солидных органов (исследования III фазы, а также новые исследования I–II фазы для изучения фармакокинетики). Исследования завершились в 2009 г.: при пересадке костного мозга препарат не был эффективнее плацебо для профилактики ЦМВ-заболеваний, при пересадке печени показал худшие результаты по сравнению с валганцикловиром.

В 2007 г. ЕМА обозначила марибавир в группу орфанных ЛС для пациентов с ЦМВ-инфекцией и нарушенным иммунитетом.

Фармакокинетика. Все препараты против ЦМВ — гидрофильные вещества с низкой биодоступностью при приеме внутрь (*табл. 25.5*). Ганцикловир при приеме внутрь в дозах 10–20 мг/кг создает *Cmax* в пределах 2–3 мкмоль/л, что недостаточно для противовирусного действия. При внутривенном введении в дозе 5 мг/кг *Cmax* составляет 8–28 мкмоль/л. В ткани легких, печени и сердце ганцикловир содержится в концентрациях, равных плазменным, а в почках — в 3–6 раз выше; в ЦНС проникает на 24–70%. *T½* ганцикловира равен 2–3 ч; он не метаболизируется и элиминирует почками в неизмененном виде на 90% с помощью клубочковой фильтрации.

Таблица 25.5

Сравнительная фармакокинетика препаратов против ЦМВ-инфекции

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками	*T½* из плазмы, ч	*T½* из клетки, ч	Метаболизм	Элиминация почками в неизменном виде, %
Ганцикловир Валганцикловир	Менее 6 50–60	Низкая	2–3	> 24	Отсутствует	Более 90
Цидофовир	Менее 5	То же	2	> 24	То же	Более 80
Фоскарнет	Низкая	»	3–4	–	»	Более 90

Ганцикловир имеет форму для приема внутрь в дозах 1000–3000 мг/сут, тем не менее его эффективность сомнительна, поэтому этот препарат используется только для профилактики ЦМВ-инфекции у группы риска. Для повышения биодоступности ганцикловира при приеме внутрь разработан валганцикловир — пролекарство с биодоступностью 50–60%.

Фоскарнет имеет близкую фармакокинетику к ганцикловиру. При парентеральном введении *T½* длится около 3–4 ч. В ЦНС проникает 40%. Экскреция почками в неизмененном виде.

Цидофовир имеет низкую биодоступность, поэтому применяется парентерально; для приема внутрь разработана лекарственная форма пролекарства с биодоступностью около 50%.

Побочные эффекты. Наиболее частый побочный эффект ганцикловира — миелотоксичность с развитием нейтропении и агранулоцитоза (например, у пациентов после пересадки костного мозга), реже — тромбоцитопения. Другие побочные эффекты: лихорадка, кожная сыпь, диспепсия.

Фоскарнет, несмотря на меньшую цитотоксичность, вызывает выраженные нарушения кальциевого обмена: связывает кальций, вызывая гипокальциемию (с развитием аритмий), гипомагниемию и гипофосфатемию. Нефротоксичность (кристаллическая нефропатия) отмечается почти у 30% пациентов (увеличивает уровень креатинина в плазме), требует коррекции доз при ХПН. Нейротоксичен, вызывает анемию.

Главными побочными эффектами цидофовира выделяют нефротоксичность, миелодепрессию.

Принципы лечения ЦМВ-инфекции. В лечении ЦМВ-инфекции возможны две стратегии применения химиопрепаратов — лечение ЦМВ-заболевания или профилактическая стратегия развития ЦМВ-заболевания, что наиболее предпочтительно ввиду неудовлетворительных результатов лечения.

Профилактическая стратегия включает два подхода: общая (универсальная) профилактика и предупредительная терапия. *Общая профилактика* применяется у всех пациентов после трансплантации с высоким риском (D+/R–) и средним риском (D+/R+, D–/R+). Длительность применения химиопрепаратов составляет 3–6 мес. Общая профилактика выделяется своей высокой эффективностью, уменьшением непрямых эффектов ЦМВ (отторжение, оппортунистические инфекции). Однако недостатками общей профилактики считаются развитие резистентности, побочного эффекта (токсичности) и опасности позднего возникновения ЦМВ-инфекции, т.е. после завершения ее проведения (после 6 мес.), что повышает риск смертности после трансплантации.

Предупредительная терапия предполагает проведение мониторинга за репликацией ЦМВ для выявления асимптомной репликации до развития ЦМВ-заболевания. Применение противовирусной терапии начинается сразу после выявления репликации для предотвращения развития ЦМВ-заболевания. Предупредительная терапия чаще показана при невысоком риске ЦМВ (D–/R–). Вместе с тем при среднем риске обе профилактические стратегии показывают сопоставимые результаты (например, при пересадке печени). Предупредительная терапия имеет преимущества: позволяет уменьшить затраты на ЛС, снизить частоту развития как побочных эффектов, так и поздних ЦМВ-заболеваний.

В нескольких метаанализах РКИ проводились оценка эффективности и сравнение двух методов профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов. Так, в наиболее ранних метаанализах была показана сопоставимая эффективность двух методов профилактики в предупреждении развития

ЦМВ-заболевания в сравнении с отсутствием лечения: *OP* = 0,34 и *OP* = 0,30 для общей профилактики и предупредительной терапии (26 РКИ, *n* = 1957; Small L.N., 2006); *OP* = 0,20 и *OP* = 0,28 соответственно (17 РКИ, *n* = 1980; Kalil A.C., 2006).

В более поздних метаанализах были показаны некоторые преимущества по эффективности общей профилактики перед предупредительной терапией. Так, в крупном метаанализе E.M. Hodson (2012) отметил эффективность общей профилактики в снижении риска развития ЦМВ-заболеваний после трансплантации почек, печени, сердца (*OP* = 0,42, *OP* = 0,49, *OP* = 0,39 соответственно), смертности, развития герпес-вирусных заболеваний (*OP* = 0,29) (*табл. 25.6*). Также была доказана наибольшая эффективность ганцикловира в сравнении с ацикловиром в общей профилактике: по снижению риска ЦМВ-заболевания (*OP* = 0,37) и смертности от ЦМВ-заболевания (*OP* = 0,33). Кроме того, отмечены преимущества проведения продленной профилактики валганцикловиром (более 3 мес.) в предупреждении развития ЦМВ-заболевания (*OP* = 0,20).

Таблица 25.6

Эффективность общей профилактики ЦМВ-инфекции у больных после пересадки органов (метаанализ 37 РКИ, *n* = 4342)
(*Hodson E.M., 2012*)

Исходы	Относительный риск общей профилактики *vs* плацебо/без лечения
Развитие ЦМВ-заболевания	*OP* = 0,42*
Развитие ЦМВ-инфекции	*OP* = 0,61*
Отторжение трансплантата	*OP* = 0,90
Общая смертность	*OP* = 0,63*
Смерть от ЦМВ-инфекции	*OP* = 0,26*

* Наличие статистической значимости.

В метаанализе D.S. Owers (2013) изучалась эффективность предупредительной терапии для профилактики развития ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов. Была показана эффективная профилактика развития ЦМВ-заболевания и ЦМВ-инфекции, но без влияния на смертность (*табл. 25.7*). Различий между предупредительной терапией и общей профилактикой по снижению риска ЦМВ-заболеваний и смертности не выявлено, но предупредительная терапия уступала по снижению риска ЦМВ-инфекции (*OP* = 2,06). Вместе с тем риск развития лейкопении был меньшим (*OP* = 0,42).

В соответствии с международными рекомендациями для профилактики ЦМВ-заболеваний рекомендованы три препарата:

- ганцикловир — в/в 5 мг/кг 2 р./день или 6 мг/кг 1 р./день в течение 14 дней (индукционная фаза), затем ганцикловир — внутрь 1 г или ганцикловир — в/в 6 мг/кг 1 р./день 5 дней/нед. (при плохой переносимости пероральной терапии) курсом до 100 дней;
- валганцикловир — внутрь 900 мг курсом до 100 дней.

Таблица 25.7

Эффективность предупредительной терапии для профилактики ЦМВ-инфекции у больных после пересадки органов (метаанализ 15 РКИ, *n* = 1098)
(*Owers D.S., 2013*)

Исходы	Относительный риск предупредительной терапии *vs*	
	плацебо/без лечения	общей профилактики
Развитие ЦМВ-заболевания	*OP* = 0,29*	*OP* = 1,02
Развитие ЦМВ-инфекции	*OP* = 0,61*	*OP* = 2,06
Отторжение трансплантата	*OP* = 1,21	*OP* = 1,23
Общая смертность	*OP* = 1,23	*OP* = 1,19

* Наличие статистической значимости.

Показаны преимущества валганцикловира перед ганцикловиром внутривенно по клинической эффективности, переносимости (частоте нейтропении) и по стоимости. Обычно курс продолжается 3 мес., но для предупреждения поздних ЦМВ-заболеваний рекомендуется пролонгировать период профилактики до 6 мес. (в частности, больным высокого риска).

Профильной комиссией по трансплантологии (2012) был рекомендован для профилактики валганцикловир (внутрь 900 мг) как препарат 1-го выбора для общей профилактики — начало терапии в первые 10 дней и продолжительностью 200 дней при пересадке почки и 100 дней при пересадке других солидных органов.

Проведение профилактической противовирусной терапии при пересадке костного мозга существенно отличается от пересадки солидных органов плохой переносимостью — длительная терапия приводит к усилению нейтропении (у больных изначально имеет место ятрогенная нейтропения). Поэтому предпочтение отдается предупредительной терапии в связи с лучшей переносимостью; общая профилактика рекомендуется в большинстве стран только в группе высокого риска (при D+ или R+). Предупредительная терапия используется в 90% центров в странах мира, тогда как общая профилактика — около 30%. Выбор препаратов для общей профилактики — ацикловир (валацикловир) в высоких дозах или ганцикловир; для предупредительной терапии — ганцикловир. Продолжительность от 1 до 6 мес. (чаще 100 дней).

Для лечения ЦМВ-заболеваний препаратами первого выбора служат ганцикловир внутривенно и валганцикловир внутрь.

Ганцикловир имеет преимущества в лечении тяжелых и жизнеугрожающих ЦМВ-заболеваний, в т.ч. с вовлечением ЖКТ.

Валганцикловир не рекомендуется для лечения ЦМВ-заболеваний после пересадки костного мозга, но может применяться для ступенчатой терапии ЦМВ-заболеваний после улучшения клинических симптомов и снижения вирусной нагрузки. Лечение ЦМВ-заболеваний проводится курсом 2 нед. (3 нед., если переносится), затем еще 3–4 нед. — поддерживающее лечение (в частности, после пересадки костного мозга); отменяют терапию после получения двух отрицательных результатов полимеразной цепной реакции (с интервалом 2 нед.).

Фоскарнет — препарат 2-й линии (из-за нефротоксичности), применяется при резистентности к ганцикловиру, ограничении к применению ганцикловира из-за

нейтропении (например, после пересадки костного мозга), а также для комбинации с ганцикловиром в ½ дозах каждого.

Цидофовир — препарат 2-й линии (из-за нефротоксичности).

25.2.3. Антиретровирусные химиопрепараты

Вирус иммунодефицита человека относится к роду ретровирусов и химиопрепараты для лечения ВИЧ-инфекции — к антиретровирусным препаратам. В настоящее время к группе антиретровирусных средств относят препараты с разными механизмами действия: ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ и ингибиторы ВИЧ-протеазы. В 2003 г. был одобрен новый препарат — энфувиртид (*табл. 25.8*).

Таблица 25.8

Классификация антиретровирусных препаратов

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Ингибиторы ВИЧ-протеазы
Нуклеозидные аналоги: ◆ зидовудин* ◆ диданозин* ◆ зальцитабин ◆ ламивудин* ◆ ставудин* ◆ абакавир* ◆ эмтрицитабин *Нуклеотидные аналоги:* аденофир, фосфазид*, тенофовир* *Ненуклеозидые производные:* невирапин*, дилавердин, ифаверенц*	Индинавир* Саквинавир Ритонавир* Нельфинавир* Лопинавир Ампренавир* Фозампренавир Атазанавир* Типранавир

* Зарегистрированы в России.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. Обратная транскриптаза ВИЧ выполняет функции ДНК-полимеразы, она необходима для трансляции РНК в ДНК, которая внедряется в геном клетки-хозяина, что ведет к репликации вирусов и хроническому течению.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ представлены нуклеозидами и ненуклеозидами.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ обладают всеми свойствами аналогов нуклеозидов. Для осуществления своего действия препарат подвергается внутриклеточному метаболизму, фосфорилируясь сначала в монофосфат, дифосфат и затем трифосфат препарата.

Трифосфат препарата (представляя собой лженуклеозид) конкурентно с эндогенными нуклеозидами ингибирует вирусный фермент. НИОТ могут взаимодействовать и с внутриклеточной ДНК-полимеразой, что при отсутствии механизмов селективности действия может способствовать высокой цитотоксичности, а с учетом локализации вирусов (лейкоциты и нейроглия) проявляться миелотоксичностью и нейротоксичностью. Внутриклеточная ДНК-полимераза имеет три фракции: α, β, γ; они характеризуются разной чувствительностью к ингибирующему действию

препаратов. Ингибирование функции α-ДНК-полимеразы (ядерной), участвующей в ДНК-репликации, проявляется миелотоксичностью. Более селективное действие препаратов главным образом на β- и γ-ДНК-полимеразу, участвующую в построении ДНК и образовании митохондриальной ДНК, сопровождается нейротоксичностью и другими проявлениями цитотоксичности. НИОТ различаются по наличию селективности действия преимущественно на обратную транскриптазу ВИЧ и токсичности. Как лженуклеозиды могут встраиваться в ДНК-вируса, обрывая дальнейшее образование ДНК; в цепь ДНК-хозяина не встраиваются.

Зидовудин — первый препарат (одобрен в 1989 г.), активный против ВИЧ, вирусов гепатита В и Эпштейна—Барр; обладает некоторой антибактериальной активностью (*Enterobacter*), что может иметь дополнительное значение при лечении больных ВИЧ-инфекцией.

Как и другие ингибиторы ДНК-полимеразы, зидовудин подвергается внутриклеточному фосфорилированию, используя при этом ферменты клеток-хозяина, не имеет механизмов селективности. Трифосфат зидовудина конкурентно подавляет обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-полимеразу клеток-хозяина, при этом концентрация, подавляющая репликацию ВИЧ (0,13 мкг/мл), лишь в несколько раз меньше токсической концентрации для лимфоцитов (5 мкг/мл) и для клеток костного мозга (1,25 мкг/мл). Внутриклеточный период полувыведения зидовудина составляет около 3–4 ч.

Другие препараты этого класса создавались для преодоления резистентности к зидовудину, которая при монотерапии достигает 60% за год, улучшения переносимости и безопасности.

Диданозин (дидеоксиинозин) — второй препарат для лечения ВИЧ-инфекции (апробирован в 1991 г.). Отличается большей селективностью действия, чем зидовудин. Применяется при плохой эффективности и переносимости зидовудина. Диданозин активен против резистентных штаммов ВИЧ, имеет более длительный внутриклеточный период полувыведения (12–24 ч), обладает меньшей миелотоксичностью.

Зальцитабин (дидеоксицитидин) — аналог тимидина с выраженной активностью против ВИЧ, селективностью и минимальной цитотоксичностью (миелодепрессией). Трифосфат зальцитабина имеет избирательное воздействие на обратную транскриптазу клеточной ДНК-полимеразы — в основном на β- и γ-ДНК-полимеразу, участвующую в построении ДНК и образовании митохондриальной ДНК. α-ДНК-полимераза, необходимая в ДНК-репликации, наиболее резистентна к препарату, что лежит в основе его меньшей миелотоксичности, но большей нейротоксичности. Внутриклеточный $T½$ составляет около 10 ч.

Ламивудин —наиболее селективный препарат; активен в отношении резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ и обладает дополнительным спектром активности — вирусы простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), вирус гепатита В (HBV), что имеет дополнительное клиническое значение для лечения и профилактики других вирусных инфекций.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ — невирапин, ифавиренц. Действие ННИОТ не является конкурентным по отношению к нуклеозидам и ДНК-полимеразе; они внутриклеточно не метаболизируются и не ингибируют клеточную ДНК-полимеразу. Не имеет цитотоксических побочных эффектов.

Фармакокинетика. Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ различаются степенью всасывания и биодоступности при приеме внутрь, периодом полувыведения из плазмы и внутриклеточного выведения. Наиболее важными показателями фармакокинетики считаются высокая биодоступность и длительный период полувыведения внутриклеточного выведения, что повышает эффективность лечения и комплаентность больных к лечению.

Большинство препаратов имеют высокую степень биодоступности (60–80%) (*табл. 25.9*). Исключение составляет диданозин с неустойчивой абсорбцией в желудке (он разрушается в кислой pH). Для повышения устойчивости в желудке изготовлены специальные таблетки, содержащие буфер, имеющие биодоступность 20–25%; вариабельность биодоступности может иметь значение для определения кратности назначения (1 или 2 р./сут).

Таблица 25.9

Сравнительная фармакокинетика ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	*T½* из плазмы, ч	*T½* из клеток, ч	Метаболизм	Элиминация, %
Зидовудин	60–75	20	Около 1	3–4	+	Почками
Диданозин	20–40	Менее 5	Около 2	> 12	Небольшой	Почками (в неактивном виде 60–74%)
Зальцитабин	70–80	Низкая	1–3	2,6–10	—	Почками — до 50%
Ламивудин	80–85	То же	5–7	11–15	+	Почками (в активном виде)
Ставудин	80	»	1–1,6	3,5	+ ?	Почками — 75%
Невирапин	> 90	60%	0,75	–	+ (цитохром P_{450})	Почками (в активном виде)

Наибольший *T½* имеет ламивудин с длительным периодом внутриклеточного выведения.

Другим важным свойством считается наличие метаболизма в печени (в т.ч. с участием цитохрома P_{450}), имеющим значение для лекарственных взаимодействий с другими ЛС.

Побочные эффекты. Класс-специфичные побочные эффекты НИОТ связаны с подавлением клеточной ДНК-полимеразы и развитием митохондриальной цитотоксичности. Наиболее тяжелые проявлениями — ингибирование ядерной α-фракции ДНК-полимеразы в виде угнетения кроветворения (анемия, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения), наиболее часто наблюдающееся при использовании зидовудина (частота 5–10%). Ингибирование γ-фракции ДНК-полимеразы сопровождается митохондриальной токсичностью и приводит к нейропатии (3–10% — залцитабин, диданозин, ставудин), миопатии (17% — зидовудин), гипертрансаминаземии (5–15%), стеатозу печени и лактоацидозу (1% — диданозин, зидовудин, ставудин), панкреатиту (10% — диданозин), липоатрофии (до 50% — ставудин). Синдром липодистрофии, вызываемой НИОТ, проявляется липоатрофи-

ей, которая может сопровождаться лактоацидозом и дисфункцией печени, а также более редко метаболическими расстройствами (дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе).

Митохондриальная токсичность клинически развивается постепенно, но может возникать с первых дней приема НОИТ; тяжесть клинических проявлений увеличивается с длительностью терапии. Клинические проявления цитотоксических побочных эффектов зависят от степени пенетрации препаратов в разные органы, а их тяжесть — от наличия дисфункции этих органов (гепатиты, панкреатит и т.п.).

Ингибиторы ВИЧ-протеазы. Новая группа препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (появилась в 1996 г.).

ВИЧ-протеаза относится к протеолитическим ферментам, превращающим вирусные белки-предшественники (пропептиды) в различные функционально-активные белки, необходимые для созревания вирусов и образования активных (инфекционных) вирусных частиц. Ингибиторы ВИЧ-протеазы взаимодействуют с активными центрами ВИЧ-протеазы, приводя к ингибированию посттрансляционных процессов преобразования вирусных пропептидов, в результате образуются неактивные незрелые частицы и прекращается распространение вирусов. В отличие от аналогов нуклеозидов ингибиторы ВИЧ-протеазы не подвергаются внутриклеточному метаболизму и действуют непосредственно на вирусный фермент. Цитотоксическое действие *in vitro* на клетки-хозяина не обнаружено.

Резистентность к ингибиторам ВИЧ-протеазы имеет генную основу и связана с мутациями вируса; однако имеет место и полиморфизм генов, изменяющий природную чувствительность ВИЧ к лекарственным препаратам. Лекарственную резистентность, связанную с мутациями, разделяют на первичную и вторичную. Первичные мутации приводят к развитию ранней резистентности и являются лекарственно-специфичными. Вторичные мутации происходят в вирусных геномах, уже имеющих 1–2 первичные мутации, и не являются специфичными для лекарственных препаратов. Это компенсаторные изменения, способствующие повышению выживания вирусов с первичными мутациями.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы имеют аддитивное действие и синергизм в комбинации с НИОТ, снижая $МПК_{95}$ в 3–10 раз. В противоположность антагонистическое взаимодействие отмечается в комбинации ингибиторов ВИЧ-протеазы с ННИОТ (невирапином), а также с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы.

Фармакокинетика. По своим фармакокинетическим характеристикам ингибиторы ВИЧ-протеазы существенно отличаются от рассмотренных выше ингибиторов обратной транскриптазы (*табл. 25.10*). Их биодоступность варьирует от 4% для саквинавира до 90% у ампренавира. Степень связывания с белками плазмы крови ингибиторов ВИЧ-протеазы велика и может превышать 90%. Это означает, что в условиях гипоальбуминемии может потребоваться изменение режимов дозирования препаратов данной группы. Период полувыведения варьирует от 1,6 ч для индинавира до 11 ч у ампренавира. Все ингибиторы ВИЧ-протеазы метаболизируются с участием цитохрома $Р_{450}$, что увеличивает вероятность развития лекарственных взаимодействий препаратов данной группы с другими ЛС. Преимущественный путь элиминации ингибиторов ВИЧ-протеазы — экскреция через органы ЖКТ, главным образом через печень.

Таблица 25.10

Сравнительная фармакокинетика ингибиторов ВИЧ-протеазы

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	*T½*, ч	Метаболизм	Экскреция, %	
					почки	ЖКТ
Саквинавир	4	> 98		+ (цитохром P_{450})	1	88
Индинавир	> 39	60	1,6–1,8	+ (цитохром P_{450})	19	83
Ритонавир	60–70	98–99	–	+ (цитохром P_{450})	11	86
Нелфинавир	> 70	> 98	2,5–5	+ (цитохром P_{450})	1–2	87
Ампренавир	35–90	> 90	7–11	+ (цитохром P_{450})	14	75
Лопинавир	< 25	98–99	4,1–5,8	Пресистемный (цитохром P_{450})	10	80

Ритонавир — мощный ингибитор изофермента CYP3A и Р-гликопротеина, нарушая метаболизм других ингибиторов ВИЧ-протеазы в печени и кишечной стенке и эффлюкс, приводит к повышению их концентрации в плазме и AUC, что позволяет уменьшать дозировки и кратность приема препаратов (*табл. 25.11*, *25.12*). Это свойство используется для создания фиксированных комбинаций ингибиторов ВИЧ-протеазы с ритонавиром (лопинавир/ритонавир).

Учитывая высокую межиндивидуальную вариабельность концентраций антиретровирусных препаратов, они подлежат терапевтическому лекарственному мониторированию для оптимизации эффективности лечения. Это относится к ННИОТ и ингибиторам ВИЧ-протеазы, которые не метаболизируются внутриклеточно, а их плазменная концентрация прямо коррелирует с клинической эффективностью.

Таблица 25.11

Сравнение параметров фармакокинетики ингибиторов ВИЧ-протеазы ампренавира в монотерапии и в комбинации с ритонавиром

Параметр фармакокинетики	Терапия (7 дней)	
	ампренавир 450 мг	ампренавир 450 мг + ритонавир 100 мг
Cmax, мкг/мл	3,63	6,83
Cmin, мкг/мл	0,19	2,01
AUCss, мкг·ч/мл	8,7	35,19

Таблица 25.12

Сравнение параметров фармакокинетики ингибиторов ВИЧ-протеазы ампренавира в монотерапии и в комбинации с ритонавиром

Препарат	Монотерапия		Комбинация с ритонавиром (100 мг)	
	кол-во таб.	кратность приема, р./сут	кол-во таб.	кратность приема, р./сут
Индинавир	6	3	4	2
Саквинавир	18	3	12	2
Ампренавир	16	2	8	2
Фозампренавир	4	2	2	1–2
Лопинавир	6	2	2	2

Побочные эффекты. К класс-специфичным побочным эффектам ингибиторов ВИЧ-протеазы относят расстройства со стороны ЖКТ и синдром липодистрофии.

Частота расстройств со стороны ЖКТ составляет в среднем 10–15%. Наиболее частые проявления — тошнота, рвота, диарея; выраженность этих побочных эффектов имеет клиническое значение в первые недели терапии ингибиторами ВИЧ-протеазы. Сравнение разных ингибиторов ВИЧ-протеазы по частоте желудочно-кишечных расстройств, по данным КИ, показывает, что саквинавир имеет наименьшую (до 10%), а ритонавир наибольшую их частоту (до 50%) и тяжесть. Специфичным побочным эффектом для индинавира наблюдается развитие эзофагеального рефлюкса (около 2%); ритонавир вызывает покалывание и чувство онемения в периортальной области. К побочным проявлениям со стороны ЖКТ относится также гепатотоксичность ингибиторов ВИЧ-протеазы: наиболее часто развивается при приеме ритонавира (до 30%), более редко — при приеме других ингибиторов ВИЧ-протеазы (индинавир — 6,8%, саквиванвир и нелфинавир — 5,7%).

Синдром липодистрофии — другой частый побочный эффект у больных, получающих антиретровирусную терапию, включающую ингибиторы ВИЧ-протеазы; вместе с тем убедительная причинная взаимосвязь между ингибиторами ВИЧ-протеазы и синдромом липодистрофии не была установлена. Синдром липодистрофии включает перераспределение жира в организме: потеря подкожной жировой ткани в области лица, конечностей, ягодиц, центральное ожирение и накопление жира в цервикодорсальной области («горб буйвола»). Липодистрофия часто сопровождается дислипидемией (гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией) и инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе (около 15%), развитием сахарного диабета 2-го типа (0,5–2%), что и составляет синдром липодистрофии. Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение фракции ЛПНП могут иметь место при отсутствии перераспределения жиров в организме, однако наиболее выраженное повышение уровня холестерина (более 6 ммоль/л) встречается менее чем у 5% больных, получающих ингибиторы ВИЧ-протеазы.

Вероятным механизмом развития синдрома липодистрофии, ассоциированного с приемом ингибиторов ВИЧ-протеазы, считают нарушение функции инсулинзависимого транспортера 4 глюкозы и ферментов, участвующих в липогенезе, имеющих сходство в строении с ВИЧ-протеазой.

Синдром липодистрофии, возникающий на фоне комбинированной антиретровирусной терапии, может быть и результатом действия НИОТ; тем не менее частота и тяжесть липодистрофии увеличивается с длительностью лечения ингибиторами ВИЧ-протеазы (12–18 мес.). Достоверных отличий в частоте развития синдрома липодистрофии между препаратами не отмечено: для индинавира — 26%, ритонавира — 18, саквинавира — 21%. Вместе с тем ведется поиск новых препаратов II поколения, которые оказывают минимальные метаболические эффекты (атазанавир).

Результатом метаболических эффектов ингибиторов ВИЧ-протеазы становятся сердечно-сосудистые осложнения (включая развитие ИБС, инфаркта миокарда).

В метаанализе 27 РКИ различных антиретровирусных препаратов C. Bavinger (2013) выявил высокий риск развития инфаркта миокарда на фоне терапии ингибиторами ВИЧ-протеазы — *OP* = 2,13, статистическую значимость достиг риск для лопинавира (*OP* = 1,22) и индинавира (*OP* = 1,11), тогда как НИОТ и ННИОТ не

повышали относительного риска (кроме абакавира — *OP* = 1,91). В другом метаанализе когортных исследований (1996–2006) проведен анализ причин смерти больных СПИДом, и выявлены наиболее значимые причины, не связанные с ВИЧ (*табл. 25.13*).

Таблица 25.13

Мета-анализ причин смерти больных ВИЧ за период 1996–2006 гг.
(13 когортных исследований, The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2010)

Причина смерти	Частота, %	Частота, на 1000 пациенто-лет	Относительный риск
Смерть от ВИЧ	49,5	5,12	1,19
Малигнизация	11,8	1,22	2,32
Инфекции (кроме ВИЧ)	8,2	0,85	1,51
Смерть, связанная с ЛС	7,8	0,8	1,23
Заболевания печени	7,1	0,73	1,63
Сердечно-сосудистые заболевания	7,9	0,81	2,05
Заболевания почек (ХПН)	1,5	0,16	1,59
Смерть, не связанная с ВИЧ	—	—	1,75

Наличие побочных эффектов и осложнений высокоактивной антиретровирусной терапии снижает приверженность к терапии, требует дополнительных затрат на изменение схемы лечения или же на лечение этих побочных эффектов.

Лекарственные взаимодействия. Ингибиторы ВИЧ-протеазы имеют целый ряд фармакокинетических взаимодействий на уровне метаболизма в печени с другими ЛС. Ритонавир как ингибитор CYP3A4 и Р-гликопротеина замедляет метаболизм антагонистов кальция, антиаритмиков, статинов, антидепрессантов и бензодиазепинов, антикоагулянтов, анальгетиков и НПВП, глюкокортикостероидов и пероральных контрацептивов, макролидов, имидазолов и триазолов и др., что имеет клиническое значение и требует коррекции доз и мониторинга безопасности последних.

Ингибитор слияния — энфувиртид, новый класс антиретровирусных препаратов. Механизм действия связан с блокированием поверхностного гликопротеида gp41, расположенного на поверхности ВИЧ, в результате чего вирус не способен проникать в клетку лимфоцита. Препарат имеет инъекционную форму введения, *T½* — 3,8 ч. В клинических исследованиях TORO-1 и TORO-2 добавление энфувиртида к стандартной антиретровирусной терапии повышало эффективность, в 2 раза больше снижая вирусную нагрузку.

Принципы лечения СПИДа. Согласно международным рекомендациям, антиретровирусная терапия назначается при IV стадии ВИЧ-инфекции, III стадии с уровнем CD 4 200–350 мкл, I–II стадии с уровнем CD 4 < 200, при II–III стадии ВИЧ-инфекции с уровнем лейкоцитов менее 1200 в 1 мл; регламентированы препараты 1-го, 2-го ряда и альтернативные препараты, а также препараты в особых группах пациентов (у женщин детородного возраста, беременных и кормящих, у детей).

Критерии для выбора антиретровирусных препаратов основаны на доказанной клинической эффективности, переносимости, наличии лекарственных взаимодействий (т.к. терапия проводится длительно в течение многих лет и возможно про-

ведение сопутствующей терапии ассоциированных с ВИЧ заболеваний), влиянии на качество жизни, стоимости препаратов и комплаентности больных.

В настоящее время применяется высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), включающая три антиретровирусных препарата:

- 2 НИОТ (зидовудин, ламивудин) + 1 ингибитор ВИЧ-протеазы;
- 2 НИОТ + 1 ННИОТ;
- 3 НИОТ.

Первая комбинация признается наиболее выгодной в силу использования препаратов с разным механизмом действия, что обеспечивает больший клинический эффект и медленное развитие резистентности. Однако имеет дополнительные побочные эффекты — синдром липодистрофии и лекарственные взаимодействия (ингибирование $цР_{450}$), что сопровождается плохой переносимостью и комплаентностью больных. Рекомендуемые препараты 2-го ряда и препараты резерва — в основе комбинаций лежат другие ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ставудин, диданозин).

В особых группах больных рекомендуется избегать применения высокотоксичных препаратов: у беременных и кормящих — исключается ифаверенц (тератогенность). Женщинам, использующим контрацептивные средства, из-за лекарственных взаимодействий нежелательно принимать невирапин, ифаверенц и все ингибиторы ВИЧ-протеазы; у детей не рекомендуются ингибиторы ВИЧ-протеазы.

25.2.4. Противогриппозные химиопрепараты

Вирус гриппа относится к семейству ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*) (РНК-содержащие вирусы) — вирусов, имеющих сложную липидную суперoболочку.

Противогриппозные химиопрепараты представлены тремя классами: производные амантадина (амантадин, римантадин), ингибиторы нейраминидазы (занамивир, оселтамивир), арбидол (*табл. 25.14*).

Таблица 25.14

Механизмы действия противогриппозных химиопрепаратов

Препарат	Мишень действия	Влияние на фазу репродукции вируса
Амантадин Римантадин	Ионные каналы для H^+-белка М2 на поверхности вириона	Адсорбция, раздевание каспида и проникновение в ядро
Занамивир Оселтамивир	Фермент нейраминидаза на поверхности вириона	Высвобождение новых вирионов из клетки
Арбидол (умифеновир)	Гемагглютинин на поверхности вириона	Адсорбция, раздевание каспида и проникновение в ядро
Рибавирин	Нуклеотидный аналог для синтеза вирусных белков	Трансляция вирусной РНК

По механизму действия производные амантадина и ингибиторы нейраминидазы воздействуют на фазу раздевания вируса гриппа, арбидол воздействует на фазу проникновения вируса в клетку (ингибирует клатринзависимый механизм) и раздевания, рибавирин — аналогом нуклеотидов и воздействует на синтез вирусных белков (трансляция и транскрипция).

Спектр противовирусной активности. В зависимости от механизмов действия препараты различаются активностью к разным видам вирусов гриппа.

Блокаторы М2-каналов — преимущественно вирус гриппа А (т.к. белок М2 содержится только в оболочке вируса гриппа А). Препараты обладают высокими скоростью и частотой развития резистентности (через 2–4 дня приема), в т.ч. перекрестной резистентности, поэтому применение данных препаратов ограниченно.

Ингибиторы нейраминидазы имеют спектр активности против вирусов гриппа А и В. Возможно развитие резистентности к оселтамивиру; резистентные штаммы чувствительны к занамивиру.

Арбидол активен против вирусов гриппа А и В, а также коронавирусов и некоторых других респираторных вирусов.

Рибавирин имеет наиболее широкий спектр противовирусного действия (т.к. отсутствуют механизмы селективности), включая РНК-вирусы — вирусы гриппа А и В, парагриппа, вирусы геморрагической лихорадки, HCV, а также респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирус герпеса типов 1 и 2, ЦМВ.

Сравнение активности против вирусов гриппа указано в *табл. 25.15*.

Таблица 25.15

Сравнение МПК50% противогриппозных средств

Тип вирусов	МПК 50% (мкмоль/л)			
	занамивир	амантадин	римантадин	рибавирин
Грипп А (*FM*/1/47)	0,004	5,3	0,62	54
Грипп А (*Brasil*/11/78)	0,014	7,3	0,6	32
Грипп А (*Singapore*/1/57)	0,014	3,2	0,45	40
Грипп А (*Aichi*/2/68)	0,014	4,4	—	32,5
Грипп А (*Missisippi*/1/85)	0,014	1,1	< 0,27	10,4
Грипп В (*Victiria*/102/85)	0,005	> 25	> 25	6,1

Фармакокинетика. Все противогриппозные препараты представлены лекарственными формами для приема внутрь; исключение составляет занамивир — применяется в форме порошкового ингалятора (*табл. 25.16*).

Побочные эффекты. У блокаторов М2-каналов побочные эффекты характеризуются расстройствами со стороны ЖКТ (диспепсия) и ЦНС (сонливость, дезориентация, галлюцинации); чаще отмечаются при длительном профилактическом применении и почти не возникают при проведении коротких лечебных курсов.

По данным метаанализа РКИ с применением блокаторов М2-каналов T. Jefferson (2012), переносимость амантадина существенно хуже в сравнении с римантадином (*OP* = 2,59) и чаще наблюдается отмена из-за побочных эффектов.

Ингибиторы нейраминидазы имеют лучшую переносимость, побочные эффекты представлены диспепсией (10–15%) и местными расстройствами со стороны носа (затруднение дыхания, заложенность носа) для занамивира. В 2004–2005 гг. впервые появились сообщения о нейропсихиатрических побочных эффектах оселтамивира: большинство из них (90%) отмечались у японского населения, чаще наблюдались у детей и подростков.

Таблица 25.16

Сравнительная фармакокинетика противогриппозных химиопрепаратов

Препарат	Лек. формы	Биодоступность, %	*T½*, ч	Путь элиминации, %
Амантадин	Таблетки Сироп	50–90	11–15	Почки в активном виде (50–90)
Римантадин	Таблетки Сироп	> 90	24–36	Печень (метаболизм на 75)
Занамивир	Порошковый ингалятор	13 дых.пути (< 5% системно)	2,5–5	ЖКТ и почки в активном виде
Оселтамивир (пролекарство)	Капсулы Сироп	Высокая	6–10	Почки в активном виде (95)
Арбидол	Таблетки Капсулы	То же	17–21	Печень/почки 40 в ЖКТ

Принципы лечения гриппа. Согласно рекомендациям ВОЗ (2010), основными химиопрепаратами для лечения гриппа считаются ингибиторы нейраминидазы оселтамивир или занамивир; их рекомендуется назначать категориям пациентов высокого риска (пожилые, дети), пациентам с иммуносупрессией. С профилактической целью противогриппозные химиопрепараты могут применяться в период эпидемий гриппа при контакте с заболевшим в коллективе, семье, медработниками, а также в случаях невозможности проведения вакцинации. Для профилактики предпочтительно использование ингибиторов нейраминидазы.

В современном метаанализе T. Jefferson (2012) показана эффективность блокаторов М2-каналов при гриппе А как при профилактическом применении, так и лечении гриппа по сокращению длительности лихорадочного периода (*табл. 25.17*).

Таблица 25.17

Эффективность блокаторов М2-каналов (метаанализ РКИ)
(*Jefferson T., 2012*)

Исходы	Амантадин	Римантадин
Профилактика (20 КИ): ◆ грипп А ◆ гриппоподобные заболевания	Снижение риска на: ◆ 61%* ◆ 25%*	Снижение риска на: ◆ 72% н.д.** ◆ 35% н.д.
Лечение (13 КИ): ◆ длительность лихорадки ◆ длительность катаральных симптомов	Снижение риска на: ◆ на 79%* Сокращение на 0,99 дн. *OP* = 0,97 н.д.	Снижение риска на: ◆ 84%* Сокращение на 1,24 дн. *OP* = 0,68 н.д.

* Наличие статистической значимости.
** Нет достоверности.

Эффективность применения ингибиторов для лечения гриппа нейраминидазы доказана в большом числе РКИ. По данным метаанализа J. Hsu (2012), эффективность оселтамивира превосходит занамивир по предупреждению развития осложнений и смертности (*табл. 25.18*). Причем в крупных когортных наблюдательных исследованиях в период эпидемий гриппа было показано не только снижение риска развития

инфекционных осложнений (пневмоний, отитов), но и сердечно-сосудистых и церебрососудистых осложнений, особенно в группе пожилых пациентов старше 65 лет.

Таблица 25.18

Эффективность ингибиторов нейраминидазы в лечении гриппа (метаанализ 74 РКИ)
(*Hsu J., 2012*)

Показатель	Занамивир	Оселтамивир
Смертность	*OP* = 0,47	*OP* = 0,23*–0,51
Госпитализации	*OP* = 0,66	*OP* = 0,75*
Пневмонии	*OP* = 1,17	*OP* = 0,83–0,64*
Отиты	*OP* = 1,19	*OP* = 0,75*
Сердечно-сосудистые осложнения	—	*OP* = 0,58–0,45*
Все осложнения	*OP* = 1,2	*OP* = 0,76

* Наличие статистической значимости.

Эффективность арбидола для профилактики и лечения гриппа изучалась в ряде КИ; доказана эффективность в профилактике развития гриппа и в лечении — сокращение периода лихорадки (*табл. 25.19*).

Таблица 25.19

Эффективность арбидола в клинических исследованиях (анализ КИ)
(*Петров В.И., 2011*)

Название КИ	Число пациентов	Препарат	Результат
Профилактика гриппа (1985–1986)	240	Арбидол Римантадин Плацебо	Арбидол эффективнее римантадина и плацебо (86,3%)
Профилактика гриппа (1988)	804	Арбидол Римантадин Плацебо	Число заболевших: 7,7–14,9% (арбидол) 7,8% (римантадин) 23,8% (плацебо)
Профилактика ОРВИ и гриппа (1988)	2012	Арбидол Плацебо	Снижение заболеваемости в 1,4–1,6 раза; удлинение профилактического периода на 4–5 мес.
Лечение гриппа	232	Арбидол Плацебо	Средняя длительность заболевания: 72 ч (арбидол) 96 ч (плацебо)
Лечение гриппа	213	Арбидол Римантадин	Эффективность: арбидол — 91,6% римантадин — 84,5% (н.д.)

25.2.5. Химиопрепараты для лечения вирусных гепатитов

В последние годы активно разрабатываются новые химиопрепараты для лечения вирусных гепатитов.

Первые данные по эффективности применения ингибитора обратной транскриптазы ламивудина (одобрен в 1998 г. FDA для лечения вирусного гепатита В) по-

ложили начало разработке нового поколения аналогов нуклеозидов, активных против HBV.

Для лечения вирусного гепатита С наиболее эффективным оказался аналог нуклеотидов рибавирин (особенно при комбинации с α-интерфероном). В 2011 г. был одобрен новый класс избирательно действующих химиопрепаратов — прямые ингибиторы протеаз HCV (*табл. 25.20*).

Таблица 25.20

Характеристика противовирусных химиопрепаратов для лечения вирусных гепатитов

Группа	Химиопрепарат		Группа	Химиопрепарат
Активные против HBV	Ламивудин (1998) Адефовир дипивоксил (2002) Энтекавир (2005) Телбивудин (2006) Тенофовир (2008)		Активные против HCV	Рибавирин Ингибиторы протеазы HCV: ◆ телапревир (2011) ◆ боцепривир (2011)

Химиопрепараты для лечения вирусного гепатита В. ***Механизм действия.*** Все химиопрепараты для лечения HBV — аналоги нуклеозидов: ламивудин и тенофовир конкурентно ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ и HBV; энтекавир, адефовир, телбивудина являются ингибиторами обратной транскриптазы HBV и встраиваются в вирусную ДНК, вызывая терминацию цепи ДНК, что тормозит репликацию вируса гепатита В. Все препараты внутриклеточно фосфорилируются с помощью внутриклеточных киназ с образованием дифосфатов/трифосфатов и ДНК-полимеразы HBV. Возможно развитие резистентности HBV к препаратам особенно при длительном применении; различие идет по скорости формирования устойчивых штаммов вируса (наиболее высокая устойчивость к ламивудину). Новые препараты имеют высокую активность против резистентных к ламивудину штаммов HBV.

Фармакокинетика. Препараты имеют высокую биодоступность при приеме внутрь; два из них представлены пролекарствами; элиминация происходит преимущественно через почки клубочковой фильтрацией и канальцевой секрецией (*табл. 25.21*).

Побочные эффекты. Большинство побочных эффектов препаратов свойственны аналогам нуклеозидов. Адефовир обладает гепатотоксичностью (развитие лактоацидоза или стеатоза) и нефротоксичностью; телбивудин вызывает развитие нейропатии и миопатии; тенофовир нефротоксичен. Ламивудин и энтекавир имеют лучшую переносимость, могут вызывать диспепсию, сыпь.

Таблица 25.21

Сравнительная фармакокинетика химиопрепаратов для лечения вирусного гепатита В

Препарат	Биодоступность, %	*T½*, ч	Путь элиминации
Ламивудин	80–85	5–7	Почки в активном виде
Адефовир дипивоксил	59	7	То же
Энтекавир	100	120	»
Телбивудин	Высокая	30–50	»
Тенофовир дисопроксил	25	12–18	»

Принципы лечения вирусного гепатита В. Основная цель лечения вирусного гепатита В: предотвращение прогрессирования заболевания и увеличение выживаемости; в основе лечения — подавление репликации HBV. После этапа лечения интерферонами в настоящее время для лечения вирусного гепатита В применяются аналоги нуклеозидов в виде монотерапии. Длительность терапии составляет не менее 48 нед., дальнейший прием химиопрепаратов обеспечивает более надежный устойчивый ответ. Критериями эффективности лечения вирусного *гепатита В* считаются:

- устойчивая нормализация уровня АлТ;
- стойкое подавление репликации ДНК HBV (снижение концентрации до неопределяемых значений к 24-й нед. лечения и далее в течение всего периода терапии);
- устойчивая сероконверсия по HBeAg для изначально HBeAg-позитивных пациентов.

Отличительной особенностью современных нуклеозидных аналогов (энтекавира и телбивудина) является высокая частота достижения неопределяемого уровня ДНК HBV в крови через 48 нед. терапии (быстрое подавление репликации HBV) — в 60–67% случаев при HBe-позитивном гепатите В и в 74–78% при HBe-негативном (*табл. 25.22*).

Таблица 25.22

Сравнительная эффективность химиопрепаратов для лечения вирусного гепатита В через 1 год монотерапии

Препарат	Критерии эффективности, %		
	вирусологический ответ	сероконверсия HBeAg	цитологический ответ
Ламивудин	50–70	16–18	67
Адефовир	51	12	55
Энтекавир	67–90	21	70–72
Телбивудин	60–88	23	65–67

Химиопрепараты для лечения вирусного гепатита С. ***Механизм действия.*** Рибавирин — аналог нуклеозидов с широким спектром противовирусной активности, включая HCV; не имеет селективности действия, проявляет высокую цитотоксичность.

Ввиду низкой эффективности рибавирина в комбинации с α-интерфероном в лечении HCV 1-го генотипа разработаны прямые ингибиторы протеазы HCV — боцепревир и телапревир. Механизм действия этих препаратов связан с подавлением активности фермента NS3-протеаза, который участвует в репликации вирусной РНК на этапе расщепления.

Таблица 25.23

Сравнительная фармакокинетика химиопрепаратов для лечения вирусного гепатита С

Препарат	Биодоступность, %	*T½*, ч	Путь элиминации, %
Боцепревир	40–60 (с пищей)	3	Печень (80)
Телапревир	> 90 (с жирной пищей)	4–5	Печень (80)

Фармакокинетика представлена в *табл. 25.23*.

Побочные эффекты. Боцепревир проявляет выраженные гематотоксические свойства: анемию, нейтропению, тромбоцитопению. Телапревир также вызывает анемию, в т.ч. аноректальные осложнения, кожную сыпь.

Принципы лечения вирусного гепатита С. Основная цель лечения вирусного гепатита С: предотвращение прогрессирования заболевания, развития карциномы печени и увеличение выживаемости; в основе лечения — подавление репликации HCV.

В настоящее время основной схемой лечения вирусного гепатита С остается применение комбинации рибавирина с α-интерфероном (*табл. 25.24*).

Таблица 25.24

Эффективность лечения вирусного гепатита С

Препарат	Частота стойкого вирусологического ответа, %		
	генотип 1 HCV	генотип 2–3 HCV	общая
α-интерферон	11–17	30–40	6–15 полиэтиленгликоль — 39
α-интерферон + рибавирин	33–42	80	40–60
Пег-интерферон-α + рибавирин	39–59	88	50–70

Около 50% достигают ремиссии на комбинированной терапии через 24–48 нед. лечения. Применение новых препаратов показано только в случае 1-го генотипа HCV, показавших высокую клиническую эффективность, в качестве дополнения к терапии рибавирином и α-интерфероном (*табл. 25.25*).

Таблица 25.25

Эффективность новых химиопрепаратов для лечения вирусного гепатита С

Препарат	Исследование	Число больных	Результат
Боцепревир	SPRINT-2	1097	Вирусологический ответ в 66% против 38% в контроле
	RESPOND-2	403	Вирусологический ответ в 69–75% против 29% в контроле
Телапревир	ADVANCE	1088	Вирусологический ответ в 75–79% против 46% в контроле
	REALIZE	662	Вирусологический ответ в 86% против 22% в контроле

Основной критерий эффективности — достижение устойчивого вирусологического ответа в виде отсутствия вирусной репликации в течение 6 мес. после окончания курса терапии.

Лекция 26

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

(*С.К. Зырянов*)

26.1. Эффективное и безопасное использование антибиотиков как общемедицинская проблема

Считается, что неблагоприятные побочные реакции (НПР) отмечаются у 2–3% жителей в популяции. По данным статистики, в США за 1997 г. от 770 тыс. до 2 млн госпитализированных пациентов пострадали в связи с развитием побочных действий лекарств. Побочные реакции как причина госпитализации или продления ее сроков в США составляют 10% больных, в Великобритании — 2–5, Швейцарии — 6,4, Германии — 7,8%. Доля НПР среди госпитализированных пациентов в Великобритании составляет 3,7%, а в Германии — 43%.

Дети и пожилые пациенты относятся к тем группам населения, которые наиболее часто страдают от лекарственных осложнений. Проведенные эпидемиологические исследования в Шотландии среди госпитализированных пациентов установили, что частота встречаемости лекарственных осложнений среди геронтологических больных составляет 14,2%. Исследования в Нидерландах подтвердили повышенный риск их развития у пациентов старших возрастных групп.

Исследования среди педиатрических пациентов в США показали, что НПР у данной категории больных развиваются чаще, чем у взрослых. Около 23% всех госпитализированных детей страдают от лекарственных осложнений. Исследования, проведенные в Австралии, выявили, что побочные реакции были единственной причиной госпитализации у детей в 3,4% случаев, для взрослых этот показатель составил 2,4%.

Лекарственные осложнения занимают 4-е место в США по частоте летальных исходов после смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и инсультов и уносят более 100 тыс. жизней. Данные метаанализа, прове-

денного в США, указывают, что побочные эффекты занимают 4–6-е место в структуре летальности среди госпитализированных пациентов. В США до 140 тыс. человек погибают ежегодно в результате осложнений лекарственной терапии.

В дополнение к боли и страданиям развитие побочных реакций приводит и к существенным финансовым затратам. Стоимость лечения осложнений лекарственной терапии в США оценивается 4,2 млрд долл. ежегодно, а все экономические затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют 76,6 млрд долл./год; в Швейцарии — 70–100 млн швейцарских франков. Ежегодно в Швейцарии осложнения лекарственной терапии, требующие дополнительной медикаментозной коррекции, развиваются у 12–16 тыс. человек. Доказано, что затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют 5,5–17% общих затрат на здравоохранение. В среднем возникновение лекарственных осложнений удлиняет срок госпитализации от 1,7 до 2,2 сут. Затраты, связанные с коррекцией осложнений НПР, оцениваются 3200 долл. США на одного пациента. По данным американских исследований, средняя длительность пребывания больного с развившимся побочным действием лекарства в стационаре составляет 10,6 сут против обычного показателя 6,8 сут, полная стоимость госпитализации только одного пациента с лекарственным осложнением — 22 775 долл., в то время как средняя стоимость лечения больного без НПР — 17 292 долл.

В Великобритании ежегодно расходуется около 4 млрд долл. в связи с увеличением продолжительности пребывания в стационарах больных из-за возникших НПР.

Таким образом, эффективное и безопасное использование антибактериальных препаратов считается общемедицинской проблемой, что обусловлено рядом причин.

1. Антибиотики — одна из наиболее широко применяемых групп лекарств, используемых в различных областях медицины (до 70% от объема назначений лекарств в стационаре).
2. Современные антибактериальные средства относятся к дорогостоящим лекарственным препаратам, на закупку которых тратится значительная часть лекарственного бюджета (в среднем 25–50% всех расходов на ЛС, закупаемые многопрофильной больницей). По расходам на лечение инфекции в стационарах общего профиля антибиотики занимают 1-е место среди всех патологий.
3. Антибиотики считаются жизненно важными, но небезопасными средствами, потенциально способными вызывать тяжелые побочные эффекты, в связи с чем их применение следует строго контролировать.
4. В соответствии с данными проведенных исследований, эта группа лекарственных препаратов применяется наиболее нерационально. По данным ВОЗ, до 75% назначаемых антибиотиков используются с нарушением указаний инструкции по их применению, что способствует повышению частоты побочных и токсических реакций, росту бактериальной резистентности, удлинению времени госпитализации, а также становится причиной назначения других лекарственных препаратов для лечения основного заболевания и устранения ятрогенных последствий неправильного выбора и применения антибактериальных препаратов.

В итоге представляет интерес оценка профиля безопасности современных антибактериальных препаратов. Развитие НПР на антибактериальные препараты может быть связано с различными механизмами.

26.2. Неблагоприятные побочные реакции

26.2.1. НПР, связанные с фармакологической активностью и токсическими проявлениями лекарственного препарата

Среди побочных реакций при применении ЛС наиболее часто встречаются эффекты, обусловленные их фармакологическими свойствами при применении препарата в терапевтической дозе. Например, покраснение кожи при применении никотиновой кислоты — обычная и нормальная реакция, хотя и побочная, или трициклические антидепрессанты и хлорпромазин не только оказывают действие на ЦНС, но и вызывают сухость во рту и двоение в глазах.

Для некоторых ЛС вообще невозможно избежать НПР. Так, цитостатики не только подавляют рост опухолевых клеток, но и повреждают все быстро делящиеся клетки и угнетают костный мозг, поэтому их применение закономерно приводит к лейкопении.

При увеличении дозы ЛС риск появления НПР повышается (например, развивается резко выраженная лейкопения, вплоть до агранулоцитоза при приеме цитостатиков, повышается седативный эффект антигистаминных препаратов).

В прямой зависимости от фармакологических свойств ЛС зависит развитие дисбактериоза. В результате терапии антибиотиками нарушаются нормальные экологические условия существования естественной микрофлоры организма. При дисбактериозе размножаются ранее отсутствовавшие или встречающиеся в малом количестве микроорганизмы, а количество представителей нормальной микрофлоры уменьшается либо они исчезают вообще.

В зависимости от формы дисбиотических изменений лидирующим агентом может быть разный условно-патогенный возбудитель, в связи с чем условно выделяют стафилококковый, кандидамикозный, аспергиллезный и другие дисбактериозы. В настоящее время отмечается значительное увеличение числа кандидамикозов, что связано как с приемом антибиотиков, подавляющих нормальную микрофлору, так и назначением глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, цитостатиков и других препаратов.

Токсические проявления лекарств обусловлены использованием препарата в дозах, превышающих среднетерапевтические. Для оценки потенциальной токсичности ЛС может быть использован т.н. терапевтический индекс, который определяется как отношение средней летальной дозы к дозе, вызывающей терапевтический эффект у 50% экспериментальных животных. Лекарственные препараты, имеющие большую широту терапевтического действия, редко приводят к токсическим осложнениям при использовании их в терапевтических дозах, и наоборот.

Возможные органные и системные поражения при применении антибиотиков. ***Поражение ЖКТ.*** НПР со стороны ЖКТ могут быть как первичными, обусловленными непосредственным воздействием антибактериального препарата на структуры пищеварительного тракта, так и опосредованными — в результате нарушения нормального биоценоза (например, нарушения вкуса при орофарингеальном кандидозе или антибиотикассоциированная диарея вследствие размножения токсинопродуцирующих штаммов *Clostridium difficile* в кишечнике). Наиболее известными НПР антибактериального препарата со стороны ротовой полости наблюдаются из-

менение окраски зубной эмали (дисколорация зубов) при терапии тетрациклинами и дисгевзия (нарушения вкуса) при приеме метронидазола.

Частота диареи на фоне приема различных антибактериальных препаратов варьирует в широких пределах и при применении фторхинолонов составляет 2–6%, при терапии амоксициллином/клавуланатом — около 15%, при назначении эритромицина — до 25%. Среди всех случаев диареи на фоне антибактериальной терапии не более 10–20% связаны с инфекцией *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile выделяется примерно у 5% здоровых людей и более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию. У части больных с антибиотикассоциированной диареей заболевание прогрессирует и развивается довольно тяжелое состояние, сопровождающееся глубоким повреждением кишечной стенки: псевдомембранозный колит (с летальностью до 30%.). Наиболее частая причина развития псевдомембранозного колита — использование линкосамидов, при этом псевдомембранозный колит может появляться как на фоне приема линкосамидов, так и через 2–3 нед. после прекращения лечения. По данным различных авторов, у 8–26% больных, получающих линкосамиды, развивается антибиотикассоциированная диарея. Последняя, а также и псевдомембранозный колит особенно тяжело протекают у пациентов:

- пожилого возраста;
- с тяжелой сопутствующей патологией (заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет);
- на фоне иммуносупрессии и иммунодефицита;
- длительное время находящихся на стационарном лечении (серьезные фоновые нарушения кишечного биоценоза).

Гепатотоксичность. С патогенетических позиций выделяют две формы лекарственного поражения печени (ЛПП): истинную гепатотоксичность и идиосинкратическую. Истинная гепатотоксичность дозозависима и прогнозируема, а идиосинкратическое поражение непредсказуемо и возникает при наличии генетической предрасположенности или при сопутствующем применении других ЛС. Идиосинкратическая форма ЛПП, в свою очередь, подразделяется на два типа: метаболический и иммуноаллергический. Антибактериальные препараты, стимулирующие (например, рифампицин) или ингибирующие (14-членные макролиды) активность ферментов системы цитохрома P_{450}, могут приводить к накоплению токсических метаболитов, которые будут оказывать непосредственное токсическое или опосредованное иммунологическое поражающее воздействие на печень. Классическим примером подобного механизма ЛПП считается развитие гепатита под воздействием токсического метаболита изониазида, накапливающегося при совместном применении изониазида с рифампицином.

Антибактериальные препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие не только на гепатоциты, но и на холангиоциты, что приводит к невоспалительному (фузидин) или воспалительному (флуклоксациллин, эритромицин, амоксициллин/клавуланат) холестазу. Таким образом, холестаз может возникать как в результате воздействия антибактериального препарата на гепатоциты, так и на мелкие или крупные желчные протоки.

Частота развития гепатотоксических реакций при применении различных антибактериальных препаратов представлена на *рис. 26.1*.

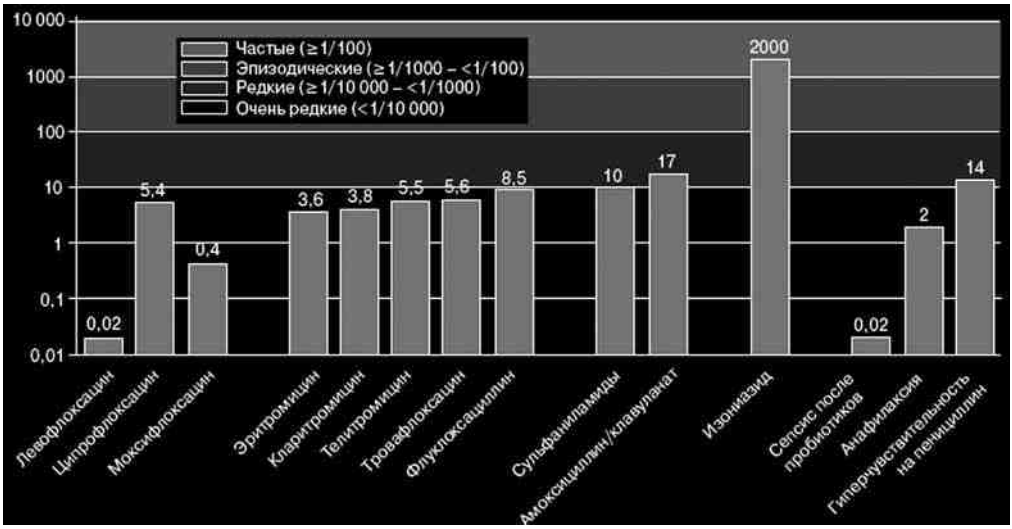


Рис. 26.1. Гепатотоксичность антибиотиков в расчете на 100 тыс. назначений (*по J.M. Leitner и соавт., 2010*)

Факторы риска развития *гепатотоксических реакций* следующие.

- *Возраст.* У пациентов пожилого и старческого возраста риск развития ЛПП особенно высок.
- *Пол.* У женщин ЛПП развиваются чаще, вероятно, вследствие меньшей массы тела и более высокой предрасположенности к поражениям печени аутоиммунного генеза.
- *Тяжесть состояния пациента.* Чем тяжелее состояние пациента, тем чаще у него разиваются ЛПП.
- *Способ введения.* Например, гепатотоксичность тетрациклина проявляется преимущественно при его парентеральном введении.
- *Взаимодействие лекарств.* Риск развития ЛПП особенно высок при применении антибактериального препарата с ингибитором изоферментов цитохрома P_{450}.
- *Исходное состояние функции печени.* При нарушениях функции печени на фоне заболеваний (не только собственно заболеваний печени, но и других органов и систем, например сердечно-сосудистой) риск развития ЛПП повышается.
- *Голодание.* Низкое содержание глутатиона (одной из аминокислот, получаемой только с пищей) усиливает гепатотоксичность ряда ЛС.

Нефротоксичность. Основными причинами повреждения почки наблюдаются существенная нефротоксичность некоторых антибиотиков, преобладающая почечная экскреция большинства антибактериальных препаратов, высокий почечный кровоток и высокая степень специализации клеток канальцев. Антибиотики могут оказывать повреждающее действие на почки при помощи двух механизмов: прямого и иммунологически опосредованного. Прямой тип повреждения (наиболее частый) — дозозависимый, часто с незаметным началом и характеризуется некрозом части клеток проксимальных канальцев. Патологические изменения в тяжелых слу-

чаях соответствуют картине острого тубулярного некроза, что типично для повреждения в результате воздействия аминогликозидов и гликопептидов.

Иммунологически опосредованный тип повреждения не зависит от дозы препарата и обычно возникает остро, сопровождаясь аллергическими проявлениями. Гистологически характеризуется наличием инфильтратов, состоящих из мононуклеарных клеток, плазматических клеток и иммуноглобулина Е. Реакция гиперчувствительности может произойти либо посредством клеточных механизмов (наиболее часто), в результате способен возникнуть острый тубулоинтерстициальный нефрит, либо при помощи гуморальных механизмов (менее часто), в итоге может развиться фокальный гломерулонефрит. Подобное повреждение характерно для пенициллинов.

Факторы риска развития *нефротоксических реакций* на аминогликозиды: возраст (старше 60 лет), заболевания почек, гипотензия, гиповолемия, длительность лечения более 7 дней, предшествующая терапия аминогликозидами, комбинация с другими нефротоксичными антибиотиками (ванкомицин, полимиксин, амфотерицин В), комбинация с диуретиками (тиазидные, этакриновая кислота).

Нейротоксичность. Нейротоксические реакции при терапии антибактериальными препаратами встречаются в 1–2% случаев и проявляются головной болью, головокружением, оглушенностью, нарушениями сна, парестезиями, редко судорогами и психическими расстройствами.

Серьезные нейротоксические реакции пенициллинов и цефалоспоринов (судороги) отмечаются при парентеральном введении высоких доз антибактериальных препаратов, особенно у пациентов пожилого возраста, с почечной недостаточностью, при наличии поражений ЦНС инфекционного, сосудистого или травматического генеза. У стационарных больных также хорошо известна нейротоксичность аминогликозидов (ототоксичность и вестибулотоксичность, нервно-мышечная блокада), ванкомицина, полимиксина, амфотерицина В.

Основное значение в амбулаторной практике имеет потенциальная нейротоксичность фторхинолонов. Нейротоксические реакции также возможны при терапии метронидазолом, тетрациклинами (синдром псевдоопухоли мозга), сульфаниламидами и изониазидом. Частота возникновения судорог при терапии фторхинолонами значительно меньше, чем при применении β-лактамов, и составляет менее 1%.

Кроме того, при назначении антибактериальных препаратов следует помнить о возможности психических расстройств, индуцированных антибиотиками. По информации FDA, нервно-психические расстройства чаще всего отмечаются при назначении кларитромицина и ципрофлоксацина.

Кардиотоксичность. Одной из важных и порой недооцененных проблем при применении антибактериальных препаратов выделяется оценка их кардиотоксичности, связанной с влиянием на проводящую систему сердца. Вообще за последние 20 лет более 60% отзывов препаратов с фармацевтического рынка было связано с их влиянием на длительность интервала *QT* и способность вызывать жизнеугрожающие желудочковые аритмии (TdP). Наибольшую проблему представляют фторхинолоны и 14- и 15-членные макролиды.

По данным FDA, за период 2004–2008 гг. зарегистрировано 374 случая развития TdP на фоне применения антибактериальных (28 ЛС), противогрибковых (8 ЛС), для лечения лепры (1) и противовирусных (26) препаратов. Наибольшее количество НПР зарегистрировано при применении левофлоксацина (55), флуконазола (47),

моксифлоксацина (37) и вориконазола (17). В то же время, по данным канадских исследователей, наибольший риск кардиотоксических реакций возникает при использовании гатифлоксацина, моксифлоксацина и ципрофлоксацина, а применение левофлоксацина статистически достоверно не повышает частоты развития проявлений кардиотоксичности.

Таким образом, по степени выраженности кардиотоксических проявлений антибактериальные препараты можно в порядке убывания расположить следующим образом: гатифлоксацин > спарфлоксацин >кларитромицин > рокситромицин > > моксифлоксацин > эритромицин > джозамицин > гемифлоксацин > левофлоксацин.

Взаимодействие лекарственных средств. Токсические эффекты ЛС нередко связаны с взаимодействием препаратов между собой, что неизбежно при полипрагмазии. Под лекарственным взаимодействием понимают усиление (синергизм) или ослабление (антагонизма) терапевтического эффекта при одновременном введении двух ЛС и более.

E. Ariens, A. Simonis (1977), Watkins V.S. и соавт. (1997) классифицируют взаимодействие лекарственных препаратов по качественному, количественному и клиническим эффектам.

По качественному результату:

1) взаимодействие лекарств, приводящее к патологическим реакциям (к НПР), — чрезмерный терапевтический эффект, токсический эффект, ослабление или устранение терапевтического эффекта лекарств;
2) взаимодействие лекарств, приводящее к желаемому терапевтическому результату (усиление терапевтического или ослабление токсического действия или других побочных эффектов).

По количественным результатам различают следующие реакции:

1) кооперативное взаимодействие, в результате которого эффект двух применяемых вместе препаратов выше эффекта от каждого препарата в отдельности. При этом суммарное влияние лекарств является или эффектом простого сложения действия каждого из двух препаратов, или же возникает эффект, превышающий их суммарное действие. В последнем случае говорят о синергизме лекарственных препаратов. Если же суммарный эффект превышает терапевтическое действие каждого из препаратов в отдельности, но ниже их предполагаемого эффекта, говорят об аддитивном действии лекарств;
2) антагонистическое действие лекарств возникает, когда эффект комбинации двух препаратов меньше эффекта каждого из них в отдельности.

По клиническим проявлениям взаимодействие лекарств классифицируется по фазам действия:

1) фармацевтическая фаза, в процессе которой выявляется несовместимость препаратов по физико-химическим свойствам или по результатам их фармакологического действия (например, нарушение всасывания одних лекарств в связи с изменением моторики кишечника, вызываемым другими, одновременно принимаемыми препаратами);
2) фармакокинетическая фаза, в которой реакции взаимодействия возникают в процессе всасывания, распределения, вытеснения из белковых связей или смещения из точек связывания с рецептором, метаболизма (ферментативная индукция или ингибиция), экскреции и т.п.;

3) фармакодинамическая фаза, в которой нарушаются возникновение или реализация фармакологического эффекта лекарств. В этой фазе различают ряд процессов, определяющих взаимодействие лекарств:
   - изменение кинетики одного лекарства в органах-мишенях, вызываемое другим лекарством, в результате чего нарушается распределение первого лекарства в органах-мишенях вследствие изменения его местного транспорта, превращения, связывания;
   - изменение одним лекарством преобразующих процессов, включая стимулы, вызванные взаимодействием второго лекарства с рецепторами, нарушение высвобождения, мобилизации или образования биологических медиаторов;
   - изменение одним лекарством функции эффекторных клеток или органов, существенно влияющее на действие другого лекарства;
   - физиологическое взаимодействие двух лекарств, вызывающее эффект, не зависящий от органов-мишеней, на которые они действуют, т.е. развитие вторичных явлений.

Возможность физического или химического взаимодействия делает многие лекарственные препараты несовместимыми, их одновременный прием ведет к инактивации или образованию токсических соединений. Так, бензилпенициллин по своим физико-химическим свойствам несовместим с левомицетином, гепарином, витаминами группы В, витамином Е. Нельзя вводить бикарбонат натрия одновременно с другими бикарбонатными соединениями, аминазином, аскорбиновой кислотой, инсулином. В силу высокой биодоступности фторхинолонов, которая для некоторых препаратов достигает 90%, их всасывание снижается при одновременном применении антацидов, содержащих ионы магния и алюминия, с которыми (также как с цинком, кальцием, железом) фторхинолоны образуют хелатные комплексы. Это же возможно при одновременном приеме фторхинолонов и препаратов витаминов, содержащих комплекс минералов.

В результате взаимодействия ЛС или их компонентов с пищей их активность может в значительной степени изменяться. Так, например, пища замедляет всасывание феноксиметилпенициллина, оксациллина, ампициллина, тетрациклина, изониазида, рифампицина, сульфаниламидов, нифедипина, а это снижает концентрацию препаратов в крови, а следовательно, и их лечебный эффект. Одновременное применение неодикумарина, фенилина с пищевыми продуктами, содержащими витамин К (листья шпината, белокочанная капуста), приводит к снижению активности этих лекарственных веществ.

Помимо пищевых агентов активность ЛС в значительной степени могут изменять алкоголь и курение. Употребление алкоголя приводит к серьезным нарушениям обмена веществ в организме, нарушению всасывания питательных веществ, смещению кислотно-щелочного равновесия в сторону закисления. Алкоголь уменьшает способность к синтезу белка, что, в свою очередь, изменяет и/или извращает процессы биотрансформации ЛС в печени. Изменение скорости и интенсивности химических превращений лекарственных веществ в печени во многих случаях сопровождается усилением их токсичности. Поэтому на фоне употребления алкоголя усиливается токсическое действие многих ЛС, особенно нейролептиков, снотворных, транквилизаторов, наркотических и ненаркотических анальгетиков, антидепрессантов, диуретиков, инсулина, нитроглицерина, ряда антибиотиков.

Курение табака также влияет на биотрансформацию ЛС, т.к. никотин чаще всего повышает активность ферментов метаболизма. Например, курение увеличивает скорость метаболизма пропранолола, теофиллина, аминазина и диазепама.

Лекарственные вещества продолжают взаимодействовать и после всасывания из ЖКТ, в частности в процессе метаболизма в печени. Более 200 лекарственных препаратов способны повышать активность микросомальных ферментов печени, поэтому эти препараты ускоряют метаболизм других, принимаемых одновременно с ними лекарственных веществ.

С точки зрения медикаментозных осложнений более важной считается не проблема ферментативной индукции, а ферментативной ингибиции, т.к. уменьшение метаболизма лекарственных веществ в печени способствует увеличению токсического действия препаратов. Так, большинство антибиотиков-макролидов метаболизируются в печени при участи цитохрома P_{450}. При этом эритромицин способен необратимо ингибировать фермент. Джозамицин, кларитромицин и мидекамицин обратимо ингибируют его. Спирамицин и азитромицин подвергаются печеночной биотрансформации лишь в незначительной степени и в связи с этим не влияют на метаболизм других препаратов, осуществляющийся через систему цитохрома P_{450}, например теофиллина. Поэтому отсутствует необходимость в корректировке доз параллельно проводимому лечению при назначении спирамицина или азитромицина.

В случае если макролид связывается с системой цитохрома P_{450}, он способен замедлять метаболизм других препаратов, изменяя тем самым их терапевтические эффекты и повышая риск развития токсических осложнений. Наиболее сильным ингибитором цитохрома P_{450} выступает эритромицин, остальные антибиотики этой группы по силе ингибирования можно расположить следующим образом: кларитромицин > джозамицин > рокситромицин > спирамицин > азитромицин. Из-за опасного взаимодействия использование совместно антибиотиков-макролидов с теофиллином, варфарином или карбамазепином может привести к увеличению побочных реакций последних. По этой же причине циклоспорины не показаны к совместному назначению с эритромицином.

Взаимодействие лекарственных препаратов может продолжаться и на стадии их выведения. Такие лекарственные вещества, как органические кислоты, проходят из крови в мочу через канальцевый эпителий путем активного транспорта и могут конкурировать за этот путь. Например, фуросемид подавляет канальцевую секрецию пенициллинов и цефалоридина, удлиняет период полувыведения и повышает их концентрацию в крови. Он снижает клиренс гентамицина и левомицетина, которые выводятся из организма путем фильтрации в клубочках.

26.2.2. Лекарственная аллергия

В патогенезе медикаментозных осложнений важную роль играет лекарственная аллергия. По данным ВОЗ, аллергические заболевания входят в число 3–6 ведущих болезней, а такие из них, как анафилактический шок, острый отек гортани, бронхиальная астма, нередко становятся причиной смерти.

Аллергия — это измененная форма иммунного ответа, которая проявляется в развитии специфической повышенной чувствительности организма к чужерод-

ным веществам различного состава и происхождения (аллергены) в результате предшествующего контакта с этим веществом.

Иммунный ответ на аллерген — аллергическая реакция, имеет фазовое течение.

1. Сенсибилизация, т.е. переход от нормальной реактивности к какому-либо веществу к повышенной. Она длится от момента первичного попадания аллергена в организм до формирования иммунной реакции на этот аллерген. Сенсибилизация формируется около 2 нед., может сохраняться месяцы, годы и даже всю жизнь. Формирование, длительность сохранения сенсибилизации зависят от пути проникновения (чаще парентерально или ингаляторно), дозы (чаще на небольшие или сверхбольшие количества — сенсибилизирующая доза), природы аллергена, длительности воздействия, от состояния иммунной реактивности.
2. Разрешение. Возникает в основном на повторное попадание аллергена или на тот аллерген, который сохраняется в организме более 2 нед. Эта стадия клинических проявлений в одних случаях развивается быстро, от нескольких секунд до 6 ч (гиперчувствительность немедленного типа), или медленно, в течение 24–48 ч (гиперчувствительность замедленного типа).
3. Десенсибилизация. Характеризует возврат к нормальной реактивности. Она может происходить спонтанно или искусственно, после курса введения аллергена в микродозах.

К условиям развития лекарственной аллергии относятся контакт с ЛС (сенсибилизация к ЛС часто встречается у медицинских работников и работников аптек), а также длительное и частое применение медикаментов и полипрагмазия.

Такие препараты, как вакцины, сыворотки, чужеродные иммуноглобулины, декстраны, т.е. вещества белковой природы, являются полноценными антигенами и вызывают в организме образование антител, а затем вступают с ними в реакцию. Но большая часть лекарственных препаратов представляет собой гаптены — вещества, приобретающие антигенные свойства только после соединения с белками сыворотки крови или тканей, в результате чего появляются антитела, составляющие основу лекарственной аллергии, и при повторном поступлении антигена образуется *комплекс антиген—антитело,* запускающий каскад реакций. Аллергическую реакцию могут вызвать любые препараты, в т.ч. антиаллергические средства и глюкокортикостероиды.

Риск развития аллергических реакций для большинства медицинских препаратов равен 1–3%. Среди всех побочных эффектов аллергические и другие иммунологические реакции составляют 6–10%.

Выделены следующие *факторы риска развития лекарственной аллергии:*

- больные с наличием атопии в анамнезе;
- возраст (у детей реже, чем у взрослых);
- пол (у женщин аллергические поражения кожи развиваются на 35% чаще, анафилактоидные реакции на рентгенконтрастные средства в 20 раз чаще);
- отягощенный семейный анамнез;
- переходный возраст;
- беременность;
- менструации;
- климакс;
- воздействие солнечной радиации;
- эмоциональные стрессы.

В *табл. 26.1* суммированы часто употребляемые лекарственные средства, несущие угрозу возникновения анафилактической и анафилактоидной реакции и их наиболее вероятные механизмы.

Таблица 26.1

Лекарственные препараты, способные вызвать анафилактический и анафилактоидный шок и их основные механизмы

Механизм	Препарат	
IgE-опосредованный	Антибиотики пенициллинового ряда Цефалоспорины Альбумин Адъюванты к лекарственным веществам (парабены, сульфиты) Бензодиазепины Сукцинилхолин Химопапаин	
Активация системы комплемента	Рентгенконтрастные вещества Декстраны Протамин	Перфторкарбоны Пропанидид Альтезин
Гистаминолибераторный эффект	Декстраны Рентгенконтрастные вещества Альбумин Маннитол и другие гиперосмолярные вещества Морфин	Меперидин Полимиксин В Тиопентал-натрий Протамин Тубокурарин Метокурин Атракурий
Иные механизмы	Протеиновые фракции плазмы НПВП	

Достаточно часто при применении ЛС может формироваться перекрестная аллергия (*табл. 26.2*). Так, у 2–8% пациентов с аллергией на пенициллин может наблюдаться перекрестная гиперчувствительность к цефалоспоринам.

Таблица 26.2

Лекарственные вещества, вызывающие перекрестную сенсибилизацию

Препарат	Возможность перекрестной сенсибилизации
Пенициллин	Все природные, полусинтетические, синтетические пенициллины, цефалоспорины, монобактамы
Левомицетин	Синтомицин
Стрептомицин	Гентамицин, мономицин, неомицин, канамицин и др. аминогликозиды
Тетрациклин	Доксициклин и др. тетрациклины
Полижинакс	Гарамицин, пимафукорт, гентамицин и др. аминогликозиды
5-НОК	Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, налидиксовая кислота
Клотримазол	Леворин, флуконазол, кетоконазол, метронидазол, миконазол
Метронидазол	Тинидазол, клотримазол, миконазол, кетоконазол, нафтизин
Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол, альмагель А, солутан, гипотиазид, фуросемид, глибенкламид, глипизид, новокаинамид, новокаин, анестезин
Йод	Солутан, раствор Люголя, кардиотраст

Клинические проявления лекарственной аллергии. Симптомы лекарственной аллергии могут быть весьма полиморфными и на начальном этапе протекать под маской основного заболевания. В связи с этим врач должен заподозрить неблагоприятное, неадекватное действие лекарственной терапии, не только когда на фоне основного заболевания возникает новая реакция (крапивница, дерматит, реакция типа феномена Артюса на месте введения лекарств — уплотнение, гиперемия), но и при ухудшении течения основного заболевания, особенно на фоне неуклонного повышения содержания эозинофилов периферической крови в абсолютных и относительных цифрах. Это может быть, например, в случае нарастания протеинурии, форменных элементов в мочевом осадке при заболеваниях мочевыделительной системы, усилении обструктивного синдрома в случае заболеваний органов дыхания. При подобных сдвигах следует особенно предполагать лекарственную аллергию, если лечение пациента по поводу основного заболевания продолжается в течение 7–14 дней. Это связано с тем, что первые аллергические реакции на применяемое лекарственное вещество могут возникать вначале в очаге поражения.

Клинические проявления аллергической реакции на лекарства могут быть острыми местными (реакция Артюса, аллергический дерматит, крапивница, отек Квинке) или острыми общими, часто угрожающими жизни пациента, в виде токсидермии — системного поражения кожных покровов, синдрома Лайелла — распространенного эпидермального некролиза, синдрома Стивенса—Джонсона — слизисто-кожного синдрома. Острые общие аллергические реакции на лекарства сопровождаются выраженным интоксикационным, дисметаболическим синдромом, зудом кожных покровов и слизистых оболочек, резким повышением температуры тела, гематологическими (перераспределительный лейкоцитоз, повышенная СОЭ вследствие выраженных реологических сдвигов) и биохимическими изменениями (снижение содержания альбумина вследствие потери белка и дисметаболизма его).

После купирования указанные аллергические реакции могут продолжаться в виде рецидивирующей крапивницы, отеков Квинке, эозинофильных инфильтратов самой разной локализации. Подобные реакции возможны и после перенесенного анафилактического шока. Лекарственная реакция, возникающая на дисметаболической основе, часто обусловлена индуцированием НПВП (аспирином и др.) липоксигеназного пути обмена простагландинов с повышенным образованием лейкотриенов. Последние в значительной мере способствуют формированию воспалительной реакции, сопровождающейся инфильтрацией, пролиферацией тканевых структур слизистой оболочки органов дыхания эозинофилами, способствуя рецидивам полипозных разрастаний в полости носа и резкому повышению бронхиальной гиперреактивности к различным неспецифическим раздражителям.

Аллергия на отдельные классы антибиотиков. Пенициллины и цефалоспорины содержат 4-членное лактамное кольцо, которое служит общей антигенной детерминантой, обусловливающей перекрестную аллергию внутри этих групп антибиотиков. Бензилпенициллин — одна из наиболее частых причин анафилаксии и других аллергических реакций немедленного типа. Большинство пациентов с аллергией на пенициллин реагируют также и на полусинтетические пенициллины. Особенность реакций на аминопенициллины заключается в высокой частоте развития (5–9%) макулопапулезных (кореподобных) высыпаний. Аллергия на цефалоспорины наиболее часто проявляется в виде эозинофилии (3–8%), макулопапулезных высыпаний

(1–3%), лекарственной лихорадки (2%) и положительной реакции Кумбса (1–2%). Реже возникают крапивница, сывороточно-подобные реакции и анафилаксия (0,0001–0,1%).

В порядке снижения риска аллергических реакций препараты располагаются следующим образом: цефтриаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим.

Вероятность развития перекрестных реакций на цефалоспорины у пациентов с аллергией на пенициллин наиболее высока для цефалоспоринов I поколения (10–15%) и минимальна (1–2%) для препаратов III–IV поколения. Иногда наблюдаются тяжелые аллергические реакции. Гематологические реакции на цефалоспорины отмечаются относительно редко, описаны случаи эозинофилии, нейтропении, тромбоцитопении, гемолитической анемии.

Сульфаниламиды в целом и ко-тримоксазол в частности можно отнести к своеобразным «лидерам» среди антимикробных препаратов по частоте и многообразию вызываемых НПР, нередко опасных для жизни (тяжелые кожные синдромы, анафилаксия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др.).

Ко-тримоксазол считается одной из самых частых причин развития аллергических реакций со стороны кожи (фиксированная эритема, крапивница, отек Квинке, узловатая эритема, аллергический васкулит) — до 3,5% пациентов. Наиболее опасными НПР, обусловленными приемом ко-тримоксазола, отмечаются тяжелые кожные синдромы — многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Установлено, что по способности вызывать указанные реакции ко-тримоксазол превосходит все применяемые в настоящее время антибактериальные препараты. Относительный риск развития синдрома Стивенса—Джонсона и токсического эпидермального некролиза при назначении ко-тримоксазола в 12 раз выше, чем при использовании цефалоспоринов, и в 16 раз больше, чем при лечении фторхинолонами. Применение ко-тримоксазола — наиболее частая причина лекарственных высыпаний с самыми разнообразными клиническими симптомами: кольцевидные гиперпигментированные пятна, эритема, крапивница. Несколько реже как проявление гиперчувствительности к ко-тримоксазолу развиваются лекарственная лихорадка, интерстициальный нефрит, асептический менингит.

По данным длительных исследований, проведенных в Нидерландах, ко-тримоксазол выходит на 1-е место среди антибактериальных препаратов по частоте развития анафилактических реакций. На фоне приема ко-тримоксазола у пациентов с дефицитом Г-6-ФДГ нередко развивается гемолитическая анемия. Описаны случаи апластической анемии, агранулоцитоза, лейкопении. Регистрация всех случаев лекарственно-индуцированной тромбоцитопении в Дании в 1968–1991 гг. позволила установить, что среди антибактериальных препаратов наиболее часто это состояние вызывает ко-тримоксазол.

Аллергические реакции на фторхинолоны (чаще всего кожные высыпания) встречаются у 0,5–3% пациентов. Анафилаксия — крайне редкое явление при применении фторхинолонов (1 случай на $4{,}4 \times 10^5$ — $5{,}6 \times 10^6$ дней терапии). Летальные случаи аллергических васкулитов описаны при применении ципрофлоксацина и офлоксацина, сывороточно-подобный синдром — при внутривенном введении ципрофлоксацина.

Одной из специфических аллергических реакций фторхинолонов выделяют реакции фотосенсибилизации, развивающиеся после назначения антибактериального препарата и воздействия на кожу ультрафиолетовых лучей. Клинические проявления, подобные симптомам солнечного дерматита (эритема, чувство жжения), могут прогрессировать до образования полостных элементов (везикулы, буллы). В типичных случаях поражаются открытые участки кожи, подвергающиеся воздействию солнечных лучей (лицо, шея, кисти рук).

Наиболее часто фототоксические реакции вызывают спарфлоксацин (в 11 раз чаще, чем ципрофлоксацин) и ломефлоксацин. В порядке снижения риска фототоксических реакций фторхинолоны можно расположить так: ломефлоксацин > спарфлоксацин > пефлоксацин > ципрофлоксацин > норфлоксацин, офлоксацин.

Описаны единичные случаи развития токсического эпидермального некролиза, кожного васкулита, фиксированных высыпаний, аллергической нефропатии.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, макролиды — одни из самых безопасных антибактериальных препаратов. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко и обычно проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют.

Тетрациклины обладают относительно низким индексом сенсибилизации. Отмечаются перекрестные реакции на все препараты группы тетрациклинов. При применении доксициклина относительно часто наблюдаются фототоксические реакции.

Идиосинкразия. Генетически обусловленная патологическая реакция на определенный лекарственный препарат называется *идиосинкразией*. Такая реакция характеризуется резко повышенной чувствительностью больного к соответствующему препарату с необычайно сильным и/или продолжительным эффектом. Идиосинкразия в своей основе имеет преимущественно наследственные дефекты ферментных систем. Встречается идиосинкразия реже, чем аллергия. В качестве примера идиосинкразии можно привести реакцию, возникшую при лечении сульфаниламидами или примахином у больных с дефицитом Г-6-ФДГ, при которой развивается гемолитическая анемия.

26.2.3. Лекарственные нарушения иммунобиологических свойств организма. Необычные реакции

К реакциям, связанным с биологическим действием лекарственных препаратов, относятся:

- возникновение лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей;
- суперинфекция;
- дисбиоз кишечника (качественное и количественное изменение микрофлоры ЖКТ под действием антимикробных препаратов; формируется при приеме многих антибиотиков, сульфаниламидов и нитрофуранов; нарушенное экологическое равновесие восстанавливается после прекращения лечения и даже в период его, однако в редких случаях наблюдают стойкое качественное изменение микрофлоры, приводящее к нарушениям функции ЖКТ);

- реакция бактериолиза Яриша—Герксгеймера (быстрое ухудшение состояния больного или временная интенсификация типичных для данной болезни тканевых поражений, связанная с введением больших доз бактерицидных препаратов и обусловленная освобождением большого количества эндотоксинов);
- иммуносупрессивное действие (β-лактамные антибиотики, аминогликозиды, цитостатики, глюкокортикоиды);
- нарушения витаминного обмена.

Необычные реакции на лекарственные средства. Этот тип побочных эффектов лекарственной терапии в отличие от фармакологических обусловлен энзимопатиями и псевдоаллергиями. Механизм возникновения псевдоаллергии связан с непосредственным дозозависимым воздействием ЛС на тучные клетки и высвобождением гистамина и других медиаторов. К лекарствам, способствующим высвобождению гистамина неиммунным путем, относятся йодсодержащие рентгенконтрастные вещества, десферал, тубокурарин, полимиксина В сульфат и др.

При введении больших доз этих препаратов появляются крапивница, гиперемия, зуд кожи, головная боль, снижается АД. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой или аллергическим ринитом, могут отметить возникновение приступа удушья, обострение ринита.

Без участия аллергических механизмов могут развиться отек и гиперемия слизистой носа при приеме гипотензивных средств — препаратов раувольфии, допегита, апрессина, фентоламина, пирроксана, доксазозина. Эти препараты оказывают неблагоприятное воздействие через холинергические механизмы.

Фармакологическое действие вследствие применения лекарственного вещества, как ожидаемое терапевтическое, так и побочное, во многом зависит не только от препарата, метода его введения, но и генетически обусловленных особенностей индивидуума. Различные наследственные энзимопатии существенно влияют на фармакодинамику лекарственных веществ, в одних случаях повышая активность и токсичность лекарственного вещества, в других — извращая фармакологический эффект. Так, в результате недостаточности Г-6-ФДГ эритроциты теряют устойчивость ко многим лекарственным веществам (сульфаниламиды, фуразолидон, левомицетин и др.), при их введении развивается гемолиз. Недостаточность псевдохолинэстеразы сыворотки, встречающаяся у 0,05% населения, определяет необычный терапевтический эффект миорелаксанта дитилина.

К категории необычных реакций на лекарство относится изменение чувствительности рецепторов. К примеру, повышение чувствительности миокарда к адреналину во время фторотанового наркоза служит причиной нарушения ритма сердца. Истощение запасов калия под влиянием диуретических средств повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам.

26.2.4. Лекарственный тератогенез и онкогенез

Чаще всего тератогенный и онкогенный эффект оказывают препараты, обладающие цитотоксическим действием. Цитопатическое действие ЛС можно классифицировать следующим образом.

Лекарственная патология, связанная с нарушениями структуры и функции гена

1. Лекарственно-генетические нарушения, представляющие собой варианты фармакогенетической патологии с доказанной возможностью наследования:
   - энзимопатия, обусловленная дефицитом Г-6-ФДГ;
   - энзимопатия, обусловленная полиморфизмом ацетилтрансферазы;
   - энзимопатия, развивающаяся при кортикостероидной терапии;
   - энзимопатия, обусловленная дефицитом метгемоглобинредуктазы;
   - энзимопатия, обусловленная полиморфизмом холинэстеразы.
2. Генетические нарушения, изменяющие чувствительность к лекарствам (подагра, порфирии, синдром Жильбера и др.).
3. Состояния, при которых генетические факторы могут изменять реакции на лекарства (дефицит α_1-антитрипсина, болезнь Минмата и др.).
4. Лекарственный мутагенез.

Лекарственные поражения процессов развития и функционирования клетки

1. Лекарственный тератогенез:
   - патология, обусловленная медикаментозным угнетением репродуктивной функции мужчины и женщины;
   - медикаментозная эмбриопатия (бластопатия, этапное нарушение эмбриогенеза отдельных органов и систем);
   - медикаментозная фетопатия (ранняя фетопатия или фетальная незрелость и поздняя фетопатия);
   - неонатальный тератогенез;
   - функциональный тератогенный эффект.
2. Лекарственный канцерогенез.

Различают четыре типа тератогенной патологии:

- хромосомные нарушения;
- моногенные наследственные нарушения;
- полигенные мультифакторные нарушения;
- экзогенные нарушения.

Из этих форм две последние могут быть обусловлены медикаментами, они составляют 70–80% среди всех тератогенных нарушений.

Лекарственные препараты и их метаболиты, поступающие в плод, не являются для него инертными. Уже на самых ранних стадиях эмбриогенеза у плода существуют активные рецепторы и другие эффекторы для многих лекарственных веществ. Даже дробящиеся яйцеклетки содержат рецепторы или их аналоги. Взаимодействие лекарственных веществ с клеточными эффекторами изменяет функционирование клеток, что может приводить к токсическим и мутагенным эффектам, т.н. эмбриотоксическому и тератогенному действию. Если препарат оказывает токсическое действие на ранней стадии развития эмбриона, то оно будет наиболее грозным по последствиям для будущего ребенка, но при этом не исключено, что лекарство, будучи вредным для ребенка, абсолютно безопасно для матери.

По данным статистики, в США более половины беременных женщин употребляют различные лекарственные препараты. Часто их прием происходит либо до того, как женщина узнает о своей беременности, либо без консультации врача. В связи с этим у 3–5% новорожденных обнаруживаются пороки развития, которые обусловлены действием лекарств на плод.

Необходимость особых условий проведения КИ у женщин репродуктивного возраста вообще и у беременных женщин в частности стала особенно очевидной после талидомидной трагедии.

Учитывая отсутствие тератогенного действия в доклинических исследованиях, талидомид был в 1957 г. выпущен на фармацевтический рынок, где быстро завоевал популярность как седативное средство при функциональных расстройствах ЦНС и успешно конкурировал с барбитуратами. Однако в 1961–1962 гг. появились сообщения о том, что препарат обладает тератогенным эффектом: у женщин, принимавших его в течение первых 4–8 мес. беременности, рождались дети с различными аномалиями развития. Наиболее часто встречались аномалии развития конечностей — отсутствие плеча и предплечья или бедра и голени (фокомелия). В отдельных случаях наблюдались атрезия пищевода, двенадцатиперстной кишки, ануса, аплазия желчного пузыря и аппендикса, дефекты развития среднего и внутреннего уха, глаз. Всего в мире до 10 тыс. детей имели аномалии развития, связанные с применением талидомида.

Талидомидная трагедия убедительно показала, что во время беременности бесконтрольное использование ЛС недопустимо. Уже в 1966 г. FDA был выпущен первый в мире нормативный документ, регламентирующий применение ЛС во время беременности, а также процедуры предварительной оценки безопасности подобного применения. Похожие документы были приняты в конце 60-х — начале 70-х годов XX в. во многих странах мира. К сожалению, в нашей стране до сих пор не существует четких правовых норм, определяющих применение ЛС во время беременности.

Во всем мире широко пользуются следующими *категориями риска применения лекарств при беременности, разработанными FDA*.

A — лекарства, которые были приняты большим количеством беременных и женщинами детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

B — лекарства, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. При этом в исследовании на животных не выявлено увеличения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но доказанной зависимости полученных результатов с применением препарата не выявлено.

C — лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызывать обратимое повреждающее действие на плод или новорожденных (обусловленное фармакологическими свойствами), но не вызывают развития врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились.

D — лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

X — лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Не следует применять во время беременности.

В медицинской практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA: A — отсутствие риска; B (*best* — лучшие) — нет доказательств риска; C (*caution* — осторожность) — риск не исключен; D (*dangerous* — опасные) — риск доказан; X — противопоказаны при беременности (*табл. 26.3*).

Таблица 26.3

Классификация антибактериальных препаратов по степени безопасности их применения при беременности

Противомикробные средства		
β-лактамы. Пенициллины		
1.	Азлоциллин	B
2.	Амоксициллин	B
3.	Амоксициллин + клавулановая кислота	B
4.	Ампициллин	B
5.	Ампициллин/сульбактам	B
6.	Бензилпенициллин	B
7.	Бензилпенициллин бензатин	B
8.	Карбенициллин	B
9.	Клоксациллин	B
10.	Оксациллин	B
11.	Пиперациллин	B
12.	Тикарциллин	B
β-лактамы. Цефалоспорины I поколения		
13.	Цефадроксил	B
14.	Цефазолин	B
15.	Цефалексин	B
β-лактамы. Цефалоспорины II поколения		
16.	Цефаклор	B
17.	Цефамандол	B
18.	Цефуроксим	B
β-лактамы. Цефалоспорины III поколения		
19.	Цефиксим	B
20.	Цефоперазон	B
21.	Цефотаксим	B
22.	Цефтазидим	B
23.	Цефтибутен	B
24.	Цефтриаксон	B
β-лактамы. Цефалоспорины IV поколения		
25.	Цефепим	B
β-лактамы. Карбапенемы		
26.	Имипенем/циластатин	B
27.	Меропенем	B
Монобактамы		
28.	Азтреонам	B

Продолжение ⇗

Окончание табл. 26.3

Противомикробные средства		
Аминогликозиды		
29.	Амикацин	D
30.	Гентамицин	C
31.	Канамицин	D
32.	Нетилмицин	D
33.	Стрептомицин	D
34.	Тобрамицин	C
Тетрациклины		
35.	Доксициклин	D
36.	Тетрациклин	D
Макролиды		
37.	Азитромицин	B
38.	Джозамицин	—
39.	Кларитромицин	C
40.	Мидекамицин	—
41.	Рокситромицин	—
42.	Спирамицин	—
43.	Эритромицин	B
Рифамицины		
44.	Рифамицин	C
45.	Рифампицин	C
Линкозамиды		
46.	Клиндамицин	B
47.	Линкомицин	B
Хлорамфеникол		
48.	Хлорамфеникол	C
Гликопептиды		
49.	Ванкомицин	C
Оксазолидиноны		
50.	Линезолид	C
Антибиотики различных групп для системного применения		
51.	Спектиномицин	B
52.	Фосфомицин трометамол	B
Сульфаниламиды		
53.	Монокомпонентные сульфаниламиды	B, D — если перед родами
54.	Ко-тримоксазол (триметоприм + метоксазол)	C
Фторхинолоны		
55.	Левофлоксацин	C
56.	Ломефлоксацин	C
57.	Моксифлоксацин	C
58.	Норфлоксацин	C
59.	Офлоксацин	C
60.	Пефлоксацин	C
61.	Ципрофлоксацин	C

Противомикробные средства		
Хинолины		
62.	Оксолиновая кислота	C
63.	Нитроксолин	—
64.	Циноксацин	C
Производные нафтиридина		
65.	Налидиксовая кислота	B
66.	Пипемидовая кислота	—
Нитрофураны		
67.	Нитрофурал	B
68.	Нитрофурантоин	B
69.	Нифурател	—
70.	Фуразидин	B
71.	Фуразолидон	C
Противотуберкулезные средства		
72.	Изониазид	C
73.	Метазид	—
74.	Пиразинамид	—
75.	Протионамид	—
76.	Опиниазид	—
77.	Фтивазид	—
78.	Этамбутол	B
79.	Этионамид	—
Противопротозойные средства		
80.	Гидроксихлорохин	C
81.	Метронидазол	B
82.	Орнидазол	—
83.	Тенонитразол	B
84.	Тинидазол	B
85.	Хлорохин	C
Противогрибковые средства		
86.	Амфотерицин B	B
87.	Гризеофульвин	C
88.	Итраконазол	C
89.	Кетоконазол	C
90.	Клотримазол	B
91.	Миконазол	C
92.	Натамицин	—
93.	Нафтифин	B
94.	Нистатин	B
95.	Тербинафин	C
96.	Флуконазол	C
97.	Флуцитозин	C

Тема 4

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Лекция 27

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(*Е.П. Смирнова*)

История открытия. С момента описания патологических и физиологических эффектов гистамина прошло уже более 100 лет. Изучая свойства гистамина, Дейл и Лейдло (Dale and Laidlaw 1910, 1911 гг.) обнаружили, что он стимулирует сокращение многих гладких мышц и вместе с тем оказывает сильное сосудорасширяющее действие. Они обратили внимание на то, что у сенсибилизированных животных сразу после введения инертного в норме белка появлялись симптомы, напоминающие гистаминовое отравление. Объяснение нашлось спустя много лет, когда было открыто, что гистамин содержится в организме и высвобождается при аллергических реакциях немедленного типа и при повреждении тканей. В 1927 г. Бест и сотр. выделили гистамин из очень свежих образцов легких и печени и тем самым доказали, что это естественный компонент организма. Вскоре было показано, что он содержится и во многих других тканях, откуда и произошло его название — гистамин (от греч. *histos* — ткань).

Сегодня общеизвестно, что гистамин играет важнейшую физиологическую роль, участвует в комплексе систем иммунорегуляции и аллергических реакциях немедленного типа и хронического аллергического воспаления, регулирует секрецию соляной кислоты в желудке, высвобождение медиаторов в ЦНС и периферической нервной системе. Подтвердились и старые предположения о том, что действие гистамина опосредовано разными рецепторами.

К настоящему времени установлено четыре подтипа гистаминовых рецепторов, выполняющих в организме различные функции (*табл. 27.1*).

В обзоре о своей работе Дэниэл Бове писал: «*Три амина естественного происхождения — ацетилхолин, эпинефрин и гистамин, можно объединить вместе потому, что они имеют сходную химическую структуру, все присутствуют в жидкостях организма и проявляют характерную сильную фармакологическую активность. Они*

Таблица 27.1

Функции гистаминовых рецепторов

Подтип рецепторов	Функция и значение
H1-гистаминовые рецепторы (1966)	Медиация реакции гиперчувствительности и аллергического ответа (высвобождение провоспалительных медиаторов, интерлейкинов, цитокинов, клеточная адгезия, хемотаксис и др.) Регуляция цикла сон—бодрствование, потребления пищи, когнитивных функций в ЦНС
H2-гистаминовые рецепторы (1972)	Секреция соляной кислоты в желудке
H3-гистаминовые рецепторы (1983)	Регуляция активности гистамина и других нейротрансмиттеров в ЦНС, влияние на цикл сон—бодрствование, когнитивные функции, образование калорий и угнетение ноцицепции; пресинаптические рецепторы локализованы на адренергических, холинергических нервных окончаниях
H4-гистаминовые рецепторы (1994)	Активирует трансдукцию сигналов, ведущих к хемотаксису, аккумулированию эозинофилов и нейтрофилов в месте воспаления, активации CD4+-Т-клеток

являются алкалоидами, которые оказывают влияние на эффекты ацетилхолина. Также они являются симпатолитическими ядами, нейтрализующими обратные эффекты эпинефрина. Поэтому, мне кажется, возможным существование какой-то субстанции, являющейся специфическим антагонистом гистамина». Бове, который занимался поиском антагонистов ацетилхолина, поручил своей студентке Анне-Марии Штауб проверить некоторые из этих соединений против гистамина. Это привело к открытию в 1936 г. первого вещества, обладающего антигистаминной активностью. Штауб и Бове впервые установили, что один из аминов, представляющий собой эфир фенола — 2-изопропил-5-метилфеноксиэтилдиэтиламин, блокирует действие гистамина. Это вещество оказалось слишком токсично для клинического применения, но открыло двери для создания мепирамина (1944). Вскоре были созданы высокоэффективные дифенгидрамин и трипеленамин (1950). Наконец, в 1980-х гг. удалось создать H_1-блокаторы второго поколения, не оказывающие седативного действия.

Классификация. На сегодняшний день для лечения и профилактики аллергических болезней активно используются более 45 наименований антигистаминных препаратов (АГП). Традиционно АГП по химическому строению делятся на 6 групп: алкиламины, этаноламины, этилендиамины, фенотиазины, пиперазины и пиперидины (*табл. 27.2*).

Однако наиболее удобной и широко используемой считается классификация по поколениям (*табл. 27.3*). Разделение препаратов по поколениям обусловлено не только временем их создания, но принципиально различием их фармакодинамики и фармакокинетики, профилем безопасности и определяет как показания к назначению АГП, так и их клиническую эффективность.

Фармакодинамика. Для большинства АГП 1-го поколения отсутствуют клинически значимые и достоверные исследования фармакодинамики, исследований по изучению взаимосвязи концентрации лекарственных препаратов и их эффективности не проводилось. Для H_1-блокаторов 1-го поколения очень мало проспективных

Таблица 27.2

Классификация АГП по химической структуре

Группа	АГП	Группа	АГП
1. Алкиламины	Бромофенирамин Хлорфенирамин Дехлорфенирамин Фенирамин Диметинден Акривастин	4. Фенотиазины	Прометазин Тримепазин
2. Этаноламины	Карбиноксамин Клемастин Дифенгидрамин Дименгидринат Доксиламин фенилтоксамин	5. Пиперазины	Циклизин Меклизин Гидроксизин Цетиризин Левоцетиризин
3. Этилендиамины	Антазолин Пириламин Трипеленамин	6. Пиперидины	Азатадин Кетотифен Лоратадин Дезлоратадин Эбастин Левокабастин Терфенадин Фексофенадин

Таблица 27.3

Классификация АГП по поколениям

1-е поколение		2-е поколение	3-е поколение (метаболиты препаратов 2-го поколения)
Дифенгидрамин	Диметинден	Лоратадин	Фексофенадин
Клемастин	Гидроксизин	Цетиризин	Левоцетиризин
Прометазин	Ципрогептадин	Эбастин	Дезлоратадин
Мехитазин	Хифенадин	Рупатадина фумарат	Левокабастин
Хлоропирамин	Сехифенадин		

исследований как на здоровых добровольцах, так и на детях, пожилых людях и пациентах с нарушением функции почек или печени. Фармакодинамика большинства пероральных АГП 2-го поколения хорошо исследована. Она оценивалась измерением подавления гистамининдуцированной эритемы, которая, как было показано, лучше коррелирует с захватом H_1-рецепторов свободной фракцией ЛС, чем концентрация препаратов в плазме или даже в тканях (см. *табл. 27.4* далее). Длительность действия АГП 2-го поколения и их метаболитов составляет не менее 24 ч, что обеспечивает возможность однократного использования в сутки и повышает приверженность к лечению пациентов. При длительном применении толерантность не развивается. После прекращения регулярного ежедневного использования АГП 2-го поколения демонстрируют остаточное действие, такое как подавление ответа на аллергический кожный тест (подавление эритемы и пузырей), вызванный назальный или конъюнктивальный аллерген-тест у пациентов с аллергическим ринитом или

конъюнктивитом. Так, фексофенадин проявляет резидуальный эффект на протяжении 2 дней после окончания приема ЛС, эбастин, цетиризин, левоцетиризин — 3 дней, а лоратадин и дезлоратадин — 7 дней после регулярного использования.

Более 50 лет АГП описывались как антагонисты H_1-рецепторов или блокаторы H_1-рецепторов. Однако эти устаревшие термины не отражают точно их молекулярный механизм действия. Современное представление о механизме действия антагонистов H_1-рецепторов связано с конформацией и стабилизацией H_1-рецепторов в неактивном состоянии (обратный агонизм) больше, чем с чистой блокадой рецепторов, препятствующей их агонистиндуцируемой активации. Взаимодействуя с неактивными рецепторами, АГП препятствуют их активации (*рис. 27.1, цв. вкл.*).

Дополнительным свойством АГП 2-го поколения отмечается наличие противовоспалительного действия. В ранней фазе развития аллергической реакции ведущая роль принадлежит гистамину, который повышает проницаемость сосудистой стенки и вазодилатацию, вызывая отек, ринорею, гиперемию. Через несколько часов начинается поздняя фаза аллергической реакции, во время которой активируется клеточный ответ: адгезия циркулирующих нейтрофилов и инфильтрация тканей; активированные воспалительные клетки также высвобождают провоспалительные медиаторы (цитокины, лейкотриены и простагландины), пролонгируя и усиливая аллергический каскад. Противовоспалительный эффект новых АГП включает down-регуляцию высвобождения медиаторов воспаления, экспрессии цитокинов, клеточной адгезии, хемотаксиса и up-регуляцию иммунореактивности нейтрофилов и эпителиальных клеток, количества и функции β-адренорецепторов. Механизм противовоспалительного эффекта АГП связан с подавлением экспрессии гена — регулятора нуклеарного фактора каппа В (NF-κB). NF-κB регулирует продукцию большинства провоспалительных цитокинов и активируется через H_1-рецепторы даже в отсутствие гистамина. АГП 2-го поколения подавляют активность NF-κB. По выраженности этого эффекта препараты располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин >лоратадин > фексофенадин.

Селективность H_1-блокаторов — наиболее важная характеристика фармакодинамики, в т. ч. выраженности побочных эффектов. АГП 1-го поколения имеют невысокую селективность действия к H_1-рецепторам; препараты 2-го поколения отличаются высокой селективностью действия на H_1-рецепторы. Так, дезлоратадин имеет в 60 раз большую аффинность к H_1-рецепторам, чем H_2-рецепторам. АГП 2-го поколения характеризуются высокой степенью аффинности к H_1-рецепторам и медленной диссоциацией из связи с ними.

Ввиду того что H_1-рецепторы на 45% имеют строение, гомологичное с мускариновыми рецепторами, АГП потенциально могут взаимодействовать с М-холинорецепторами, проявляя холинобликирующие эффекты (сухость во рту, задержка мочи, запор, тахикардия и др.). Антихолинергические эффекты наблюдаются в основном при приеме препаратов 1-го поколения. Максимальная плазменная концентрация дезлоратадина при применении терапевтических доз в 10 раз меньше необходимой концентрации для проявления М-холиноблокирующего действия *in vitro*. Фексофенадин и левоцетиризин также не показывают клинически значимой антихолинергической активности.

Фармакокинетика. Большинство АГП 1-го поколения были представлены еще до того, как появились регуляторные органы и требования к клинико-фармакологическим исследованиям новых ЛС. Поэтому оказалась недоступной как информация о фармакодинамике, так и о фармакокинетике большинства из них. В отличие от них для большинства АГП 2-го поколения фармакокинетика хорошо исследована не только у здоровых взрослых добровольцев, но также у детей, пожилых людей, пациентов с нарушением функции почек или печени. Хорошо изучены также их лекарственные взаимодействия, взаимодействие с пищей, лекарственными травами. Фармакокинетические характеристики АГП оказывают влияние на межиндивидуальные колебания, скорость начала и длительность эффектов.

АГП 1-го поколения быстро абсорбируются из ЖКТ. Большинство из них начинает действовать через 30 мин, эффект достигает максимума через 1–2 ч и сохраняется в течение 4–12 ч. Прежде всего такая кратковременность клинического действия связана с быстрым метаболизмом и экскрецией почками. АГП 1-го поколения метаболизируются в основном путем гидроксилирования и метилирования; кроме того, они индуцируют микросомальные ферменты печени цитохрома P_{450}. В виде метаболитов выводятся почками в течение суток.

АГП 2-го поколения хорошо абсорбируются из ЖКТ. Прием с пищей замедляет абсорбцию лоратадина, увеличивая его *AUC* и время достижения *Cmax*. При этом прием пищи, алкоголя на фармакологические свойства дезлоратадина не влияет. Существенного влияния на скорость абсорбции цетиризина и левоцетиризина прием пищи не оказывает, несколько снижая скорость их всасывания. Прием эбастина с жирной пищей ускоряет его абсорбцию, но к изменению времени достижения *Cmax* не приводит. После перорального применения, *Cmax* в плазме крови эти ЛС достигают в течение 1–2 ч. Период полувыведения составляет для цетиризина и левоцетиризина от 7 ч, лоратадина — 11 ч, дезлоратадина — до 27 ч (*табл. 27.4*).

У пациентов с аллергическим ринитом и аллергическим конъюнктивитом аллерген-тесты позволили также получить клинически значимую информацию о начале и длительности их действия (*табл. 27.5*). При этом была продемонстрирована некоторая системная абсорбция местных форм АГП.

Объем распределения АГП достаточно небольшой, это означает, что внутриклеточные рецепторы остаются незанятыми. Принимая во внимание, что H_1-рецепторы широко распространены по всему организму, обнаружены в гладкой мускулатуре, эпителиальных и эндотелиальных клетках, эозинофилах и нейронах, легко доступны току крови, АГП не требуется большого объема распределения для своего действия. Преимущества низкого объема распределения включают минимальную дозозависимую токсичность для клеток и органов, минимальную межиндивидуальную вариабельность терапевтического ответа, снижение вероятности нежелательных лекарственных взаимодействий, а также отсутствие накапливания ЛС в сердце и печени (*табл. 27.6*).

Некоторые из этих АГП 2-го поколения, такие как лоратадин и дезлоратадин, метаболизируются, другие — нет. Например, цетиризин и левоцетиризин выводятся практически в неизмененном виде с мочой, фексофенадин элиминируется в неизмененном виде с желчью. Минимальные межиндивидуальные различия плазменных концентраций отмечаются для препаратов, имеющих наименьшую степень метаболизации. Так, дезлоратадин, левоцетиризин и фексофенадин в отличие от своих

предшественников, характеризуются низкой степенью пресистемного метаболизма, что демонстрирует стабильную фармакокинетику. Вместе с тем дезлоратадин подвергается метаболизму в печени с участием цитохрома P_{450} (CYP3A4) и глюкуронилтрансферазы, тогда как фексофенадин и левоцетиризин не взаимодействуют

Таблица 27.4

Фармакокинетика и фармакодинамика пероральных АГП

Препарат	*Tmax*, ч	*T½*, ч	Начало действия, ч	Продолжительность действия, ч	Экскреция, % (ЖКТ/почки)
Хлоропирамин	2	6–8	?	3–6	Преимущественно почками
Дифенгидрамин	2–4	4–8	1/4–1/2	4–6	6/94
Диметинден	2	6* 11**	0,5	12	?
Клемастин	2–4	1-я фаза: 3,6 ± 0,9 2-я фаза: 37 ± 16	2	8–12	Преимущественно почками
Цетиризин	1,0 ± 0,5	6,5–10	0,7	≥ 24	10/60
Дезлоратадин	1–3	27	2–2,6	≥ 24	47/41
Фексофенадин	1–3	11–15	1–3	24	80/12
Левоцетиризин	0,8 ± 0,5	7 ± 1,5	0,7	> 24	13/86
Лоратадин (метаболит — дезкарбоэтоксилоратадин)	1,2 ± 0,3 (1,5 ± 0,7)	7,8 ± 4,2 (24 ± 9,8)	2	24	40/20
Эбастин (активный метаболит — каребастин)	2,6–4	15–19 — для каребастина	1	24	0/95
Рупатадин	0,75–1,0	6 (4,3–14,3)	2	24	61/35

* В виде капель.

** В виде капсулы пролонгированного действия.

Таблица 27.5

Фармакокинетика и фармакодинамика назальных/глазных АГП

Препарат	*Tmax*, ч	*T½*, ч	Начало действия, ч	Продолжительность действия, ч
Алкафтадин (глазные)	0,25	8–12	0,05	24
Азеластин (метаболит: дезметилазеластин; глазные/назальные)	5,3 ± 1,6 (20,5)	22–27,6 (54 ± 15)	0,5	12
Олопатадин (глазные/назальные)	0,5–2	8–12	0,25	12–24
Кетотифен (глазные)	2–4	20–22	0,25	12
Левокабастин (глазные/назальные)	1–2	35–40	0,25	12

Таблица 27.6

Объем распределения АГП

Лекарственное средство	Объем распределения (*Vd*, л/кг)	Лекарственное средство	Объем распределения (*Vd*, л/кг)
Хлорфенирамин	3	Левоцетиризинг	0,4
Дифенилгидрамин	5	Фексофенадин	5,6
Гидроксизин	13–19	Лоратадин	120
Цетиризин	0,5	Дезлоратадин	49

с цитохромом P_{450}, что минимизирует риск лекарственных взаимодействий с индукторами или ингибиторами цитохрома P_{450}.

Дезлоратадин и левоцетиризин не показали клинически значимых лекарственных взаимодействий с кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, циметидином, флуоксетином, тогда как совместное применение фексофенадина с эритромицином и кетоконазолом приводит к существенному увеличению его концентрации. Кроме того, фексофенадин является субстратом для нескольких мембранно-связанных транспортеров, осуществляющих эфлюкс ЛС (Р-гликопротеин, транспортер органических анионов). В результате биодоступность и другие параметры фармакокинетики фексофенадина (*AUC*, *Cmax*) значительно возрастают при сочетании с приемом грейпфрутового, апельсинового и яблочного соков, которые служат ингибиторами транспортеров.

Метаболиты АГП 2-го поколения характеризуются достаточно большой скоростью достижения *Cmax* (*Tmax* 1–3 ч) и быстрым началом действия. Так, в тестах с гистамининдуцированными кожными пузырями дезлоратадин, левоцетиризин и фексофенадин через 4 ч ингибировали их образование. FDA констатирует время начала эффекта АГП с момента развития статистически значимых изменений конечной точки аллергического заболевания. Для дезлоратадина начало действия отмечено через 1,25–3 ч, для левоцетиризина и фексофенадина — через 0,75–1 ч. К тому же препараты отличаются большой продолжительностью эффекта с возможностью однократного приема в сутки.

Побочные эффекты АГП. На протяжении 70 лет АГП преподносились медицинскому сообществу и широкой общественности как безопасные ЛС, несмотря на объемные данные медицинской литературы о их токсичности и побочных эффектах, в т.ч. в отношении ЦНС, являющихся следствием обратного агонизма к H_1-рецепторам нервной системы.

Среди важного дифференциального фактора, отличающего АГП между собой, выделяют выраженность седативного побочного эффекта. Результатами значимого проникновения АГП 1-го поколения в ЦНС наблюдаются слабость, сонливость, снижение бодрствования, головокружение, нарушаются когнитивные функции (ухудшаются память, способность к обучению, вождению), замедляется психомоторная активность, отмечается дискинезия, повышается риск развития травм и повреждений, у новорожденных — респираторный дистресс-синдром.

В отличие от препаратов 1-го поколения АГП 2-го поколения и их метаболиты имеют плохую проницаемость через ГЭБ, почти не вызывают седацию и другие побочные эффекты со стороны ЦНС. Исследования последних лет показали, что концен-

трация лекарственных препаратов в ЦНС зависит от таких факторов, как липофильность, способность к ионизации и участие механизма эффлюкса через транспортер Р-гликопротеин. АГП 2-го поколения — субстраты для Р-гликопротеина, который осуществляет эффлюкс препаратов из ЦНС и контролирует их проникновение через ГЭБ. Отсутствие или минимально выраженное седативное побочное действие препаратов 2-го поколения связано с эффективным эффлюксом через ГЭБ. Поэтому АГП 1-го поколения называют седативными препаратами, АГП 2-го поколения — неседативными.

Поскольку АГП 1-го поколения исходно были получены из тех же химических веществ, что и холинергические мускариновые антагонисты, а также были разработаны транквилизаторы, антипсихотические вещества, совсем не удивительно, что они имеют низкую селективность в отношении H_1-гистаминовых рецепторов и часто взаимодействуют с рецепторами других биологически активных аминов, вызывая уже упоминавшиеся антимускариновые, анти-α-адренергические и антисеротониновые эффекты. Они способны вызывать множественные побочные эффекты. Для антимускариновых эффектов характерны сухость во рту, задержка мочи, запоры, тахикардия, нарушение зрения. АГП 1-го поколения могут обострять глаукому и вызывать острую задержку мочи при аденоме предстательной железы. Антисеротониновые эффекты включают повышение аппетита и массу тела, антиадренергические эффекты — головокружение и ортостатическую гипотензию.

Кардиотоксичность АГП впервые была описана в 1986 г. для астемизола и терфенадина (при использовании высоких доз и при комбинации с ингибиторами P_{450} — макролидами, кетоконазолом.) АГП 1-го поколения взаимодействуют с калиевыми, натриевыми каналами кардиомиоцитов и вызывают синдром удлиненного интервала *QT,* рефлекторную тахикардию из-за вазодилатации и гипотонии, серьезные полиморфные аритмии, например *torsades de pointes,* блокаду сердца. Эти эффекты были отмечены при использовании прометазина, бромфенирамина и дифенгидрамина. Клинически значимых кардиотоксичных эффектов АГП 2-го поколения не зарегистрировано.

Принципы выбора АГП. АГП широко применяются в лечении как аллергических, так и неаллергических заболеваний (*табл. 27.7*). При выборе АГП необходимо учитывать такие характеристики, как клиническое состояние пациента, течение и тяжесть заболевания, быстрота начала действия ЛС, продолжительность эффекта и кратность приема АГП, особенности фармакокинетики (распределение, особенно в ЦНС, метаболизм, период полувыведения, лекарственные взаимодействия), выраженность побочных эффектов (в первую очередь седативного), влияние на качество жизни.

Аллергические заболевания, при которых АГП препараты выбора. ***Аллергический ринит.*** Пероральные АГП 2-го поколения предотвращают и уменьшают чихание, зуд и ринорею, которые характерны для раннего аллергического ответа. Вместе с тем оказывают незначительный эффект на заложенность носа, характерную для более позднего аллергического ответа. Некоторые АГП имеют фиксированную комбинацию с деконгестантами (псевдоэфедрином, фенилэфрином, фенилпропаноламином). Пероральные АГП более эффективны, чем кромоны и монтелукаст, но уступают по эффективности назальным глюкокортикоидам.

Назальные формы АГП имеют более быстрое начало действия по сравнению с пероральными формами (например, 15 мин для назального азеластина против

Таблица 27.7

Заболевания, при которых используются АГП

Заболевания, при которых АГП — препараты выбора (I, A)	Заболевания, при которых АГП — не препараты выбора (II–IV, B, C, D)	Расстройства ЦНС
Аллергический ринит Аллергический конъюнктивит Крапивница	Атопический дерматит Астма Анафилаксия Неаллергический ангионевротический отек Инфекции верхних отделов дыхательных путей Отит Синусит Назальные полипы Неспецифический кашель Неаллергический неспецифический зуд	Бессонница Тревога Предоперационная седация Аналгезия Мигрень Серотониновый синдром Акатизия Головокружение Укачивание

150 мин перорального дезлоратадина). У пациентов с сезонным аллергическим ринитом назальные формы АГП более эффективны, чем пероральные, особенно при облегчении заложенности носа. Они улучшают состояние у больных, не отвечающих на пероральные АГП, и пациентов с вазомоторным ринитом. При рекомендации пациентам назальной или пероральной формы АГП должны быть учтены их предпочтения. Существует также комбинированный назальный спрей азеластина с флутиказоном, оказывающий значительно большее облегчение симптомов, включая заложенность носа, чем каждый из препаратов в отдельности.

Аллергический конъюнктивит. АГП назначаются перорально или местно, в конъюнктивальный мешок способствуют уменьшению зуда, покраснения, слезотечения и отека, характерных для раннего аллергического ответа. Глазные капли, содержащие АГП, имеют быстрое начало действия (3–15 мин). У пациентов с аллергическим конъюнктивитом назначение АГП имеет более благоприятное соотношение польза/риск, чем ЛС других групп, включая глазные НПВП, глазные деконгестанты и глазные глюкокортикостероиды.

Крапивница. АГП у больных острой крапивницей, протекающей менее 6 нед., или хронической крапивницей, длящейся 6 нед. и более, уменьшают зуд и количество, размер и объем пузырей и эритемы. У пациентов с острой крапивницей их действие недостаточно изучено. Тем не менее в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 18 мес. цетиризин и левоцетиризин продемонстрировали способность к уменьшению крапивницы у детей с атопическим дерматитом.

У пациентов с хронической крапивницей АГП 1-го поколения используются, несмотря на отсутствие достаточных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований их эффективности и безопасности. Напротив, высокого качества исследования АГП 2-го поколения, таких как цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин, доказали свою способность в стандартных дозировках уменьшать симптомы и улучшать качество жизни пациентов.

На сегодняшний день руководства по лечению хронической крапивницы рекомендуют АГП 2-го поколения как ЛС выбора (сильная рекомендация, высокий уровень доказательств).

Другие заболевания и состояния. Небольшие РКИ сообщают о профилактике и лечении зуда и эритемы у пациентов с мастоцитозом, профилактике и облегчении симптомов зуда и локальной аллергической реакции на укусы комара, уменьшение побочных реакций при проведении аллергеноспецифической иммунотерапии против укусов насекомых.

Аллергические заболевания, при которых АГП не препараты выбора. АГП применяются при многих заболеваниях, когда доказательная база их эффективности и безопасности отсутствует и не подтверждена РКИ, которые требуются в соответствии с существующими стандартами.

Атопический дерматит. При атопическом дерматите гистамиин реализует свои эффекты через H_4-рецепторы, кроме того, в патогенезе играют важную роль и другие медиаторы, включая IL-31 и другие цитокины. На сегодняшний день нет высококачественных РКИ для АГП, подтверждающих их эффективность у пациентов с атопическим дерматитом. Несмотря на отсутствие таких исследований, АГП 1-го поколения все еще используются благодаря их седативным эффектам. Оптимальная терапия при атопическом дерматите включает использование топических глюкокортикоидов, топических ингибиторов кальциневрина, средств по восстановлению кожного барьера, при необходимости — антибактериальных ЛС.

Бронхиальная астма. АГП могут быть полезны у пациентов с сопутствующей сезонной астмой и аллергическим ринитом. Однако эти препараты не служат средством выбора. Оптимальными ЛС для контроля за персистирующей бронхиальной астмой считаются ингаляционные глюкокортикостероиды с β-адреномиметиками длительного действия или монтелукаст, либо β-адреномиметики короткого действия для купирования симптомов удушья.

Анафилаксия. Согласно Кокрейновскому систематическому обзору, включавшему 2070 исследований АГП в лечении анафилаксии, не было проведено ни одного РКИ, убедительно продемонстрировавшего доказательства их применения при этой патологии. Начало действия пероральных АГП медленное (0,7–2,6 ч). Они уменьшают зуд и крапивницу, но не препятствуют и не уменьшают ларингеальный отек, обструкцию нижних отделов респираторного тракта или шок и не считаются жизненно важными препаратами выбора, как эпинефрин (адреналин).

Неаллергический ангиоотек. При отсутствии зуда, крапивницы ангиоотек является неаллергическим, вызывается не гистамином, не предотвращается и не купируется применением АГП.

Другие заболевания. АГП используют для лечения инфекций верхних дыхательных путей, острого среднего отита, синусита, полипов носа, неспецифического кашля, неаллергического неспецифического зуда. Вместе с тем их эффективность и безопасность при вышеперечисленных заболеваниях не подтверждена в РКИ с высоким уровнем доказательности.

Применение АГП при беременности. Эпидемиологические данные и метаанализ 24 КИ (1960–1991), включающие более чем 200 тыс. женщин, принимавших АГП 1-го поколения в I триместре, не показали повышения фетального риска, врожденных мальформаций (*OP* = 0,76). Тем не менее существующие литературные

данные указывают на потенциальное тератогенное действие АГП в I триместре, возможность формирования расщелины нёба у животных и человека. База данных по применению у беременных женщин АГП 2-го поколения меньшая, но различий с контролем по частоте развития больших мальформаций и неблагоприятных исходов родов не выявлено. И тем не менее применение некоторых АГП возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорожденного**.** Так, допускается использование лоратадина и цетиризина в II–III триместрах. АГП должны применяться под строгим контролем врача.

Согласно рекомендациям FDA, по степени риска воздействия препаратов на плод к категории B (при применении ЛС нельзя исключить наличие потенциального риска для плода) отнесены хлорфенирамин, дифенгидрамин, лоратадин, цетиризин, левоцетиризин; к категории C (назначение препаратов сопряжено с развитием существенного риска для плода) — клемастин, кетотифен, дезлоратадин, фексофенадин.

Применение в детском возрасте. Период полувыведения АГП у детей почти вдвое короче, чем у взрослых, поэтому рекомендуемая кратность применения 2 р./сут. Кроме того, возможны особые побочные эффекты АГП 1-го поколения у детей: угнетение дыхания, апноэ во сне, парадоксальная стимуляция ЦНС (гиперактивность, невроз, судороги).

В соответствии с принципами доказательной медицины нужно помнить (и ограничивать их применение в соответствующих клинических ситуациях), что АГП неэффективны в лечении бронхиальной астмы у детей (кроме кетотифена, метаанализ 2004 г.), при лечении среднего отита у детей (метаанализ 2006 г.), в лечении ОРВИ (метаанализ 2003 г., *OP* = 0,97), неэффективны для лечения кашля у детей (метаанализы 2004 г., 2006 г.).

Для использования АГП введены возрастные ограничения (*табл. 27.8–27.10*).

Таблица 27.8

Пероральные АГП 2-го поколения: рекомендуемые дозы

ЛС	Форма выпуска	Взрослые	Дети
Цетиризин	Таб. 10 мг Капли для приема внутрь, 10 мг/мл	Таб. 5–10 мг/сут	6–11 мес.: 2,5 мг (5 кап.) — 1 р./сут 12–23 мес.: 2,5 мг (5 кап.) — 2 р./сут 2–5 л: 5 мг (10 кап.) — 1 р./сут или 2,5 мг 2 р./сут
Цетиризин/ псевдоэфедрин	Таб. 5 мг/120 мг ER	1 таб. 2 р./сут	≥ 12 лет: 1 таб. 2 р./сут
Дезлоратадин	Таб. 5 мг, покрытые пленочной оболочкой Таб. 2,5 или 5 мг для рассасывания; Р-р д/приема внутрь 0,5 мг/ 1 мл. Сироп 500 мкг/1 мл	Таб. 2,5–5 мг 1 р./день Р-р 10 мл 1 р./сут Сироп 5 мг (10 мл) 1 р./сут	Таб.: ≥ 12лет — 1 таб. 2,5–5 мг/сут Р-р: ◆ 1–5 лет — 2,5 мл (1,25 мг) 1 р./сут ◆ 6–11 лет — 5 мл (2,5 мг) 1 р./сут

ЛС	Форма выпуска	Взрослые	Дети
			◆ ≥ 12 лет — 10 мл (5 мг) 1 р./сут Сироп: ◆ 1–5 лет — 1,25 мг (2,5 мл сиропа) 1 р./сут ◆ 6–11 лет — 2,5 мг (5 мл сиропа) 1 р./сут; ◆ ≥ 12 лет — 5 мг (10 мл сиропа) 1 р./сут
Дезлоратадин/ псевдоэфедрин*	Таб. 2,5 мг/120 мг ER Таб. 5 мг/240 мг ER	1 таб. 2 р./сут 1 таб. 1 р./сут	≥ 12 лет: 1 таб. 2 р./сут ≥ 12 лет: 1 таб. 1 р./сут
Фексофенадин	Таб. по 30, 120 и 180 мг Сироп* во флаконах по 50, 60 и 100 мл	60 мг 2 р./сут или 120 мг 1 р./сут или 180 мг 1 р./сут При ХПН с осторожностью: 30 мг однократно	6–11 лет: 30 мг 2 р./сут ≥ 12 лет: 120–180 мг 1 р./сут
Фексофенадин/ псевдоэфедрин*	Таб. 60 мг/120 мг ER Таб. 120 мг/240 мг ER	1 таб. 2 р./сут 1 таб. 1 р./сут	≥ 12 лет: 1 таб. 2 р./сут ≥ 12 лет: 1 таб. 1 р./сут
Левоцетиризин	Таб. 5 мг Капли 0,5 мг/мл	5 мг 1 р./день	2–6 лет: 1,25 мг 1 р./сут (5 кап.). ≥ 6 лет: 1 таб. или 1 мл (20 кап.) в день
Лоратадин	Таб.10 мг Таб. 10 мг для приготовления шипучего напитка Сироп 1 мг/мл	Таб. 10 мг 1 р./сут	2–6 лет: 5 мг (1 мерная ложка — 5 мл) сиропа 1 р./сут ≥ 6 лет: 10 мг (2 мерные ложки — 10 мл) сиропа или 1 шипучая таб. 1 р./сут
Лоратадин/ Псевдоэфедрин	Таб. 5 мг/120 мг ER Таб. 10 мг/240 мг ER	1 таб. 1–2 р./день	≥ 12 лет: 1 таб. 1–2 р./сут

* В Российской Федерации не зарегистрирован; ER — *extended release*/длительное высвобождение.

Таблица 27.9

Назальные АГП: рекомендуемые дозы

ЛС/уровень доказательности	Форма выпуска	Взрослые	Дети
Азеластин (С,2^+)	Спрей 0,01% 10 мл, 30 мл (0,14 мг — 1 доза)	По 1–2 дозе в каждый носовой ход 2 р./день	≥ 6 лет: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 р./день

Продолжение ⇩

Окончание табл. 27.9

ЛС/уровень доказательности	Форма выпуска	Взрослые	Дети
			≥ 12 лет: по 1–2 дозе (280 мкг/0,28 мл) в каждый носовой ход 2 р./день утром и вечером
Левокабастин (С,2^+)	Флакон 10 мл 0,05% р-р (1 мл 500 мкг)	По 1–2 спрея в каждый носовой ход 2 р./сут	≥ 6 лет: по 1–2 спрея в каждый носовой ход 2 р./сут

Таблица 27.10

Глазные АГП: рекомендуемые дозы

ЛС/уровень доказательности	Форма выпуска	Применение	
		взрослые	дети
Азеластин (А)	Флакон 6 мл 0,05%	По 1 кап. 2–3 р./день в конъюнктивальный мешок	≥ 4 лет: по 1 кап. 2 р./день в конъюнктивальный мешок
Дифенгидрамин (Д)	0,2% и 0,5% раствор	По 1 кап. 2–5 р./сут в конъюнктивальный мешок	≥ 2 лет: по 1 кап. 1 р./день в конъюнктивальный мешок
Дифенгидрамин/ нафазолин/	Флакон: 5 и 10 мл (1 мл: 1 мг/330 мкг); (1 мл: 1 мг/0,25 мг)	По 1 кап. 2–3 р./день в конъюнктивальный мешок	≥ 2лет: по 1 кап. 2 р./день в конъюнктивальный мешок
Дифенгидрамин/ нафазолин/ цинка сульфат (Д)	Флакон 5 мл (1 мл: 1 мг/1 мг/1 мг)	По 1 кап. 2 р./день в конъюнктивальный мешок	≥ 6 лет: по 1 кап. 2 р./день в конъюнктивальный мешок
Антазолин/ нафазолин	Флакон 10 мл (1 мл: 5 мг/0,25 мг)	По 1 кап. 3–4 р./день в конъюнктивальный мешок	≥ 6 лет: по 1 кап. 2 р./день в конъюнктивальный мешок
Олопатадин	Флакон 5 мл 0,1% р-р	По 1 кап. 2–3 р./день в конъюнктивальный мешок	≥ 3 лет: по 1 кап. 2 р./день в конъюнктивальный мешок
Левокабастин	Флакон 4 мл 0,05% р-р (1 мл 500 мкг)	По 1 кап. 2 р./день в конъюнктивальный мешок	≥ 12 лет: по 1 кап. 2 р./день в конъюнктивальный мешок

Так, капли цетиризина разрешены к применению с 6 мес., сироп клемастина применяется у детей с года, лоратадин и прометазин — с 2 лет, сироп дезлоратадина и таблетки клемастина — с 5 лет, таблетки дезлоратадина, фексофенадина, акривастина — с 12 лет.

Лекция 28

МУКОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

(*С.К. Зырянов*)

Актуальность изучения болезней органов дыхания в Российской Федерации остается традиционно высокой. Подъем заболеваемости острыми респираторно-вирусными инфекциями, бронхитами и пневмониями связан с сезонными и климатическими факторами, с особенностями трудовой деятельности человека в различных климатогеографических условиях (переохлаждение, переутомление, стрессы, профессиональные вредности, курение и др.).

Основные задачи терапии болезней органов дыхания состоят в выявлении и устранении причин обострения, повышении выносливости дыхательной мускулатуры, снижении нагрузки на аппарат дыхания путем повышения проходимости дыхательных путей и удаления избыточного бронхиального секрета. Накопление секрета в просвете бронхов может быть связано с гиперсекрецией слизи или с нарушением механизма ее мукоцилиарного транспорта либо с тем и другим одновременно. Секреторная деятельность желез контролируется холинергической иннервацией, деятельность бокаловидных клеток зависит от механизмов раздражения, а эффективный мукоцилиарный транспорт — от деятельности реснитчатого эпителия, реологических свойств и объема слизи, т.е. от нагрузки, с которой предстоит справиться ресничкам. Медикаментозное воздействие должно быть направлено на коррекцию всех звеньев патогенеза, ответственных за дренажную функцию бронхов: увлажнение слизистой оболочки бронхов, фибрино- и муколизис, стимуляцию откашливания.

Трахеобронхиальный секрет характеризуется определенными свойствами, от которых зависит его способность к текучести: вязкостью, эластичностью и адгезией. По физико-химической структуре он представляет собой коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: жидкой (золя) и вязкоэластичной (геля). Гель формируется из золя при смешивании с секретом бокаловидных клеток и мукоидных желез. Гли-

копротеиды геля формируют фибриллярную структуру, «прошитую» водородными связями. Гель способен перемещаться только после повышения предела текучести, когда разрываются поперечные дисульфидные и водородные связи. Важнейшим механизмом очистки дыхательных путей от геля служит работа ресничек цилиарных клеток. При заболеваниях бронхов развивается нарушение обоих механизмов (образования секрета и его выведения) и соответственно возникает потребность в применении препаратов, их корректирующих.

В ответ на воздействие повреждающего инфекционного и неинфекционного агента первой реакцией слизистой трахеобронхиального дерева выступает развитие воспалительной реакции с гиперсекрецией слизи. До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер, но в дальнейшем изменяется не только количество, но и качество бронхиального секрета. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой начинают продуцировать вязкую слизь, т.к. изменяется ее химический состав в сторону увеличения содержания гликопротеинов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению фракции геля, его преобладанию над золем и соответственно к повышению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета. Развитию гипер- и дискринии способствует также значительное увеличение как количества, так и площади распространения бокаловидных клеток, вплоть до терминальных бронхиол.

Изменение вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета сопровождается существенными качественными изменениями его состава: снижением содержания секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина, лизоцима — основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью.

В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета ***нарушается также подвижность ресничек мерцательного эпителия***, что блокирует их очистительную функцию. С повышением вязкости скорость движения бронхиального секрета замедляется или прекращается вовсе. Густой и вязкий бронхиальный секрет со сниженным бактерицидным потенциалом — хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов).

Повышение вязкости, замедление продвижения бронхиального секрета способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в толщу слизистой оболочки бронхов. Это приводит к усугублению воспалительного процесса, нарастанию бронхиальной обструкции, формированию оксидативного стресса.

В настоящее время существует несколько классификаций муколитических и отхаркивающих средств: по фармакодинамическому эффекту, определяющему изменение реологических свойств мокроты или активности ресничек мерцательного эпителия, и по механизму действия.

Фармакодинамика отхаркивающих и муколитических средств реализуется через увеличение глубины золь-слоя мокроты, изменение вязких и уменьшение адгезивных свойств гель-слоя мокроты путем повышения активности ресничек и ликвидации бронхоспазма. На этом основании можно выделить следующие группы препаратов.

По механизму действия муколитики и отхаркивающие средства делят на следующие группы.

1. Стимуляторы мукоцилиарной функции: β-адреномиметики, теофиллины.
2. Отхаркивающие средства:
   - препараты рефлекторного действия (воздействующие через гастропульмональный мукокинетический вагальный рефлекс):
     – растительного происхождения — трава термопсиса, корень алтея, корень солодки, корень истода, корневище с плодами синюхи, трава фиалки, побеги багульника болотного;
     – синтетические — терпингидрат, натрия бензоат;
   - препараты резорбтивного (прямого) действия:
     – растительного происхождения — трава чабреца, корневище с корнями девясила, плоды аниса обыкновенного, эфирные масла (мяты, эвкалипта, фенхеля и др.);
     – синтетические — йодиды калия и натрия (KJ и NaJ), аммония хлорид, натрия гидрокарбонат.
3. Муколитические средства, уменьшающие вязкость мокроты и облегчающие ее выделение:
   - протеолитические ферменты: трипсин кристаллический, химотрипсин кристаллический, химопсин, террилитин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза;
   - синтетические: АЦЦ (бротис, мукосольвин), карбоцистеин (бронкатар, мукодин), месна (мистрабон, мукофлюид).
4. Мукорегуляторы — средства, стимулирующие образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости:
   - производное алколоида визина: бромгексин (бисолвон, сольвин, флегамин);
   - активный метаболит бромгексина: амброксола гидрохлорид (амбробене, бронхопронт, дигноброксол, ларилин, лазолван).

Рассмотрим подробнее механизмы действия препаратов указанных группы.

Отхаркивающие средства. Алкалоиды и сапонины растений, стимулирующие отхаркивание рефлекторно, раздражают рецепторы блуждающего нерва на слизистой оболочке желудка, что формирует начальную стадию возбуждения рвотного центра. В ответ увеличивается отделение слизи в желудке, кишечнике и жидкого секрета в дыхательных путях, усиливаются перистальтика бронхов и мерцания ресничек, что обеспечивает отхождение мокроты. В больших дозах могут вызвать рвоту. Препараты рефлекторного действия назначают внутрь, обычно за полчаса до еды. Особенность данных препаратов заключается в их коротком периоде полувыведения, что требует частого (каждые 2 ч) приема.

К препаратам рефлекторного действия относятся корень алтея и смесь полисахаридов из травы алтея лекарственного — мукалтин, корни солодки и соль глицирризиновой кислоты, выделенной из корней солодки голой, — глицирам, корни истода, корневища с корнями синюхи, девясила, листья подорожника, мать-и-мачехи, трава чабреца, фиалки. Эти препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно влияют на бронхи и бронхиальные железы, усиливая их секрецию.

Препараты этой группы способствуют:

- регидратации слизи за счет увеличения транссудации плазмы;
- усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет перистальтических сокращений бронхиальной мускулатуры;
- повышению активности мерцательного эпителия.

Дополнительным механизмом действия препаратов корней солодки и глицирама выступает их противовоспалительная активность в связи с тем, что глицирризиновая кислота, выделенная из корней солодки голой, обладает глюкокортикоидной активностью, таким образом, эти препараты хорошо применять также при лечении легких форм бронхиальной астмы, аллергических дерматитах, для уменьшения явлений синдрома отмены при прекращении приема глюкокортикоидов (глицирам, таб. 0,05 г).

Отхаркивающие *средства резорбтивного* (*прямого*) *действия,* всасываясь в кишечнике, активно выделяются слизистой бронхов и стимулируют секрецию бронхиальных желез, способствуя разжижению и отделению мокроты. Назначают внутрь. Эффективно ингаляционное введение, особенно препаратов растительного происхождения.

Как было отмечено ранее, к синтетическим препаратам резорбтивного действия относятся KJ, NaJ (легкорастворимые в воде кристаллы), а также аммония хлорид и натрия гидрокарбонат. Выделяясь после абсорбции из ЖКТ через слизистые оболочки дыхательных путей, йод вызывает гиперемию и увеличение секреции бронхиальных желез, разжижает слизь, нормализует тонус мышц бронхов и тем самым способствует удалению секрета.

KJ применяется внутрь в виде 3% раствора при бронхиальной астме, хроническом бронхите и эмфиземе легких при наличии вязкой, трудноотделяемой мокроты. NaJ в виде 10% раствора можно вводить внутривенно (переносится лучше, чем KJ).

Препараты, содержащие йод, нельзя назначать беременным женщинам и кормящим матерям. Попадая через плаценту или с молоком матери к ребенку, йодиды угнетают функцию щитовидной железы, вызывая гипотиреоз, нарушающий последующее развитие ребенка и увеличение размеров щитовидной железы (может сдавить трахею).

Аммония хлорид, натрия гидрокарбонат после приема внутрь частично выделяются слизистой бронхов и, действуя как щелочь, усиливают секрецию бронхиальных желез и разжижают мокроту. Если применять аммония хлорид в больших дозах, то к местному действию может присоединиться рефлекторное возбуждение дыхательного центра со слизистой оболочки желудка.

Секретолитики (муколитики). Как было сказано ранее, муколитики делятся на протеолитические ферменты и производные цистеина. Протеолитические ферменты действуют, разрывая пептидные связи гликопротеидов, и уменьшают тем самым емкость и эластичность мокроты. Они эффективны при слизистой и гнойной мокроте, оказывают также противовоспалительное действие.

В настоящее время *протеолитические ферменты* в пульмонологии практически не применяют в связи с возможностью развития кровохарканья и аллергических реакций, особенно бронхоспазма. Исключение составляет рекомбинантная α-ДНКаза.

Накопление вязкого гнойного секрета в дыхательных путях играет роль в уменьшении функциональной способности легких и в обострениях инфекционного про-

цесса. Гнойный секрет содержит очень высокие концентрации внеклеточной ДНК — вязкого полианиона, высвобождающегося из разрушающихся лейкоцитов, которые накапливаются в результате инфекции. Альфа-ДНКаза обладает способностью специфически расщеплять высокомолекулярные нуклеиновые кислоты и нуклеопротеиды до небольших и растворимых молекул (что способствует уменьшению вязкости мокроты), а также противовоспалительными свойствами. Показаны противовоспалительное действие фермента-α-ДНКазы и его способность задерживать размножение некоторых РНК-содержащих вирусов (вирус герпеса, аденовирусы).

Альфа-ДНКаза — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК. В норме ДНКаза присутствует в сыворотке человека. Ингаляция α-ДНКазы в дозах до 40 мг в течение 6 дней не приводила к увеличению концентрации ДНКазы в сыворотке по сравнению с нормальными эндогенными уровнями. Сывороточная концентрация ДНКазы не превышала 10 нг/мл. После назначения α-ДНКазы по 2500 ЕД (2,5 мг) 2 р./сут на протяжении 24 нед. средние сывороточные концентрации ДНКазы не отличались от средних показателей до лечения, равнявшихся 3,5 ± 0,1 нг/мл, что свидетельствует о малом системном всасывании или малой кумуляции.

Активность препарата определяют биологическим методом по количеству кислоторастворимых веществ в результате гидролиза ДНК в определенных условиях. Одна единица активности (ЕА) соответствует 1 мг препарата.

Рекомбинантную человеческую дезоксирибонуклеазу используют в терапии муковисцидоза, гнойного плеврита, разрешении рецидивирующего ателектаза у пациентов с травмой спинного мозга, при бронхоэктатической болезни, абсцессах легких, пневмонии; в предоперационном и послеоперационном периодах у пациентов с гнойными заболеваниями легких.

Из производных цистеина в настоящее время применяется ацетилцистеин (N-ацетил-L-цистеин), который обладает способностью за счет SH-групп препарата разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов и протеогликанов мокроты. Действие препарата обусловлено способностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполимеризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. Препарат разжижает также и гной.

Применяют АЦЦ при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты с присоединением гнойной инфекции (острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктазы). Но особенно он показан детям с муковисцидозом, в бронхиальном секрете которых чрезмерно высоко содержание гликопротеинов с ненормальным соотношением гидрофильных и гидрофобных компонентов. Более того, назначение АЦЦ таким детям вызывает разжижение желчи, исчезновение холестаза, уменьшение размеров печени, улучшение пищеварения.

Существенным преимуществом ацетилцистеина считается его антиоксидантная активность. N-ацетилцистеин является предшественником одного из наиболее важных компонентов антиоксидантной защиты — глутатиона, который выполняет защитную функцию в дыхательной системе и препятствует повреждающему действию окислителей. Это качество особенно важно для пожилых больных, у которых существенно активируются окислительные процессы и снижается антиоксидантная активность сыворотки крови.

Антимикробный и противоспалительный эффекты ацетилцистеина основаны на том, что он снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках и уменьшает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. Стимулируя синтез секрета мукозных клеток, ацетилцистеин разжижает фибрин и кровяные сгустки. Это важные аргументы в пользу назначения ацетилцистеина в начале заболевания.

Противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровохарканьи, легочном кровотечении, беременности, индивидуальной непереносимости. Ацетилцистеин, как правило, хорошо переносится, иногда при приеме препарата могут наблюдаться побочные действия в виде изжоги, тошноты, рвоты, ощущения переполнения желудка, носовые кровотечения, крапивница, шум в ушах. При аэрозольной терапии может развиваться рефлекторный кашель, местное раздражение дыхательных путей, редко стоматит. Антибиотики (пенициллины, цефалоспорины и тетрациклины) следует принимать не ранее чем через 2 ч после приема ацетилцистеина.

Вместе с тем при назначении препаратов ацетилцистеина следует помнить, что длительное их применение нецелесообразно, т.к. они могут подавлять мукоцилиарный транспорт и продукцию секреторного иммуноглобулина А. В отдельных случаях муколитический эффект ацетилцистеина может оказаться нежелательным, потому что на состояние мукоцилиарного транспорта отрицательно влияет как увеличение, так и чрезмерное снижение вязкости секрета. Между тем ацетилцистеин иногда способен оказывать избыточный разжижающий эффект, что может вызывать синдром так называемого «затопления» легких и потребовать даже применения отсоса для удаления накопившегося секрета.

Механизм действия карбоцистеина связан с активацией сиаловой трансферазы — фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, формирующих состав бронхиального секрета. Вместе с этим под действием карбоцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, сокращение (нормализация) количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, а значит, и уменьшение количества вырабатываемой слизи. Помимо этого, восстанавливаются секреция иммунологически активного иммуноглобулина А (специфическая защита) и число SH-групп (неспецифическая защита), улучшается мукоцилиарный клиренс (потенцируется деятельность реснитчатых клеток). К тому же действие карбоцистеина распространяется на все вовлеченные в патологический процесс отделы дыхательных путей — верхние и нижние, а также придаточные пазухи носа, среднее и внутреннее ухо.

К сожалению, препараты карбоцистеина выпускаются только для приема внутрь (в виде капсул, гранул и сиропов). При назначении препаратов карбоцистеина следует соблюдать некоторые меры предосторожности: нецелесообразно одновременно применять другие препараты, подавляющие секреторную функцию бронхов, и препараты от кашля. Не рекомендуется применять карбоцистеин беременным и кормящим матерям.

Месна (мистаброн) — натриевая соль 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты.

По действию препарат близок к АЦЦ. В связи с наличием SH-группы способен разрывать дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты и снижать ее вязкость.

Препарат легко всасывается из дыхательных путей. Выводится в неизмененном виде. Показания, побочные действия подобны таковым у АЦЦ.

Эрдостеин — новый препарат, эффективность которого обусловлена действием активных метаболитов. Тиоловые группы метаболитов вызывают разрыв дисульфидных мостиков, которые связывают одно с другим волокна гликопротеинов, что приводит к уменьшению эластичности и вязкости мокроты. В результате эрдостеин усиливает и ускоряет освобождение респираторных путей от секрета, улучшает секреторную функцию эпителия и увеличивает эффективность мукоцилиарного транспорта в верхних и нижних отделах респираторного тракта.

Эрдостеин оказывает антиоксидантное действие и переносит свободные радикалы; в частности, эрдостеин защищает дыхательные пути от повреждающего действия сигаретного дыма в отношении инактивации альфа-1-антитрипсина. Эрдостеин увеличивает концентрацию иммуноглобулина А в слизистой оболочке дыхательных путей у лиц с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей, а также снижает подавляющее действие табачного дыма на функции гранулоцитов. Эффект от терапии препаратом развивается на 3–4-е сутки лечения. Эрдостеин как таковой не содержит свободные SH-радикалы. Поэтому препарат не оказывает повреждающего действия на ЖКТ, и побочные эффекты со стороны пищеварительной системы не отличаются от эффектов плацебо

К мукорегуляторам относятся производное алкалоида визина бромгексин и его метаболит амброксол. Их муколитический эффект связан с деполимеризацией мукополисахаридов. Мукорегуляторное действие заключается в изменении секреции гликопротеинов, т.е. стимуляции образования трахеобронхиального секрета пониженной вязкости. Эти препараты активируют синтез и секрецию сурфактанта, оказывают слабое противокашлевое действие и увеличивают проникновение в дыхательные пути антибактериальных средств. За счет перечисленных выше свойств бромгексин и амброксол стимулируют мукоцилиарный клиренс, выделение мокроты и уменьшают потребность больных в антимикробных препаратах.

Исследования последних лет показали, что именно реологические свойства мокроты больше всего влияют на возможность ее отделения, поэтому в пульмонологической практике широко применяются муколитики — производные алкалоида визицина. Этот алкалоид содержится в растении *Adhatoda vasika.* Его использовали на Востоке с древних времен в качестве отхаркивающего средства. При приеме внутрь он превращается в активный метаболит амброксол, который уменьшает вязкость мокроты, усиливает мукоцилиарный транспорт и синтез сурфактанта.

Бромгексин применяется внутрь. При его использовании важно правильно определить индивидуальный режим дозирования. Противопоказан при индивидуальной гиперчувствительности и беременности. Побочные действия: желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, повышение активности аминотрансфераз. Для достижения терапевтического эффекта необходимо назначать до 10–16 таб. препарата в день.

Амброксол — метаболит бромгексина, используется как секретолитическое средство при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях. Механизм действия амброксола многофакторный. Амброксол действует как секретомоторик, активируя движение ресничек, он способен восстанавливать мукоцилиарный транспорт. Кроме этого, механизм действия амброксола связан со стимуляцией об-

разования трахеобронхиального секрета пониженной вязкости за счет изменения химизма его мукополисахаридов. Очень важным свойством амброксола и его производных считается способность стимулировать продукцию сурфактанта, повышая его синтез, секрецию и тормозя его распад. Будучи одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов. Сурфактант также усиливает активность ресничек мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета приводит к эффективному очищению дыхательных путей, помогая больному хорошо откашливаться.

В последние годы появились публикации, описывающие противовоспалительные и антиоксидантные свойства амброксола, которые можно объяснить его влиянием на высвобождение кислородных радикалов и вмешательством в метаболизм арахидоновой кислоты в очаге воспаления. Эти данные нуждаются в дальнейшем уточнении.

При тяжелой ХПН необходимо снизить дозу или увеличить интервал между приемами. При совместном применении с антибиотиками препарат увеличивает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина и доксициклина. Противопоказан при гиперчувствительности к компонентам препарата, беременности. Побочные явления редки: тошнота, боли в животе (раздражение слизистой ЖКТ) и аллергические реакции, иногда сухость во рту и носоглотке. Назначают по 30 мг в таблетках 3 р./день в первые 3 дня, а затем дважды в сутки.

Суточная доза амброксола при приеме внутрь колеблется в пределах 60–120 мг.

На сегодняшний день мукоактивная терапия считается неотъемлемой составной частью фармакотерапии болезней органов дыхания. Вместе с тем данные по применению муколитиков (мукорегуляторов) при лечении лиц, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) неоднозначны. Муколитические свойства этих препаратов, их способность уменьшать адгезию и активировать мукоцилиарный клиренс успешно реализуются у пациентов с ХОБЛ с дискринией и гиперсекрецией. Там же, где бронхиальная обструкция связана с бронхоспазмом или необратимыми явлениями, мукорегуляторы (муколитики) не находят точки приложения.

В программе GOLD указывается: «Хотя у некоторых пациентов с вязкой мокротой применение муколитиков (мукорегуляторов, мукокинетиков) приводит к улучшению состояния, в целом эффективность муколитиков невелика». Отмечается низкий уровень — уровень D — достоверности доказательств эффективности применения муколитиков в терапии пациентов с ХОБЛ.

Отдельной строкой в программе GOLD обсуждается эффект производных N-ацетилцистеина как антиоксидантов. Отмечается, что «антиоксиданты, в т.ч. N-ацетилцистеин, снижают частоту обострений ХОБЛ и могут иметь значение в лечении пациентов с частыми обострениями».

В заключение подчеркнем, что по механизму действия муколитические препараты не могут быть средствами, оказывающими непосредственное воздействие на основное патогенетическое звено ХОБЛ — воспалительную реакцию. Они относятся к группе т.н. «симптоматических» препаратов. Назначение муколитиков оправданно при проведении комплексной терапии пациентов с ХОБЛ, у которых преобладают процессы дискринии и гиперкринии, т.к. именно в этой ситуации наиболее полно реализуется действие муколитических препаратов.

Тема 5

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Лекция 29

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

(*А.Н. Грацианская*)

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — хроническое рецидивирующее заболевание, в основе которого лежит воспалительная реакция организма с формированием локального повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Клинически в основном проявляется болями в эпигастральной области — поздними (через 1,5–2 ч после приема пищи), голодными (натощак) и ночными. Прием пищи улучшает состояние. Рвота на высоте боли приводит к ее уменьшению. Кроме того, больные предъявляют неопределенные диспептические жалобы — отрыжка, изжога, вздутие живота, запоры. Отмечаются периоды обострения (несколько недель) и ремиссии. Заболевание имеет выраженную сезонность (весна и осень). Язвенной болезнью страдают до 5% взрослого населения. У мужчин язвенная болезнь развивается чаще, преимущественно в возрасте до 50 лет. Дуоденальные язвы преобладают над желудочными в пропорции 3:1, а в молодом возрасте — 10:1.

Причиной язвообразования считается нарушение равновесия между «агрессивными» факторами, воздействующими на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, и ее собственными «защитными» факторами. К «агрессивным» факторам относятся повышенное кислотообразование, желчные кислоты, алкоголь, никотин, лекарственные препараты (НПВС, глюкокортикоиды), а также инфекция *H. pylori*. «Защитные» факторы — желудочная слизь, секреция бикарбоната, адекватное кровоснабжение слизистой (микроциркуляция), быстрая регенерация клеток слизистой оболочки и синтез простагландинов. У здорового человека защитные факторы всегда преобладают над повреждающими.

В настоящее время в клинической практике выделяют:

- язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированную с *H. pylori*;

- язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, не ассоциированную с *H. pylori;*
- медикаментозные язвы (НПВС, глюкокортикоиды);
- симптоматические язвы (стрессовые язвы при распространенных ожогах, нейрохирургических операциях, травмах черепа; эндокринные язвы и т.п.).

Цель противоязвенного лечения состоит в облегчении боли, заживлении язвы, профилактике осложнений и предупреждении рецидивов. При язвенной болезни желудка необходимо исключить малигнизацию.

Среди важного принципа современной фармакотерапии язвенной болезни выделяют отсутствие принципиальных отличий в подходах к лечению язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки. Длительное время считалось, что язвы двенадцатиперстной кишки требуют назначения антисекреторных препаратов, а язвы желудка — препаратов, стимулирующих процессы регенерации. Сегодня общепризнано, что после подтверждения доброкачественного характера язв желудка лечение проводится так же, как и лечение дуоденальных язв (но более длительно, учитывая несколько более медленное рубцевание язв желудка). Лечение неосложненной язвенной болезни может проводиться в амбулаторных условиях. Строгие диетические ограничения необязательны, но курение и злоупотребление алкоголем препятствуют заживлению и должны быть прекращены.

Хирургическое вмешательство показано при осложнениях (персистирующие или рецидивирующие кровотечения, обструкции, перфорации) или рефрактерности к медикаментозной терапии.

В настоящее время главная этиологическая роль при язвенной болезни отводится инфекции *H. pylori.* Бактерия *H. pylori* с момента ее открытия (1983) активно изучается специалистами разных областей медицины. Описание *H. pylori* и выяснение ее роли в развитии заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта признано выдающимся научным достижением XX в. Ученые, сделавшие это открытие — B.J. Marshall и J.R. Warren, — в 2005 г. были удостоены Нобелевской премии.

H. pylori обнаруживается у больных дуоденальной язвой почти в 100% случаев и у пациентов с язвенной болезнью желудка — в 70%. Проведение диагностических тестов для выявления *H. pylori*-инфекции считается обязательным, поскольку наличие или отсутствие у больного инфекции *H. pylori* определяет подход к терапии. Эрадикация (уничтожение) *H. pylori* способствует снижению частоты (иногда прекращению) рецидивов язвенной болезни (с 60–70% до 1–3% в течение 2 лет наблюдений), а следовательно, и ее осложнений. При выявлении *H. pylori* антихеликобактерная (эрадикационная) терапия становится основным компонентом лечения и предполагает одновременное назначение трех- или четырехкомпонентной лекарственной комбинации продолжительностью не менее 10 дней (10–14 дней). При назначении лечения следует сразу предусмотреть возможность неудачи и одновременно планировать терапию «первой» и «второй линии».

Отечественные гастроэнтерологи в диагностике и лечении состояний, связанных с хеликобактерной инфекцией, давно и последовательно используют рекомендации Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori*/The European Helicobacter pylori Study Group (EHSG). Образованная в 1987 г., EHSG координирует разносторонние исследования *H. pylori,* результатом которых стали рекомендации, известные как «Маастрихт I» (1996), «Маастрихт II» (2000), «Маастрихт III» (2005) и действующие

в настоящее время «Маастрихт IV» (2010). Своим названием рекомендации обязаны так называемой «маастрихтской методологии», которая была использована EHSG в работе.

Согласно «маастрихтской методологии», при создании рекомендаций рабочие группы рассматривают три основных аспекта, связанных с инфекцией *H. pylori:*

- показания и противопоказания для диагностики и лечения хеликобактерной инфекции, отдельно выделяя таковые при диспепсии, приеме НПВС или аспирина, ГЭРБ и внежелудочных проявлениях инфекции *H. pylori;*
- диагностические тесты и лечение инфекции;
- профилактика рака желудка и других осложнений.

Диспепсия. У пациентов с симптомами диспепсии и низким риском рака желудка (молодые пациенты без симптомов «тревоги», как потеря массы тела, дисфагия, активное желудочно-кишечное кровотечение, объемное образование в брюшной полости, железодефицитная анемия) рекомендуется стратегия *test and treat* («подтверди и лечи»), которая предполагает проведение неинвазивных диагностических тестов (не требующих гастроскопии, например уреазный дыхательный тест — УДТ) и затем, при выявлении хеликобактера, назначение лекарственной терапии. Преимущество такого подхода считается доказанным для амбулаторных пациентов в тех странах, где инфекция широко распространена (в т.ч. и для России).

В группах пациентов с высоким риском рака желудка предлагается подход *endoscope and treat* («сделай гастроскопию и лечи»). Преимущества эрадикационной терапии при наличии язвенной болезни обычно очень наглядны, поскольку для многих пациентов после успешной эрадикации *H. pylori* наступает выздоровление (многократно подтверждено в КИ и уже не бывает предметом споров). Результаты эрадикации *H. pylori* при функциональной диспепсии менее очевидны, но исследования на популяционном уровне демонстрируют достоверное снижение частоты обращений за медицинской помощью по поводу диспепсии.

Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь. Считается, что *H. pylori* не влияет на тяжесть симптомов, частоту рецидивов и эффективность лечения ГЭРБ, поэтому наличие данной болезни не должно отрицательно влиять на решение врача о назначении эрадикационной терапии.

Нестероидные противовоспалительные средства. Известным фактором риска развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки, которые часто осложняются кровотечением, выступает длительное лечение НПВС. Считается доказанным, что наличие хеликобактерной инфекции повышает риск ульцерогенности и у пациентов, длительно получающих НПВС, и при длительном приеме аспирина в низких дозах. Желательно провести эрадикацию до начала приема НПВС, особенно пациентам с язвенной болезнью в анамнезе. Если к моменту выявления *H. pylori* больной уже принимает длительное время НПВС, то, помимо эрадикации *H. pylori,* рекомендуется длительное лечение ИПП (омепразол и др.).

Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе, которым показан длительный прием аспирина (для профилактики тромбозов), также рекомендуется проведение тестов на *H. pylori* с последующей эрадикационной терапией. У таких пациентов после успешной эрадикации *H. pylori* остаточный риск язвенного кровотечения крайне низок даже при отказе от ИПП. Показано, что эрадикация *H. pylori* может предотвратить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка,

если будет проведена до развития кишечной метаплазии, поскольку профилактическая роль эрадикации уже при имеющейся метаплазии практически отсутствует, хотя и позволяет замедлить прогрессирование последней.

Внежелудочные проявления хеликобактерной инфекции. Имеются доказательства того, что инфекция *H. pylori* связана с развитием железодефицитной анемии неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицита витамина B_{12}, поэтому рекомендуется при этих заболеваниях проведение тестов на *H. pylori* и при положительном результате — эрадикация. Было показано, что в случае успешного антихеликобактерного лечения у таких пациентов повышается уровень гемоглобина, причем и у взрослых, и у детей.

Несмотря на то что выявлена взаимосвязь между *H. pylori* и некоторыми неврологическими заболеваниями (инсульт, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона), на сегодняшний день неясно, существует ли положительное влияние эрадикации хеликобактерной инфекции при этих состояниях на дальнейшее течение заболевания. Имеющиеся данные не позволяют также утверждать, что между *H. pylori* и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существует четкая взаимосвязь.

Диагностика. Диагностические методики для выявления хеликобактера принято разделять на неинвазивные (не требующие гастроскопии) и инвазивные (предполагающие эндоскопическое исследование). В рекомендациях, о которых идет речь, лучшим неинвазивным тестом указывается уреазный дыхательный тест (УДТ), основанный на определении ^{13}C-мочевины: он представляет собой быстрый и высокоточный метод.

В последние годы была разработана новая методика определения антигенов *H. pylori* в кале, которая предполагает использование моноклональных антител. Показано, что на фоне приема ИПП результаты вышеописанных тестов могут быть искажены, поскольку препараты этой группы могут приводить к снижению бактериальной нагрузки в слизистой оболочке желудка и соответственно к ложноотрицательному результату теста. Поэтому рекомендуется отменить ИПП за 2 нед. до проведения УДТ или анализа кала, что позволяет восстановить популяцию микроорганизмов в желудке. H_2-блокаторы также могут привести к ложноотрицательным результатам, но для данной группы препаратов этот эффект менее выражен. Если отмена ИПП невозможна, предпочтительно проведение серологического теста.

Серологический метод — третий среди неинвазивных тестов для диагностики инфекции *H. pylori.* Учитывая хронический характер инфекции, следует определять только иммуноглобулин G (предпочтительным методом считается иммуноферментный анализ (ИФА)). Учитывая, что антитела к *H. pylori* сохраняются в течение многих месяцев после подавления и даже эрадикации микроорганизма, серологический тест — единственный, на результат которого не влияет снижение бактериальной нагрузки.

Инвазивные тесты (требующие биопсии) — это исследование культуры клеток, уреазный тест и гистологическое исследование биоптатов. Основное преимущество культурального исследования — возможность определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам (прежде всего к кларитромицину), поскольку при резистентности к кларитромицину эффективность стандартной трехкомпонентной терапии (одним из компонентов которой используется кларитромицин) составляет не более 10–30%.

В регионах с ожидаемой высокой распространенностью резистентности *H. pylori* к кларитромицину рекомендуется проводить определение чувствительности перед началом терапии первой линии, если планируется применение стандартной трехкомпонентной схемы (с кларитромицином). Более того, если по окончании терапии первой линии пациенту проводится эндоскопическое исследование (по показаниям, не связанным с *H. pylori*), эту возможность необходимо использовать для получения биоптата и определения чувствительности перед назначением терапии второй линии. Если попытка эрадикации посредством схемы второй линии оказалась неудачной, всегда (при любой распространенности резистентности в популяции) необходимо рекомендовать биопсию и определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

Кроме культурального исследования возможно определение чувствительности *H. pylori к* кларитромицину и/или фторхинолонам с помощью молекулярных тестов (включая флуоресцентную гибридизацию *in situ*), которые выполняются на биоптате.

Чувствительность молекулярных тестов позволяет определять резистентные микроорганизмы даже тогда, когда они составляют лишь небольшую долю от общей бактериальной нагрузки. Действительно ли молекулярные тесты предсказывают отсутствие ответа на терапию точнее, чем обычные посевы, еще предстоит подтвердить в дальнейших исследованиях.

Лечение. Трехкомпонентная терапия, включающая ИПП кларитромицин и амоксициллин или метронидазол, была предложена еще на первой Маастрихтской конференции и стала универсальной схемой лечения инфекции *H. pylori.* Причем достаточно строго оговаривая выбор антибиотиков для включения в схему лечения, отмечается, что достоверных различий в эффективности эрадикационной терапии в зависимости от выбора ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол или эзомепразол) не выявлено. Однако эффективность трехкомпонентной терапии снижается. Часто она позволяет добиться успеха лишь в 70% случаев, что ниже исходной частоты излечения 80% и намного ниже показателя, ожидаемого для инфекционного заболевания.

Среди важного показателя, определяющего эффективность лечения, выделяют распространенность резистентности *H. pylori* к кларитромицину: если таковая превышает 15–20% в популяции, то не следует назначать трехкомпонентную терапию, включающую ИПП и кларитромицин, без предварительного определения чувствительности.

На данный момент в большинстве стран Центральной, Западной и Южной Европы уровень резистентности к кларитромицину превышает 20%, что считается высоким показателем. В странах Северной Европы он составляет менее 10% и расценивается как низкий. Отечественных исследований мало и данные довольно старые. Так, согласно результатам Т.Л. Лапиной (2005), в России резистентность *H. pylori* к метронидазолу составляет 54,8%, что объясняется широким его использованием в отечественной клинической практике. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину в нашей стране пока не превышает 20%.

К сожалению, доступных достоверных сведений о том, на каком уровне находится распространенность резистентности *H. pylori* к кларитромицину в нашей стране на сегодняшний день, практически не существует. Однако для терапии первой линии (ранее не леченные пациенты, предположительно чувствительные к кларитромици-

ну) схемы *ИПП—кларитромицин—метронидазол* и *ИПП—кларитромицин—амоксициллин* остаются приемлемыми и считаются эквивалентными по эффективности. К счастью, несмотря на то что амоксициллин часто используется в нашей лечебной практике, резистентность *H. pylori* к нему развивается редко и не имеет клинического значения.

«Маастрихт IV» признает, что многообещающие результаты для повышения эффективности терапии демонстрируют про- и пребиотики (лактоферрин, *Saccharomyces boulardi*), используемые в качестве дополнительных препаратов. Наиболее вероятно, что они снижают частоту побочных эффектов (в особенности диареи), чем косвенно способствуют увеличению частоты эрадикации. Вместе с тем указывается, что пока достаточных оснований рекомендовать про- и пребиотики в качестве обязательного компонента эрадикационной терапии нет и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Одним из факторов, влияющих на успех лечения, считается курение: причина может заключаться в более низком высвобождении антибиотика из кровотока и уменьшении pH желудка у курильщиков. Кроме того, никотин способен усиливать активность вакуолизирующего токсина *H. pylori* в клетках желудка. Также курильщики обычно демонстрируют низкую приверженность к лечению.

В случае неэффективности трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин, показаны четырехкомпонентная (*ИПП—препарат висмута—тетрациклин—метронидазол*) или трехкомпонентная (*ИПП—левофлоксацин—амоксициллин/метронидазол*) терапия.

В терапии второй линии отсутствуют ключевые антибиотики первой линии (кларитромицин), т.е. резистентность к кларитромицину не влияет на эффективность лечения, резистентность к метронидазолу *in vitro* не оказывает значимого влияния на результат четырехкомпонентной терапии, приверженность к лечению остается высокой, как показывают исследования, поэтому (несмотря на громоздкость) данная схема эффективна в большинстве регионов мира.

Прием в течение 10 дней комбинации в составе ИПП, левофлоксацина и амоксициллина представляет собой альтернативу терапии второй линии, основанную на результатах исследований последних лет. Однако быстрое развитие резистентности к левофлоксацину может в будущем поставить под угрозу ее эффективность. Настоятельно не рекомендуется использовать левофлоксацин у пациентов с хроническими легочными заболеваниями, поскольку они часто получают фторхинолоны (возможно развитие перекрестной резистентности). Рекомендуется предварительно определять чувствительность к левофлоксацину.

При неэффективности терапии второй линии лечение по возможности должно основываться на определении чувствительности к антибиотикам.

При неэффективности первой и второй линий терапии рекомендуется эмпирически назначать не использовавшиеся ранее антибиотики, тем не менее по возможности, следует всегда проводить биопсию желудка и культуральное исследование *H. pylori* с определением чувствительности к антибиотикам. Кроме уже упомянутых кларитромицина и левофлоксацина, допустимо применение рифабутина.

В регионах с известным высоким уровнем резистентности к кларитромицину, или если есть основания предполагать наличие резистентности к кларитромицину (например, многократный прием макролидов в анамнезе), рекомендована как эм-

пирическая терапия первой линии четырехкомпонентная терапия, включающая соли висмута (резистентность к которым не описана), тетрациклин (резистентность к тетрациклину редко встречается в Европе) и метронидазол, для которого распространена резистентность *in vitro,* преодолеваемая увеличением продолжительности лечения.

В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину при неэффективности четырехкомпонентной терапии с препаратом висмута показана трехкомпонентная терапия, включающая левофлоксацин.

При неэффективности терапии второй линии (четырехкомпонентная схема с препаратом висмута) рекомендуется использовать схему, включающую ИПП и левофлоксацин.

При неэффективности терапии второй линии желательно, чтобы выбор лечения проводился на основании чувствительности к антибиотикам.

«Маастрихт IV» обращает особое внимание на то, что перекрестная резистентность имеет место в каждой группе антибиотиков, поскольку внутри группы реализуется один и тот же механизм резистентности. Так, устойчивость штамма к кларитромицину означает, что он устойчив ко всем макролидам; резистентность к левофлоксацину предполагает таковую ко всем фторхинолонам. Тем не менее для достижения максимальных результатов важно использовать именно рекомендуемый препарат из следующей группы: кларитромицин — из группы макролидов, тетрациклин (не доксициклин) — из группы тетрациклинов, левофлоксацин или моксифлоксацин (но не ципрофлоксацин) — из фторхинолонов.

При аллергических реакциях на пенициллин в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину в качестве терапии первой линии может быть назначена схема *ИПП—кларитромицин—метронидазол,* в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину — четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута. Как альтернативная может применяться схема *ИПП—кларитромицин—левофлоксацин.*

Продолжительность эрадикационного лечения независимо от применяемой схемы должна составлять не менее 10 дней (10–14 дней). Для оценки эффективности эрадикационной терапии рекомендуется использовать неинвазивные методы (кроме серологического) как минимум через 4 нед. после окончания лечения.

В отдельных случаях, при язвенной болезни или MALT-лимфоме желудка, для подтверждения эрадикации *H. pylori* в период наблюдения необходимо проводить эндоскопическое исследование и биопсию.

Профилактика рака желудка. Инфекция *H. pylori* считается основным фактором риска рака желудка. Поэтому эрадикация *H. pylori* — наиболее перспективная стратегия по снижению частоты рака желудка, но в том случае, если она назначается до развития предраковых изменений слизистой оболочки. Предполагают, что рак желудка, возникающий после эрадикации, связан с наличием распространенного атрофического гастрита, присутствовавшего и до начала эрадикационной терапии.

Маастрихтский консенсус (2010) рекомендует проводить эрадикацию *H. pylori* для профилактики рака желудка в следующих случаях:

- диагностированный рак желудка у родственников первой степени родства;
- при новообразовании в желудке в анамнезе, по поводу чего проводились эндоскопическое лечение или субтотальная резекция желудка;

- при наличии гастрита высокого риска: тяжелый пангастрит, гастрит с преимущественным поражением тела желудка; тяжелый атрофический гастрит;
- пациентам с хроническим подавлением секреции кислоты (более 1 года);
- больным, имеющим серьезные внешние факторы риска рака желудка (курение, воздействие пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах/шахтах);
- *H. py1ori*-положительным пациентам, опасающимся развития рака желудка.

Таким образом, сегодня определены ситуации, в которых необходимо или желательно добиваться эрадикации хеликобактерной инфекции. В настоящее время опасения вызывает в основном уменьшение частоты случаев успешной эрадикационной терапии вследствие тенденции распространения антибиотикоустойчивых штаммов.

В публикациях последних лет, касающихся лечения хеликобактерной инфекции (после выхода «Маастрихта IV»), крайне редко встречаются новые «предложения» по изменению схем лечения, продолжительности или включению новых препаратов в антихеликобактерные схемы. В *табл. 29.1* приведены режимы антихеликобактерной терапии, которые отличаются от содержащихся в «Маастрихте IV».

Таблица 29.1

Режимы антихеликобактерной терапии

Варианты схем терапии первой линии	
Квадротерапия без препарата висмута	ИПП (стандартная доза, 2 р.), кларитромицин (500 мг, 2 р.), амоксициллин (1 г, 2 р.), метронидазол (500 мг, 2 р.) — 7–10 дней
«Гибридная» терапия	7 дней «двойная» терапия: ИПП (стандартная доза, 2 р.) + амоксициллин (1 г, 2 р.) Затем: 7 дней квадротерапия: ИПП (стандартная доза, 2 р.), амоксициллин (1 г, 2р), кларитромицин (500 мг, 2 р.), метронидазол (500 мг, 2 р.)
Варианты схем терапии второй линии	
С левофлоксацином	ИПП (стандартная доза, 2 р.), левофлоксацин (500 мг, 1 р.), амоксициллин (1 г, 2 р.) — 10 дней
Последовательная терапия	5 дней «двойная» терапия: ИПП (стандартная доза, 2 р.), амоксициллин (1 г., 2 р.) Затем: 5 дней «тройная» терапия: ИПП (стандартная доза, 2 р.), кларитромицин (500 мг, 2 р.), метронидазол (500 мг, 2 р.)
Варианты схем терапии третьей линии	
«По посеву»	10-дневная квадротерапия: ИПП (стандартная доза, 2 р.), препарат висмута (стандартная доза, 4 р.) + два антибиотика, выбранных на основании определенной чувствительности *H. pylori*
Квадротерапия с левофлоксацином	ИПП (стандартная доза, 2 р.), препарат висмута (стандартная доза, 4 р.), левофлоксацин (500 мг, 1 р.), амоксициллин (500 мг, 4 р.) — 10 дней

Большинство авторов призывают мониторировать изменение чувствительности бактерий к применяющимся антибиотикам и по возможности прибегать вместо эмпирической терапии к терапии с учетом определенной чувствительности.

После рубцевания язв и успешной эрадикации *H. pylori* лечение прекращается.

Для предупреждения рецидивов язвенной болезни используются два вида профилактического лечения:

- непрерывная поддерживающая терапия антисекреторным препаратом в половинной суточной дозе в течение месяцев и даже лет;
- терапия «по требованию», предусматривающая возобновление приема одного из антисекреторных препаратов в полной суточной дозе в течение 2–3 дней, а затем в половинной дозе — 2 нед. при появлении симптомов, характерных для обострения. При отсутствии эффекта или при рецидивировании симптомов язвенной болезни после отмены данной терапии рекомендуется провести гастроскопию.

Длительная непрерывная поддерживающая терапия антисекреторными препаратами в половинной суточной дозе проводится при отрицательном эффекте эрадикационной терапии, наличии рефлюкс-эзофагита, осложненных язвах, необходимости приема НПВС и других «ульцерогенных» препаратов, а также у пожилых больных (старше 60 лет). Терапия «по требованию» назначается больным с зарубцованными язвами и с достоверной эрадикацией *H. pylori*.

Рецидивы, возникшие в течение первого года после эрадикационной терапии, обычно обусловлены реактивацией *H. pylori*-инфекции. Повторное заражение (реинфекция) *H. pylori* у взрослых наблюдается редко (около 3% случаев), возникает в поздние сроки (более года после эрадикации *H. pylori*-инфекции).

При язвенной болезни без *H. pylori* проводят 4-недельный курс лечения ингибиторами кислотопродукции (H_2-блокаторы, ИПП), затем проводится эндоскопическое исследование и, если рубцевание не достигнуто, курс продолжают. Продолжительность лечения зависит от результатов эндоскопического контроля, который проводится с 2-недельным интервалом (т.е. через 4, 6, 8 нед.). При необходимости (частые рецидивы) назначают поддерживающую терапию H_2-блокаторами или ИПП на длительный срок (2–5 лет).

Современные антикислотные препараты обеспечивают снижение агрессивного действия соляной кислоты и пепсина на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, быстрое купирование симптомов заболевания, рубцевание язв с образованием нежного (недеформирующего) рубца (*табл. 29.2*).

Таблица 29.2

Схемы назначения основных антикислотных препаратов при язвенной болезни

Препарат, доза, время приема	Продолжительность лечения
Омепразол 20 мг, в 8 и 20 ч, затем омепразол 20 мг, в 8 ч	При язвенной болезни желудка — до 8 нед. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — до 6 нед.
Ранитидин 150–300 мг, в 8 и 20 ч, затем ранитидин 300 мг, в 20 ч	При язвенной болезни желудка — до 12 нед. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — до 8 нед.
Фамотидин 20–40 мг, в 8 и 20 ч, затем фамотидин 40 мг, в 20 ч	То же

Основное действие H_2-блокаторов направлено на снижение агрессивности желудочного сока за счет подавления секреции соляной кислоты и пепсина. Кроме того,

H_2-блокаторы могут усилить и защитные свойства слизистой (за счет повышения синтеза бикарбонатов и простагландинов в слизистой оболочке желудка), что делает их универсальными препаратами и позволяет использовать для монотерапии язвенной болезни, не ассоциированной с *H. pylori.*

Многочисленные исследования клинической эффективности разных H_2-блокаторов в эквивалентных дозах не выявили достоверных отличий. Также при изучении сравнительной эффективности однократного и двукратного приема H_2-блокаторов не обнаружили отличий в частоте и сроках рубцевания язв. Это объясняется особенностями секреции соляной кислоты при язвах: она увеличена в основном в ночное время — в 3,5–4 раза с пиком от 0 до 4 ч утра. Поэтому оправданно назначение всей суточной дозы H_2-блокатора в вечернее время. Днем пища компенсирует дневную секрецию.

Для больных с выраженным болевым синдромом в дневное время в первые дни лечения доза может быть разделена на 2 приема. При уменьшении выраженности дневной боли вся доза дается на ночь. Средние сроки рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки при терапии H_2-блокаторами составляют 2–4 нед.

Наиболее «сильными» препаратами среди кислотоподавляющих в настоящее время считаются ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол. Все ИПП могут применяться для лечения и предупреждения развития повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в т.ч. и вызываемых НПВП. Применение ИПП у пожилых пациентов не требует коррекции дозы. Так как ИПП характеризуются медленным началом действия (не ранее чем через 1 ч), они не подходят для терапии по требованию (в момент возникновения болей, изжоги). Для терапии по требованию целесообразнее применять современные антацидные препараты либо растворимые таблетки H_2-блокаторов (эффект проявляется в пределах 1 мин). Также возможно лечение обострений неассоциированной с *H. pylori* язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки только назначением сукральфата или препаратов висмута в течение 4–8 нед.

Таким образом, улучшение результатов консервативной терапии язвенной болезни привело к изменению подходов к лечению больных, сократило показания для оперативного вмешательства и показало возможность излечимости заболевания. Что касается вакцинации против *H. pylori,* то прорыва в этой области до сих пор не произошло, хотя исследования в этом направлении не прекращаются. Усилия медицинского сообщества, в основном направлены на поиск простых и надежных методов определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам без применения биопсии слизистой желудка.

Лекция 30

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

(*А.Н. Грацианская*)

В гастроэнтерологической практике выделяют группу заболеваний с общим звеном патогенеза — повреждающим действием соляной кислоты желудочного сока на слизистые оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, 95% этой патологии составляют язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и ГЭРБ. Термином «гастроэзофагеальный рефлюкс» обозначают ретроградное продвижение содержимого желудка через нижний пищеводный сфинктер в пищевод. Это нормальное физиологическое явление, если возникает изредка после приема пищи и не сопровождается неприятными субъективными ощущениями.

Часто возникающие, в т.ч. ночью, длительные эпизоды изжоги заставляют предполагать наличие ГЭРБ. Однако существуют другие состояния, сопровождающиеся изжогой, и поэтому иногда бывает трудно отличить эпизод ГЭРБ от приступа стенокардии или язвенной болезни. В любом случае, если изжога сопровождается «тревожными» симптомами (затруднение или боль при глотании, рвота с кровью, кровянистый или черный стул, одышка, «дурнота» или головокружение, боль, отдающая в шею и плечо), показано эндоскопическое исследование (эзофагогастродуоденоскопия).

Развитию патологического заброса желудочного содержимого в пищевод способствуют несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера, преходящие эпизоды расслабления нижнего пищеводного сфинктера, недостаточность пищеводного клиренса, а также патологические изменения со стороны желудка, которые усиливают выраженность физиологического рефлюкса.

Желудочно-пищеводный рефлюкс следует рассматривать как патологический, если:

- эпизоды рефлюкса частые и/или продолжительные;
- эпизоды рефлюкса регистрируются в дневное и/или ночное время;

- заброс желудочного содержимого в пищевод сопровождается развитием клинической симптоматики с воспалением/повреждением слизистой оболочки пищевода.

Различают эндоскопически позитивную (имеет место рефлюкс-эзофагит) и эндоскопически негативную ГЭРБ (проявления эзофагита отсутствуют). Эндоскопически негативную ГЭРБ диагностируют на основании клинической картины и данных, полученных при рентгенологическом, pH-метрическом и манометрическом методах исследования.

Лечение ГЭРБ направлено на уменьшение рефлюкса, нормализацию двигательной функции пищевода, снижение повреждающих свойств рефлюктата и защиту слизистой оболочки пищевода.

Основа эффективного антирефлюксного лечения для большинства пациентов состоит в изменении образа жизни. Уменьшению выраженности патологического заброса желудочного содержимого в пищевод способствуют:

- снижение веса для пациентов с повышенной массой тела или тех, кто недавно набрал вес;
- приподнятое положение головного конца кровати ночью и воздержание от приема пищи перед сном для пациентов с ночными симптомами ГЭРБ.

Нет оснований рекомендовать всем пациентам избегать употребления пищевых «продуктов-триггеров» — шоколада, кофеина, алкоголя, кислой или острой пищи (только, если пациент сам отмечает связь между приемом определенных продуктов возникновением симптомов).

История медицины содержит сведения о том, что во все времена предлагались различные способы купирования повышенной кислотности желудка. В античные времена применяли пудру из кораллов, в Средние века — экстракт беладонны (из которого впоследствии выделили атропин). Атропин и гидрокарбонат натрия долго оставались практически единственной возможностью консервативного лечения кислотозависимых заболеваний — невсасывающиеся (несистемные) антациды появились только в XX в.

Настоящим прорывом в лечении кислотозависимых заболеваний стало создание в начале 1970-х гг. циметидина, первого H_2-гистаминоблокатора. Широкое применение циметидина и более поздних представителей этой группы препаратов — ранитидина и фамотидина — позволило повысить качество жизни больных и в большинстве случаев отказаться от хирургического лечения. В 1988 г. за изобретение циметидина J.W. Black был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Наконец, в начале 1980-х гг. был синтезирован, испытан и внедрен в практику омепразол — первый представитель нового класса ИПП, составляющих сегодня основу кислотоснижающей терапии независимо от этиологии болезни. Прогностически важными факторами эффективности при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты, отмечаются степень и продолжительность повышения значений pH желудка. На сегодняшний день ИПП обладают наиболее мощным и стойким кислотоснижающим эффектом.

Все ИПП (омепразол и эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и недоступный в России тенатопразол) имеют схожие химические формулы — производные бензимидазола. Химические радикалы — «надстройка бензоимидазолового

ядра» — индивидуализируют такие свойства разных ИПП, как места связывания с молекулой H^+/K^+-АТФазы, особенности взаимодействия с системой цитохром P_{450}, различную стабильность в кислой среде, особенности трансформации молекулы в активную форму и т.п. Однако все эти фармакокинетические отличия не подтвердили значимого характера влияния на сравнительную эффективность и безопасность разных представителей класса ИПП в крупных КИ.

Все ИПП проявляют достоверно более высокую активность, чем H_2-блокаторы: при однократном приеме в стандартных дозах все препараты данного класса способны снижать и удерживать кислотность желудка на уровне pH > 4 (уровень, необходимый для получения нежного недеформирующего рубца при дуоденальной язве, заживления рефлюкс-эзофагита и эрадикации инфекции *H. pylori*) в течение 16–18 ч/сут, что объясняет лидирующее положение ИПП в лечении кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний и делает их препаратами выбора практически во всех клинических ситуациях, требующих значимого снижения кислотности.

Все ИПП имеют пероральные формы и отсутствие парентеральных форм некоторое время ограничивало применение этого класса препаратов в ургентных клинических ситуациях. Когда появился омепразол для внутривенного введения, его начали применять парентерально при желудочно-кишечных кровотечениях — внутривенное введение ИПП эффективно предотвращает рецидивы язвенных кровотечений. Сегодня на российском фармацевтическом рынке доступны парентеральные формы омепразола, левовращающего изомера омепразола — эзомепразола, а также пантопразола и рабепразола.

Отсутствие доказанных серьезных отличий позволяет говорить об общей эффективности ИПП в разных клинических ситуациях, хотя практический врач обычно определяет «свои» ИПП, основываясь не только на литературных данных, но и исходя из собственных впечатлений и клинического опыта.

При *ГЭРБ* эффективность ИПП превосходит и прокинетики, и H_2-блокаторы и соответственно ИПП считаются препаратами выбора в терапии любой формы ГЭРБ.

Учитывая, что ИПП считаются базисной терапией для миллионов пациентов (причем часто требуется длительное лечение — месяцы, годы, а иногда пожизненно), особую актуальность приобретает аспект безопасности данного класса препаратов.

Сами по себе ИПП редко вызывают побочные эффекты, а те, что описаны, как правило, выражены незначительно и носят обратимый характер. Со стороны ЖКТ указывают диарею, запор, боль в животе, тошноту, преходящее повышение активности аминотрансфераз; со стороны центральной и периферической нервной системы — головную боль, головокружение, сонливость. Встречаются кожные реакции в виде сыпи и/или зуда. Для различных ИПП имеются единичные наблюдения о выраженных побочных эффектах, непереносимости и идеосинкразии.

Поскольку метаболизм ИПП в печени обеспечивает цитохром P_{450}, ИПП могут влиять на печеночный метаболизм других ЛС: например, рекомендуется тщательно наблюдать за пациентами, одновременно принимающими омепразол и фенитоин или варфарин, а лансопразол влияет на метаболизм теофиллина через CYP1A2. Вместе с тем лекарственное взаимодействие с участием замещенных бензимидазолов редко имеет клиническое значение. Кроме этого, лекарственное взаимодействие

ИПП может быть обусловлено активным влиянием на pH желудка, поскольку существуют препараты, всасывание которых может меняться в зависимости от pH. Увеличение абсорбции на фоне приема ИПП (дигоксина, нифедипина, аспирина, мидазолама, диданозина, метадона, панкреатических ферментов), как правило, не имеет клинического значения. Снижение абсорбции описано для кетоконазола, итраконазола, цефподоксима, эноксацина, индинавира. Есть сообщения о снижении клинической эффективности кетоконазола и итраконазола при сочетанном применении их с ИПП.

Несмотря на продолжительное время присутствия на рынке омепразола, лансопразола и пантопразола, официально зарегистрированы единичные клинически значимые случаи лекарственного взаимодействия на миллионы выписанных рецептов.

Серьезные опасения, что ИПП снижают антиагрегантный эффект клопидогрела, что, в свою очередь, несет риск развития соответствующих осложнений, согласно результатам большого исследования COGENT, не подтвердились.

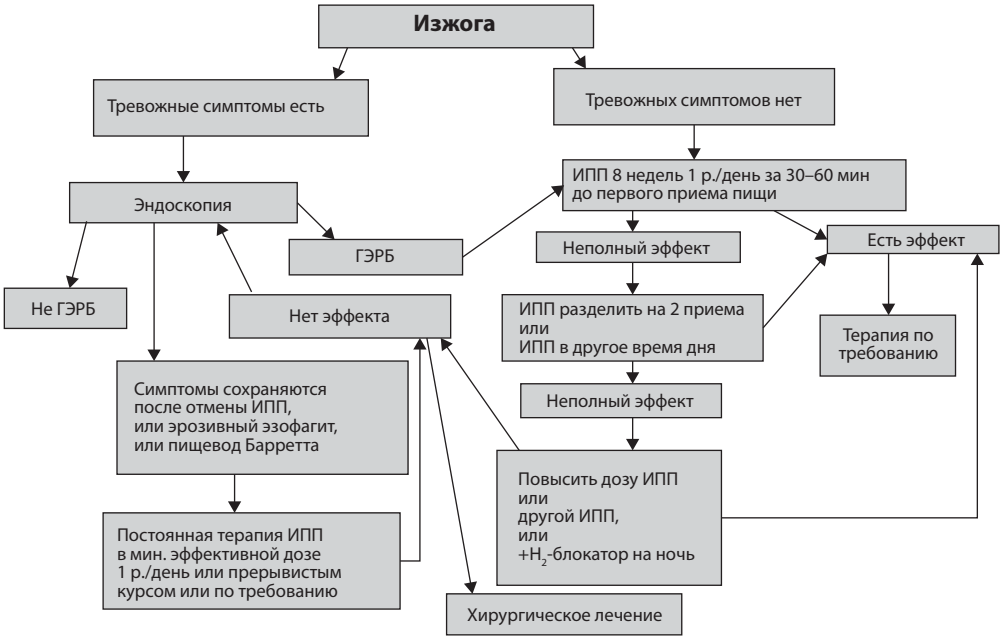
Противопоказание к назначению ИПП — только непереносимость препаратов этой группы. Коррекции дозы ИПП при почечной недостаточности не требуется, осторожность необходима лишь при выраженном нарушении функции печени.

Особого внимания заслуживают вопросы безопасности ИПП, связанные с их мощным кислотоподавляющим эффектом. Поскольку при сдвиге pH в щелочную сторону происходит активизация гастринпродуцирующих клеток и увеличивается секреция гастрина, который воздействует непосредственно на париетальные клетки, а также на энтерохромаффиноподобные/*enterochromaffin-like cell* (ECL-клетки), которые тоже продуцируют гастрин и гистамин. Гастрин и гистамин, продуцируемые ECL-клетками, служат активирующими стимулами для париетальных клеток: возобновляется синтез кислоты. Таким образом, при назначении ИПП ответная гипергастринемия — ожидаемый эффект. Опыт применения ИПП у человека за все истекшие годы позволяет констатировать, что даже длительный прием ИПП не связан с каким-либо неопластическим или диспластическим процессом в эндокринных или неэндокринных клетках желудка.

Мощный кислотоподавляющий эффект ИПП нарушает одну из «классических» функций желудочного сока — бактерицидную. Среди причин синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке называют прием ИПП.

Неоднократно проверялась возможность развития нарушений всасывания при приеме ИПП. В специальных исследованиях не удалось убедительно показать мальабсорбцию жира или минеральных веществ. Тем не менее подозревают снижение абсорбции кальция, а следовательно, и минеральной плотности костной ткани. Имеются единичные сообщения о том, что омепразол снижает резорбцию кости путем ингибирования H^+-, K^+-АТФазы остеокластов. Разные исследования, показавшие связь ИПП с остеопорозом и переломами костей, находятся в противоречии в оценке этого риска. Очевидно, что изменение процессов костного ремоделирования и существенного снижения минеральной плотности костей требует весьма продолжительного времени, для того чтобы эти показатели имели значимый клинический исход.

В целом, конечно, ИПП относятся к одному из наиболее безопасных классов ЛС, и персональный риск для конкретного больного представляется крайне незначительным.



Diagnosis and Management of Gastroesophadeal Reflux Disease
Philip O. Katz, Lauren B. Gerson and Marcelo F. Vela
Am J Gastroenterol 2013; 308–328, doi: 10.1038/aig.2012.444

Рис. 30.1. Алгоритм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Таким образом, в настоящее время ИПП — один из наиболее востребованных эффективных и безопасных классов кислотоснижающих препаратов, представители которого сравнимы и взаимозаменяемы в подавляющем большинстве клинических ситуаций. Отдельные особенности разных ИПП (выраженность лекарственных взаимодействий, особенности метаболизма, наличие необходимых лекарственных форм и дозировок) позволяют врачу индивидуализировать терапию. Как и при назначении препаратов любого класса (особенно если предполагается длительный прием в высоких дозах), от врача требуется оценка соотношения «риск/польза» применения ИПП для каждого пациента.

В качестве терапии выбора для купирования симптомов и лечения эрозивного эзофагита рекомендуется 8-недельный курс приема ИПП. Все представители класса ИПП в данном случае сравнимы по эффективности. «Традиционные» ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол) рекомендуется назначать за 30–60 мин до еды для максимального контроля pH. При использовании «новых» ИПП (рабепразол, эзомепразол) режимы дозирования относительно приема пищи могут быть более гибкими. ИПП начинают принимать с однократной дневной дозы перед завтраком. При недостаточном эффекте от однократного приема утром можно попробовать изменить время приема ИПП или разделить дозу на два приема, что может быть предпочтительно, например, у пациентов с ночными симптомами или нарушениями сна.

Пациенты с полным отсутствием эффекта от описанного выше лечения требуют направления на эзофагогастродуоденоскопию для исключения другой причины симптомов. Если эффект от ИПП есть, но неполный, рекомендуется повысить дозу

в 2 раза (прием 2 р./день) или поменять ИПП на другой, что также может привести к повышению эффекта лечения.

В определенных случаях назначается поддерживающая терапия ИПП, если у пациента после завершения 8-недельного курса ИПП возобновляются симптомы ГЭРБ или если у пациентов наблюдается осложненное течение ГЭРБ (включая пищевод Барретта). Поддерживающая терапия проводится в минимальной эффективной дозе, в т.ч. может быть применен режим лечения «по требованию» или интермиттирующий.

В качестве поддерживающего лечения у пациентов без эрозий могут быть использованы H_2-блокаторы, если сам пациент отмечает наличие эффекта. У некоторых пациентов H_2-блокатор может быть назначен на ночь дополнительно к дневному приему ИПП (*рис. 30.1*).

Тема 6

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лекция 31

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

(*С.К. Зырянов, Е.О. Борисова*)

Нестероидные противовоспалительные средства — одна из наиболее широко применяемых фармакологических групп в терапии боли. Так, в США ежегодно выписывают более 70 млн рецептов на эти препараты, 14–20 млн. пациентов принимают НПВС длительное время. В эти цифры не входят более 26 млрд таблеток в год, которые потребители покупают без рецепта. В Италии в 2002 г. было продано более 58,5 млн упаковок НПВС. В развитых странах эти препараты получают 20–30% лиц пожилого возраста. Применение НПВС постоянно увеличивается.

Большая «популярность» НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, аналгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях.

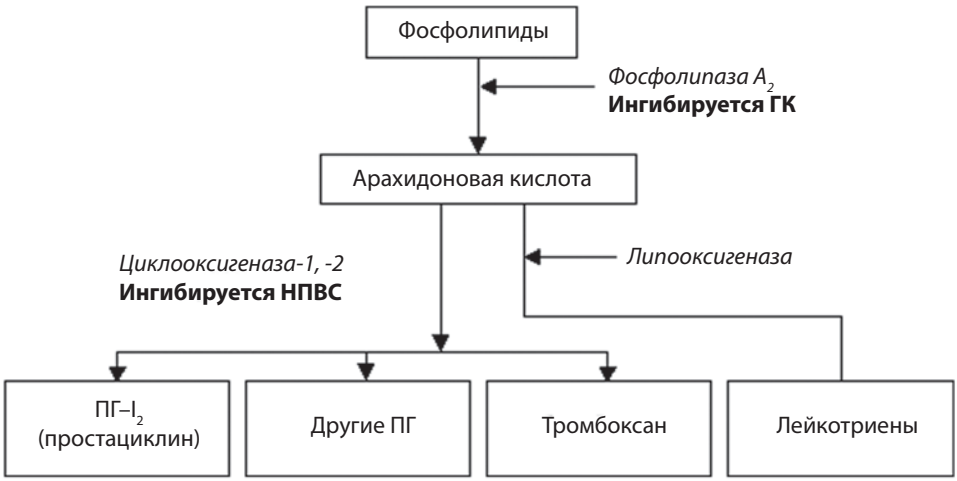
За последние 30 лет количество НПВС значительно возросло, и сегодня данная группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся по особенностям действия и применения.

В настоящее время имеется большой арсенал НПВС (более 25 наименований), а в практической медицине используется для лечения более 1 тыс. созданных на их основе ЛС. Особенность современных НПВС состоит в многообразии лекарственных форм, в т.ч. для местного применения в виде мазей, гелей, спреев, а также свечей и препаратов для парентерального введения.

Основной механизм действия НПВС связывают с блокадой синтеза простагландинов, которые представляют собой конечные продукты метаболизма арахидоновой кислоты (*схема 31.1*). Простагландины принимают участие в регуляции многих физиологических процессов в организме (свертывание крови, овуляция, тонус матки, сосудистый тонус, рост нервной ткани, метаболизм костной ткани, заживление ран, состояние ЖКТ, функция почек и др.). При развитии процессов воспаления они

вызывают расширение сосудов, гиперемию, лихорадку, повышение чувствительности болевых рецепторов к действию медиаторов воспаления (брадикинин, гистамин и др.) и центров терморегуляции в ЦНС — к пирогенам.

Схема 31.1. **Механизм действия НПВС**



ГК — глюкокортикоиды
ПГ — простагландин

Основное фармакологическое действие НПВС связано с подавлением активности ЦОГ — фермента, ответственного за метаболизм производных арахидоновой кислоты и синтез простагландинов, простациклина (простагландина I_2) и тромбоксана A_2.

В последние годы было обнаружено, что ЦОГ представлена в организме тремя изоформами: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3.

ЦОГ-1 — структурный фермент; участвует в синтезе простагландинов, обеспечивающих регуляцию физиологического состояния клеток. ЦОГ-1 располагается в эндоплазматическом ретикулуме мембраны клетки и постоянно синтезируется во всех тканях, особенно в тромбоцитах, слизистой желудка, почке.

ЦОГ-2 располагается в мембранах клеточных ядер макрофагов, моноцитов, синовиоцитах, хондроцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках и других. ЦОГ-2 в основном осуществляет синтез простагландинов при воспалительных процессах в организме. В норме количество ЦОГ-2 в большинстве тканей очень незначительно, но при воспалении ее содержание возрастает более чем в 50 раз. Таким образом, ЦОГ-2 можно рассматривать как индуцируемую форму фермента. Очевидно, что основное терапевтическое действие ЛС обусловлено влиянием на ЦОГ-2, а нежелательные побочные эффекты связаны с угнетением ЦОГ-1.

В настоящее время показано, что ЦОГ-2 имеет значение не только в патогенезе воспалительных ревматических заболеваний, но и играет важную роль в регуляции ряда физиологических процессов (эмбриогенез, репродукция), а также в патогенезе других заболеваний, таких как воспалительная гипералгезия, эпилепсия, инсульт, некоторые злокачественные новообразования, атеросклеротическое поражение сосудов, остеопороз, бронхиальная астма и др.

ЦОГ-3 преимущественно локализована в нервных клетках ЦНС.

Помимо блокады ЦОГ, эффективность НПВС может быть связана с другими механизмами: подавлением функции нейтрофилов (в частности, опосредованным блокадой фосфодиэстеразы), нарушением взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, подавлением активации фактора транскрипции ядерного фактора каппа В (NFκB) (регулятор синтеза провоспалительных медиаторов), центральными антиноцицептивными эффектами, антигистаминным действием, блокадой синтеза металлопротеиназ, влиянием на процессы апоптоза и т.д. Также «структурный» фермент ЦОГ-1, по современным представлениям, играет определенную роль в развитии воспаления, поэтому его блокада в очагах тканевого повреждения может иметь значение для развития анальгетического и противовоспалительного эффекта НПВС.

Классификация НПВС. В настоящее время в класс НПВС входит около 20 ЛС, по химической структуре подразделяемых на несколько групп: производные салициловой, индоловой, гетероарилуксусной, пропионовой, энолиоковой кислот и др.

Необходимо отметить, что «химическая» классификация не имеет большого практического значения, поскольку молекулярная структура препарата не позволяет прогнозировать его клиническую эффективность и токсичность.

Как известно, НПВС характеризуются общими химическими и фармакологическими свойствами, отсюда их условно подразделяют на короткоживущие ($T½ < 6$ ч) и длительно живущие ($T½ > 6$ ч). Однако четкой связи между $T½$ НПВС в плазме и клинической эффективностью НПВС при их длительном приеме проследить не удалось: это связано с тем, что короткоживущие препараты накапливаются и длительно присутствуют в зоне воспаления, например в полости сустава. Основные представители группы НПВС и их фармакологические свойства представлены в *табл. 31.1*.

Наибольшее значение для клинической практики имеет разделение НПВС на два основных класса в зависимости от селективности в отношении ЦОГ-2 — на неселективные и селективные НПВС. Некоторые исследователи выделяют среди селектив-

Таблица 31.1

Общая характеристика НПВС

Препарат	*Tmax*, ч	*T½*, ч	Доза, мг	Длительность действия, ч	Высшая суточная доза, мг
Ацетилсалициловая кислота	1–2	2,5	500–1000	4–6	3000
Диклофенак	2	1–2	50–100	8–12	150
Ибупрофен	0,5–1,5	2–2,5	200–400	6–8	2400
Индометацин	1–2	4,5	25–100	6–12	200
Кетопрофен	0,5–2	1,5	50–100	6–12	200
Кеторолак	0,5–1	3.5	10–30	4–6	90
Лорноксикам	2	4	8–16	12	16
Мелоксикам	5–6	20	7,5–15	24	15
Напроксен	1–2	15	250–1000	12	1250
Нимесулид	1–3	2,5	100–200	12	400
Пироксикам	2–4	53	10–20	24	20
Целекоксиб	2–5	4–15	100–400	12–24	400

Таблица 31.2

Классификация НПВС в зависимости от влияния на изоферменты ЦОГ

Группа препаратов	Пример
Неселективные ингибиторы ЦОГ	«Традиционные» НПВС
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Коксибы (целекоксиб) Другие (мелоксикам, нимесулид)
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (блокируют ЦОГ-1-зависимую агрегацию тромбоцитов, но не обладают противовоспалительной и анальгетической активностью)

ных НПВС подгруппу высокоселективных препаратов (так называемые «коксибы»). В Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат из этой группы — целекоксиб (*табл. 31.2*).

Фармакокинетика. Большинство НПВС применяются внутрь. Они хорошо растворяются в липидах, плохо — в воде, хорошо абсорбируются из ЖКТ в виде недиссоциированных молекул путем пассивной диффузии. Биодоступность НПВС составляет 70–100%. Поскольку НПВС относятся к слабым органическим кислотам, их всасывание улучшается в кислой среде. Сдвиг pH желудочного содержимого в щелочную сторону существенно уменьшает скорость всасывания. Максимальная концентрация большинства НПВС в крови достигается через 1–2 ч. Пища замедляет всасывание.

Водорастворимые формы некоторых ЛС (натрия салицилат, диклофенак, метамизол, ацетилсалициловая кислота) можно вводить внутривенно или внутримышечно. НПВС почти полностью (на 90–99%) связываются с белками плазмы и вытесняют из этого комплекса другие ЛС. Производные салициловой кислоты образуют с альбуминами сыворотки крови функционально активные комплексы. Вследствие высокой липидорастворимости НПВС хорошо проникают в ткани, особенно в синовиальную жидкость и воспалительный очаг. Концентрация ЛС в синовиальной жидкости сохраняется дольше, чем в крови. Различные ЛС в разной степени и с неодинаковой скоростью проникают в синовиальную жидкость и сохраняются в ней.

Кинетика препаратов у лиц с ревматическими заболеваниями отличается от таковой у здоровых лиц. У таких больных НПВС в несколько раз медленнее накапливаются в полости сустава и в концентрациях, меньших, чем в крови. В то же время элиминация ЛС из суставов происходит гораздо медленнее. Высокий уровень НПВС определяется в мышцах, сердце, легких, печени, низкий — в ликворе и мозге.

НПВС подвергаются биотрансформации в печени до неактивных (реже до активных) метаболитов, экскретируются главным образом почками в виде метаболитов путем активной канальцевой секреции. Экскреция ЛС с мочой в неизмененном виде незначительная. Выведение НПВС из организма усиливается при повышении pH мочи. Некоторые ЛС (индометацин, сулиндак, пироксикам) частично выделяются с желчью и участвуют в энтерогепатической циркуляции.

НПВС хорошо проникают через плаценту, плохо — в материнское молоко.

Клиническое применение. НПВС, снижая синтез простагландинов, проявляют *противовоспалительное действие и уменьшают гипералгезию* в очаге воспаления.

Необходимо учитывать, что один и тот же препарат в разной степени ингибирует ЦОГ разных тканей, а один и тот же фермент обладает неодинаковой чувствительностью к препаратам различного химического строения.

Необходимо отметить, что целый ряд препаратов, блокирующих активность ЦОГ, проявляют достаточно слабое противовоспалительное действие, вследствие чего в качестве противовоспалительных средств не используются. К таким препаратам относят парацетамол, метамизол натрия, кеторолак, лорноксикам и некоторые другие. Эта подгруппа препаратов в настоящее время получила название «анальгетики-антипиретики».

Устранение гипералгезии в очаге воспаления, кроме снижения концентрации простагландинов, связано с ингибированием синтеза медиаторов воспаления (кининов, гистамина, серотонина и др.), уменьшением содержания эндоперекисей, свободных радикалов, торможением перекисного окисления липидов. Аналгезию усиливает ингибирование гиалуронидазы и уменьшение проницаемости капилляров, что способствует антиэкссудативному действию препаратов. В результате ограничиваются распространение и прогрессирование воспалительного процесса. Таким образом, обезболивание в очаге воспаления — это, прежде всего, результат противовоспалительного действия анальгетиков этого класса.

Уменьшение поступления простагландинов в структуры ЦНС, участвующие в восприятии боли, в значительной степени обеспечивает центральный компонент обезболивающего действия неопиоидных анальгетиков. Кроме того, как обнаружено в последнее время, препараты этого класса усиливают выброс эндорфинов. За счет этого эффекта данные анальгетики способны угнетать центры болевой чувствительности в таламусе и проведение болевых импульсов по восходящим путям спинного мозга. Эти препараты способны активировать тормозные импульсы из центра антиноцицептивной системы (околоводопроводное серое вещество). Однако в отличие от опиоидных анальгетиков они не влияют на суммацию подпороговых импульсов в ЦНС.

Аналгезирующее действие этих препаратов эффективно при суставных, неврологических, мышечных болях, при зубной и головной боли.

Жаропонижающий эффект заключается в снижении лихорадочной температуры тела, но не ниже нормальной. Лихорадка развивается вследствие повышенного образования простагландинов E_2, вызванного эндогенными и экзогенными пирогенами. НПВС, тормозя образование простагландинов E_2, восстанавливают нормальную активность нейронов терморегулирующих структур ЦНС и повышают теплоотдачу путем излучения тепла с поверхности кожи и испарения жидкости в виде пота.

Торможение циклооксигеназы НПВС приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A_2, что сопровождается развитием *антиагрегационного действия.* Вместе с тем практически значимые величины снижения синтеза этого эйкозанойда наблюдаются при использовании ацетилсалициловой кислоты, которая в отличие от других препаратов группы необратимо ингибирует этот фермент в тромбоцитах. Ее противосвертывающее действие усиливается наличием антагонистических свойств к витамину К, что приводит к снижению концентрации II, VII, IX, X факторов свертывания в плазме крови. Тем не менее все это увеличивает риск геморрагических осложнений при назначении ацетилсалициловой кислоты.

Можно выделить несколько направлений в применении неопиоидных анальгетиков и НПВС: в качестве противовоспалительных средств, обезболивающих, жаропонижающих ЛС, антиагрегантов.

НПВС — препараты «первой линии» для купирования боли и воспаления при анкилозирующем спондилоартрите, имеющие хорошо доказанный клинический эффект. Кроме того, в единичных клинических работах было показано, что многолетний непрерывный прием НПВС способен замедлить прогрессирование рентгенологических изменений в позвоночнике.

НПВС относят к препаратам выбора для фармакотерапии таких ревматических заболеваний, как боль внизу спины и поражения мягких тканей ревматической природы (плечелопаточный периартрит, тендиниты, бурситы и др.). Рациональное использование НПВС при этих патологических состояниях в качестве монотерапии в ряде случаев позволяет добиться полного уменьшения выраженности болей в суставах. Особое значение имеет применение НПВС для купирования острого подагрического артрита, при котором использование высоких противовоспалительных доз НПВС рассматривают как наиболее целесообразный и эффективный способ терапевтического вмешательства.

При остеоартрозе использование НПВС в составе комплексной терапии позволяет достичь быстрого симптоматического улучшения и тем самым обеспечить больному комфортное ожидание начала действия «хондропротекторов» и немедикаментозных методов лечения.

Таким образом, на сегодняшний день несколько видоизменилась парадигма использования НПВС. Так, основной целью назначения НПВС (в виде монотерапии или в комбинации с другими анальгетиками) при острых или хронических заболеваниях и патологических состояниях становится устранение боли, которая связана с воспалением, острой травмой и оперативными вмешательствами.

До сих пор актуальным остается вопрос о различии в терапевтической эффективности отдельных НПВС. По данным КИ, все препараты этой группы в эквивалентных дозах оказывают одинаковое лечебное действие. Важно отметить, что селективные НПВС не уступают по своему анальгетическому эффекту неселективным НПВС, в т.ч. при острых болях. В то же время клинический опыт свидетельствует о существенных вариациях в «ответе» у отдельно взятых пациентов при использовании различных препаратов из группы НПВС. Это может определяться индивидуальными особенностями фармакодинамики таких препаратов, в частности биодоступностью, скоростью наступления пиковой концентрации, скоростью метаболизма и способностью накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови.

Системное действие НПВС возможно при приеме внутрь, назначении ректальных свечей и применении инъекционных форм. Для лечения хронических заболеваний наиболее удобно использовать формы НПВС для приема внутрь.

В настоящее время нет четких данных, имеют ли ректальные свечи какие-либо преимущества в скорости наступления или выраженности лечебного действия перед приемом НПВС внутрь, поэтому целесообразно применять их лишь для того, чтобы уменьшить риск развития диспепсии, связанной с контактным раздражающим эффектом этих препаратов.

Инъекционные формы НПВС необходимо назначать только для кратковременного (не более 3 дней) лечения острых болей. При более длительном использовании

современные формы НПВС для приема внутрь, обладающие высокой биодоступностью, оказывают столь же выраженный анальгетический эффект. Важно отметить, что использование инъекционных форм не снижает риска развития системных нежелательных эффектов НПВС, однако возникает вероятность развития локальных постинъекционных осложнений. Поэтому нецелесообразно назначать длительно НПВС в виде инъекций.

Безопасность применения НПВС. Как известно, НПВС относятся к препаратам, лечение которыми связано с высоким риском развития нежелательных эффектов. Это справедливо как в случаях лечения ревматических и неревматических воспалительных заболеваний суставов, при которых препараты назначаются, как правило, на длительный срок, но также и при использовании НПВС в качестве обезболивающих средств, особенно у больных с хроническим течением симптомов.

Побочные эффекты НПВС многочисленны. Вместе с тем не все они одинаково опасны и одинаково часты. В одних случаях появление побочных эффектов зависит от назначаемой дозы, снижение которой приводит к уменьшению выраженности нежелательных явлений. В других побочные эффекты могут возникать даже при назначении малых доз. Одни побочные эффекты в большей или меньшей степени свойственны всем препаратам этой группы, что объясняется общим для группы механизмом фармакологического действия, другие зависят от химической структуры и характерны для отдельных, родственных между собой средств. Развитие побочных эффектов зависит также от индивидуальной переносимости препаратов и может отличаться в значительной мере даже для средств одной подгруппы (*табл. 31.3*).

Таблица 31.3

Побочные эффекты НПВС

Побочный эффект	Частота, %	Комментарий
Желудочно-кишечные		
Субъективные симптомы со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, изжога, боли в эпигастральной области	10–50	Чаще развиваются при длительном приеме НПВС. Частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии. Плохо коррелируют с истинной тяжестью поражения ЖКТ: примерно у половины больных с желудочными кровотечениями, связанными с приемом НПВС, субъективные жалобы отсутствуют
Поражение слизистой оболочки ЖКТ: геморрагии, эрозии, язвы (НПВС-гастропатия)	15–50	Клиническое значение «эндоскопических» язв до конца неясно. Преимущественная локализация — желудок
Тяжелые осложнения: прободение, перфорация, кровотечение	1–4 пациента в год	Частота существенно различается в зависимости от наличия факторов риска
Поражение кишечника	1–5	Возможная причина анемии
Поражение печени	1–5	Клиническое значение умеренного повышения печеночных ферментов неясно
Поражение пищевода	< 1	—

Побочный эффект	Частота, %	Комментарий
Почечные		
Нарушение клубочковой фильтрации	—	Наиболее часто связаны с индометацином
Повышение АД Сосочковый некроз Интерстициальный нефрит	1–5 < 1 < 1	
Сердечно-сосудистые		
Риск тромбозов Декомпенсация сердечной недостаточности	1–5	Ингибиторы ЦОГ-2 в очень высоких дозах Чаще индометацин
Неврологические		
Головные боли Асептический менингит	1–5 < 1 < 0,01	Наиболее часто индометацин Ибупрофен, кетопрофен, напроксен
Кожные		
Зуд, кожная сыпь	< 1	—
Гематологические		
Агранулоцитоз	< 1	Наиболее часто фенилбутазон, очень редко индометацин
Гиперчувствительность (бронхиальная астма, крапивница, пневмонит)	< 1	Наиболее часто ацетилсалициловая кислота
Другие		
Ототоксичность Бесплодие (у женщин) Стоматит, сиалоденит, кардит, васкулит, панкреатит	< 1 < 1 < 1	Наиболее часто ацетилсалициловая кислота Наиболее часто фенилбутазон Целекоксиб (назначение препарата противопоказано)
Сульфонамидная аллергия Бронхоспазм Острая задержка мочи	< 1 < 1 Неизвестна	Селективные НПВС реже, чем ацетилсалициловая кислота и неселективные НПВС Двукратное увеличение риска у мужчин

НПВС-гастропатия. Поражения ЖКТ — наиболее частые побочные эффекты всех НПВС. Они могут проявляться раздражением слизистой оболочки желудка и кишечника, приводящим к появлению таких симптомов, как изжога, чувство тяжести и боль в эпигастрии, тошнота, рвота. Длительный прием и высокие дозы препаратов с большей вероятностью вызывают более тяжелые поражения: диспепсию, гиперемию, эрозии и язвы слизистой желудка, которые могут осложниться кровотечением различной тяжести или перфорацией язвы.

В настоящее время желудочно-кишечные побочные эффекты, связанные с приемом НПВС, выделяют как специфический синдром НПВС-гастропатии, который характеризуется преимущественным поражением антрального отдела желудка. Особенность НПВС-гастропатии заключается в нередком отсутствии клинических симптомов поражения желудка.

По данным некоторых исследователей, более чем у половины больных первым проявлением этого состояния оказывается желудочно-кишечное кровотечение. Многие исследователи отмечают, что частота эндоскопических находок не коррелирует с частотой субъективных жалоб на изжогу, тяжесть, боль в эпигастрии, тошноту, рвоту, ощущение дискомфорта и диспепсию.

Развитие НПВС-гастопатии объясняется двумя механизмами, разворачивающими свое действие на разных уровнях: системном и местном.

Системный эффект обусловлен основным механизмом действия всех НПВС — ингибированием синтеза простагландинов, в частности группы E_2 и I_2. Подавление ЦОГ клеток слизистой желудка уменьшает кровоток в слизистой оболочке, понижает синтез защитной слизи и образование бикарбоната. Не исключено также, что блокада препаратами циклооксигеназного метаболического пути арахидоновой кислоты приводит к активации липоксигеназного пути, что вызывает усиление синтеза лейкотриенов, которые обладают способностью повреждать слизистую оболочку ЖКТ. Системное действие НПВС на слизистые желудка и кишечника не зависит от его лекарственной формы и может развиваться при любом пути введения.

Местный эффект заключается в прямом повреждающем действии препаратов на слизистую желудка. Этот эффект в наибольшей степени выражен у ацетилсалициловой кислоты, т.к. этот препарат плохо растворяется в кислом содержимом желудка и способен осаждаться в виде твердых нерастворимых частичек в складках слизистой, а также нередко развивается при лечении индометацином и пироксикамом.

Местный повреждающий эффект проявляется при приеме препаратов внутрь. Его можно уменьшить изменением лекарственной формы препаратов или пути введения. Хорошо известны разнообразные лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты, предназначенные для улучшения переносимости препарата при длительной терапии. Так, микрокапсулированные таблетки меньше раздражают слизистую желудка, чем обычные таблетки, благодаря постепенному высвобождению активного вещества. Еще более щадящее действие оказывают растворимые формы. В их состав входят вещества, повышающие растворимость ацетилсалициловой кислоты в водной среде, а также буферные (антацидные) вещества, способные нейтрализовать кислоту желудочного содержимого, что задерживает рекристаллизацию ацетилсалициловой кислоты. Наличие в растворе препарата углекислого газа (шипучие лекарственные формы) и достаточное количество жидкости ускоряют эвакуацию содержимого желудка в тонкий кишечник, где и происходит всасывание основного количества ацетилсалициловой кислоты. Все это в целом уменьшает контакт препарата со слизистой желудка и снижает вероятность желудочно-кишечных побочных эффектов.

Прекращение приема НПВС у большинства больных само по себе не приводит к рубцеванию НПВС-индуцированных язв, хотя может повышать эффективность противоязвенной терапии.

Препараты выбора для лечения НПВС-гастропатии — ингибиторы протонного насоса (ИПН), такие как омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, эф-

фективны при НПВС-индуцированных язвах как двенадцатиперстной кишки, так и желудка и превосходят по своему лечебному действию блокаторы H_2-рецепторов гистамина и мизопростол. ИПН используются в стандартных терапевтических дозах (например, омепразол 40 мг/сут), при этом нет необходимости в отмене НПВС и иных противоревматических препаратов. Длительность курсовой терапии должна быть не менее 4 нед., а при больших размерах и локализации язв в желудке — 8–12 нед.

Факторы, способные снизить эффективность ИПН, — локализация язв в желудке, большие размеры язв и курение. У больных, не инфицированных *H. pylori*, противоязвенное действие ИПН гораздо меньше, чем у инфицированных этим микроорганизмом пациентов. Вероятно, сопутствующий прием высоких доз глюкокортикоидов и цитотоксичных препаратов (например, метотрексата) также способен замедлить процесс рубцевания НПВС-индуцированных язв. В настоящее время нет определенных данных, позволяющих говорить о преимуществах какого-либо отдельного препарата из группы ИПН при лечении НПВС-гастропатии. Результаты ряда открытых и небольших по масштабу РКИ свидетельствуют, что эффективность ИПН может быть повышена путем их комбинации с препаратами висмута.

Эрадикация *H. pylori*, проводимая в рамках стандартной противоязвенной терапии, не ускоряет заживления НПВС-индуцированных язв.

Подавляющее большинство случаев развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ отмечают у лиц, имеющих факторы риска НПВС-гастропатии (*табл. 31.4*), поэтому именно этому контингенту больных показано проведение активных профилактических мероприятий. Среди них наибольшее значение имеет рациональное использование НПВС с учетом особенностей клинической ситуации и фармакологических свойств лекарств. НПВС всегда следует назначать в минимальных дозах, необходимых для достижения терапевтического эффекта, по возможности избегая сочетаний с препаратами, способными увеличить риск развития осложнений со стороны ЖКТ (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянты, глюкокортикоиды). Не следует превышать рекомендованные терапевтические дозы, а также комбинировать различные НПВС (что возникает, например, при одновременном назначении пероральных и парентеральных форм).

Таблица 31.4

Факторы риска развития желудочно-кишечных осложнений, обусловленных приемом НПВС

Фактор риска	Относительный риск
Совместное назначение двух НПВС и более	23,3
Совместное назначение НПВС и антикоагулянтов	12–16
Нерегулярное питание	14,3
Язвенная болезнь	9,5
Высокие дозы НПВС (более 120% средней суточной дозы)	7,7
Желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе	6,7
Наличие заболеваний, связанных со злоупотреблением алкоголя	5,0
Совместное применение НПВС и кортикостероидов	4,4
Прием H_2-блокаторов в анамнезе	3,9
Регулярный прием ацетилсалициловой кислоты и других НПВС	3,6

Специально с целью профилактики НПВП-гастропатии был создан препарат мизопростол (синтетический аналог простагландина E_1) — специфический антагонист негативного действия НПВП на слизистой оболочке желудка. Этот препарат эффективен для профилактики развития и рецидивов НПВП-индуцированных язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки и эрозий, а также желудочно-кишечных кровотечений и перфорации язв. Мизопростол значительно превосходит по профилактическому действию ранитидин и сукральфат. Существует четкая зависимость между эффективностью профилактики и суточной дозой мизопростола (200 мкг 4 раза > 200 мкг 3 раза > 200 мкг 2 р./день). У больных, не инфицированных *H. pylori*, мизопростол для профилактики рецидивов НПВП-индуцированных язв гораздо эффективнее ИПН. Однако ограничивают применение мизопростола большая частота нежелательных эффектов (прежде всего, диареи), возникающих достоверно чаще, чем при использовании иных гастропротекторов, а также неудобная схема применения.

Следует помнить, что назначение НПВС в свечах или в виде инъекций не уменьшает риска развития НПВС-гастропатии. Нет данных о том, что риск опасных осложнений со стороны ЖКТ может быть уменьшен при использовании определенных пищевых продуктов (рекомендации запивать таблетки молоком, киселем и т.п.), фитопрепаратов.

> Обобщение результатов 28 исследований, опубликованных в период с 1980 по 2011 г., показало, что риск развития побочных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ у мелоксикама ниже, чем у напроксена, пироксикама, нимесулида и кеторолака. Относительный риск развития гастроинтестинальных осложнений для целекоксиба составил 1,45, мелоксикама — 3,47, нимесулида — 3,83, кетопрофена — 3,92, напроксена — 4,10, индометацина — 4,14, пироксикама — 7,43, кеторолака — 11,50.

Использование селективных НПВС уменьшает риск развития язв, эрозий и их осложнений по сравнению с неселективными НПВС, поэтому их назначение показано во всех случаях, когда пациент нуждается в противовоспалительной и анальгетической терапии, но при этом имеет факторы риска НПВС-гастропатии. Однако осложнения со стороны ЖКТ могут возникать и при применении селективных НПВС, особенно у больных с серьезными осложнениями со стороны ЖКТ (кровотечения, перфорация, рецидивирующие язвы) в анамнезе. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений у больных с подобной патологией в анамнезе на фоне приема селективных НПВС такой же, как у принимающих неселективные НПВС в комбинации с ИПН.

При высоком риске осложнений (у пациентов, имевших в анамнезе желудочно-кишечные кровотечения или перфорацию язвы, при рецидивирующих НПВС-индуцированных язвах, при сочетании двух факторов риска и более) даже на фоне приема селективных НПВС следует проводить медикаментозную профилактику НПВС-гастропатии с использованием ИПН. В настоящее время доказано, что комбинация селективных НПВС и ИПН более безопасна в группах высокого риска по сравнению с комбинацией неселективных НПВС и ИПН.

Кардиотоксическое действие НПВС. В последние годы все больше внимание уделяется риску сердечно-сосудистых осложнений при применении НПВС.

С одной стороны, увеличение частоты этих событий может быть связано с блокадой синтеза простагландинов, что приводит к снижению почечного кровотока с последующей задержкой натрия и воды и повышению АД.

С другой стороны, согласно одной из популярных моделей, сосудистые эффекты ингибиторов ЦОГ-2 как бы противоположны действию ацетилсалициловой кислоты в низких дозах. Полагают, что высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 НПВС снижают ЦОГ-2-зависимый синтез простагландина I_2 клетками сосудистого эндотелия, но не влияют на ЦОГ-1-зависимый синтез тромбоксана A_2 тромбоцитами, а это, в свою очередь, приводит к нарушению баланса PGI_2/тромбоксана A_2, а следовательно, к активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования.

В настоящее время установлено, что длительное применение препаратов данной группы у лиц старше 60 лет — независимый предиктор возникновения АГ (относительный риск составляет 1,4), а у больных АГ достоверно на 29% ухудшает возможности контроля уровня АД.

Риск развития ХСН возрастает в 2,2 раза, каждое пятое обострение у пациентов с декомпенсацией ХСН связано с НПВС. Возникновение данных побочных эффектов напрямую связывают с их влиянием на синтез простаноидов, что может приводить к нарушению почечного кровотока и задержке жидкости. Торможение активности простагландин-синтетазы с помощью НПВС может вызвать значительное снижение скорости клубочковой фильтрации и даже привести к развитию почечной недостаточности. НПВС считаются одними из основных экзогенных причин декомпенсации ХСН, требующих госпитализации, особенно у больных пожилого и старческого возраста. Кроме того, НПВС, принимаемые больными, например, в связи с остеоартрозом, могут ослаблять терапевтическое действие ингибиторов АПФ и диуретиков, применение которых обязательно при лечении ХСН.

В последние 5 лет значительно повысился интерес к кардиоваскулярным эффектам селективных ингибиторов ЦОГ-2. В октябре 2004 г. с мирового фармацевтического рынка был отозван препарат рофекоксиб, после того как в исследовании, посвященном изучению профилактического действия данного препарата у пациентов с колоректальными полипами, при применении рофекоксиба в дозе 25 мг/сут было отмечено увеличение частоты сердечно-сосудистых событий. Результаты этого исследования подтвердились в нескольких больших фармакоэпидемиологических исследованиях.

В 2007 г. в Барселоне на конгрессе EULAR были доложены результаты исследования, проведенного G. Singh и соавт., в котором участвовали 3 млн пациентов, получавших НПВС по поводу различных заболеваний. В ходе исследования авторы выявили 15 659 случаев нарушений мозгового кровообращения. Относительный риск ишемического инсульта для индометацина составил 1,26, пироксикама — 1,25, напроксена — 1,24, диклофенака — 0,98, целекоксиба — 0,97, мелоксикама — 0,88. А по данным метаанализа, проведенного по 31 публикации с 1990 по 2011 г., относительный риск острого инфаркта миокарда для напроксена составил 1,06, целекоксиба — 1,12, ибупрофена — 1,14, мелоксикама — 1,25, диклофенака — 1,38, индометацина — 1,40, эдотолака — 1,55.

С целью определения профиля кардиоваскулярной безопасности препаратов из группы НПВС P. McGettigan и D. Henry была предпринята попытка проведения систематического обзора и метаанализа контролируемых обсервационных исследований, посвященных данной проблеме. В качестве первоисточников авторы использовали электронные базы данных (1985–2006), данные Интернета и библиографические ссылки доступных КИ. В последних изучались эффективность и безопасность селективных ингибиторов ЦОГ-2 (13 анализируемых исследований), «старых» НПВС (23) и препаратов обеих групп (13). Полученные авторами результаты представляют огромный интерес.

Так, в результате проведенного исследования установлено, что суммарный относительный риск сердечно-сосудистых событий для рофекоксиба составил 1,35, при этом было доказано, что сердечно-сосудистая токсичность для данного препарата зависит от дозы: при использовании рофекоксиба в дозе более 25 мг/сут относительный риск равнялся 2,19, в дозе менее 25 мг/сут — 1,33.

По данным проведенного метаанализа, назначение целекоксиба не сопровождалось повышением риска развития сосудистых катастроф — суммарный показатель относительного риска составил 1,06 (но справедливо заметить, что авторы проведенного исследования не изучали дозозависимость сердечно-сосудистого риска).

В трех проведенных исследованиях изучалась кардиотоксичность миелоксикама, и в одном из них было установлено увеличение показателя сосудистого риска, который составил 1,25.

Важно, что в результате проведенного метаанализа удалось выяснить риск развития сердечно-сосудистых событий при применении «старых» НПВС. Так, установлено, что данный показатель для ибупрофена, пироксикама и напроксена близок к 1 (1,07, 1,06 и 0,97 соответственно), а применение диклофенака и индометацина ассоциируется с повышением риска развития сердечно-сосудистых событий (суммарный показатель *OP* для индометацина — 1,3, для диклофенака — 1,4).

Таким образом, риск развития сердечно-сосудистых событий повышается при использовании как селективных, так и неселективных НПВС, что подтверждают современные научные данные, приведенные ранее.

Влияние НПВС на почки. Действие препаратов группы НПВС на почки по механизмам развития также можно разделить на системное и прямое повреждающее. Системное действие заключается в сужении сосудов и ухудшении почечного кровотока, что ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и диуреза. Эти изменения происходят в результате подавления синтеза простагландинов E_2 и I_2 в почках, где они активно синтезируют и метаболизируют. У здоровых людей системное действие НПВС на уровень клубочковой фильтрации выражен достаточно слабо. Однако при наличии застойной сердечной недостаточности, цирроза печени с асцитом, ХПН эти средства снижают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Это, вероятно, объясняется тем, что в условиях патологии почечный кровоток в большей степени, чем в норме, зависит от простагландинов, которые вызывают вазодилатацию и, таким образом, противодействуют прессорным влияниям норадреналина и ангиотензина II.

Помимо влияния на гемодинамику почек НПВС способны изменять водно-электролитный обмен, подавляя синтез простагландинов, которые ингибируют реаб-

сорбцию хлоридов и действие антидиуретического гормона. В результате этого может произойти задержка электролитов и воды с последующим повышением объема циркулирующей жидкости, развитием гипертензии и усилением отеков. Эффективность антигипертензивной терапии при этом снижается. Считается, что фенилбутазон и индометацин в большей степени, чем другие препараты, способны замедлять почечный кровоток, сулиндак и феноматы, напротив, редко вызывают нарушение функции почек.

Прямое действие НПВС на почки может проявиться интерстициальным нефритом (анальгетическая или фенацетиновая нефропатия). Несмотря на то что развитие этого состояния издавна связывали с приемом НПВС, особенно с так называемыми анальгетическими смесями, четких данных о причинах развития этого осложнения до сих пор не получено. Заболевание часто начинается исподволь и проявляется снижением канальцевой функции и концентрационной способности почек. Морфологически состояние характеризуется интерстициальной лимфоцитарной инфильтрацией, дегенеративным поражением канальцев и минимальными изменениями в клубочках.

Нефротический синдром, вызванный НПВС, обычно обратим, но если не прекратить прием анальгетиков, может закончиться необратимой почечной недостаточностью. Нефротоксический эффект отмечен при приеме фенилбутазона, фенацетина, индометацина, фенопрофена, напроксена, толметина и некоторых других препаратов. Развитие острого канальцевого поражения при приеме фенилбутазона связывают с его урикозурическим действием и кристаллизацией мочевой кислоты в почечных канальцах, а также расценивают как проявление острой аллергической реакции на препарат.

Многие НПВС, в т.ч. ибупрофен, мефенамовая кислота и пироксикам, могут вызывать обратимое повышение азота крови. Индометацин в редких случаях может вызывает гиперкалиемию.

Гиперчувствительность (непереносимость) НПВС. У некоторых людей отмечается непереносимость НПВС. Это проявляется широким спектром симптомов, начиная от вазомоторного ринита с профузным водянистым секретом, ангионевротического отека и генерализованной крапивницы до отека Квинке, бронхоспазма, гипотензии и шока.

Непереносимость НПВС редко встречается у детей, но может возникнуть у 20–25% взрослых людей, страдающих астмой, полипозом носовых путей и хронической крапивницей.

Этот побочный эффект больше характерен для ацетилсалициловой кислоты и реже встречается при приеме неацетилированных салицилатов (салициламид, холинсалицилат) и других НПВС. Еще реже этот эффект развивается при приеме парацетамола даже у больных с известной непереносимостью ацетилсалициловой кислоты. Также известно, что непереносимость НПВС не зависит от дозы препарата, т.е. не обусловлена дозозависимым эффектом, и может развиться при назначении, например, ацетилсалициловой кислоты в такой низкой дозе, как 80 мг, даже при однократном приеме.

Несмотря на клиническое сходство в проявлении, в основе развития гиперчувствительности лежат неиммунологические механизмы. Считается, что этот эффект связан с основным действием НПВС — подавлением циклооксигеназного пути ме-

таболизации арахидоновой кислоты со снижением синтеза бронходилатирующих простагландинов и как следствие компенсаторным повышением синтеза продуктов липоксигеназного пути, обладающих бронхоконстрикторным действием. Остается не понятным, почему только у незначительной части больных, страдающих бронхиальной астмой или другими предрасполагающими состояниями, развивается непереносимость НПВС. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте считается противопоказанием к назначению других препаратов группы НПВС, т.к. эффект является перекрестным и последующий прием одного из них может спровоцировать развитие угрожающего жизни состояния.

Влияние НПВС на функцию тромбоцитов. Нарушение функции тромбоцитов происходит вследствие блокады фермента ЦОГ в тромбоцитах. Этот фермент контролирует продукцию тромбоксана A_2, который обладает сосудосуживающим свойством и служит мощным проагрегирующим агентом. Подавление его синтеза снижает способность тромбоцитов к адгезии и агрегации и вызывает удлинение времени кровотечения.

Антиагрегационный эффект наиболее сильно выражен у ацетилсалициловой кислоты и в меньшей степени у других НПВС. Это объясняется тем, что ацетилсалициловая кислота в отличие от других НПВС образует необратимую связь с ЦОГ тромбоцитов, лишая их способности продуцировать тромбоксан. Возобновление действия ЦОГ возможно только путем синтеза новых порций фермента, что и происходит во всех тканях, кроме тромбоцитов, т.к. в отличие от других клеток тромбоциты не имеют ядра и, следовательно, не способны синтезировать белки, а следовательно, не могут восполнять подавленную ЦОГ. Это значит, что они теряют способность продуцировать тромбоксан до конца своей жизни, т.е. в среднем 7–10 дней.

Несмотря на то что выраженность антиагрегационного эффекта зависит от дозы, полностью исключить его развитие не удается даже при приеме очень малых доз ацетилсалициловой кислоты. С одной стороны, это определяет важную роль препарата в профилактике тромбообразвания при различных сосудистых заболеваниях, а с другой — не исключает развития геморрагических осложнений при длительной терапии ацетилсалициловой кислотой. Нарушение функции тромбоцитов наряду с прямым повреждающим действием обуславливает развитие желудочно-кишечных микрокровотечений, которые проявляются повышением скрытых потерь крови с калом. Именно скрытой потерей крови объясняются случаи развития анемии при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты и индометацина и некоторых других препаратов. Парацетамол в отличие от других НПВС не обладает этим эффектом.

НПВС при беременности. В исследованиях на животных и в клинической практике было доказано, что НПВС способны пролонгировать гестацию и задерживать спонтанные роды на 3–10 дней. Считается, что маточные простагландины группы Е и F, синтез которых резко повышается в последние часы перед родами, имеют большое значение в стимуляции родовой деятельности. НПВС подавляют синтез этих простагландинов и тем самым могут задерживать родоразрешение. На основании этого эффекта, а также учитывая повышение риска пред- и постродового кровотечения, препараты группы НПВС считаются противопоказанными для назначения в III триместре беременности и непосредственно перед родами. Кроме того, некоторые препараты, и в частности индометацин, стимулируют заращение артериального

(баталова) протока, что может быть нежелательным эффектом при назначении их перед родами.

Гепатотоксичность. НПВС реже, чем другие препараты, вызывают развитие лекарственного гепатита. Тем не менее небольшое бессимптомное повышение печеночных ферментов считается нередкой находкой при проведении длительной терапии НПВС. В отдельных случаях возможно развитие тяжелого гепатита. В литературе имеются сообщения о том, что индометацин немного чаще, чем другие препараты, вызывал поражения печени, очень редко этот эффект наблюдался при приеме пироксикама, пропионовых кислот, феноматов.

Гепатотоксичность считается основным проявлением передозировки парацетамола и не наблюдается при использовании препарата в терапевтических дозах. К отравлению и развитию печеночной недостаточности приводит одномоментный его прием взрослыми в дозе более 10 г, детьми — 140 мг/кг.

Гепатотоксичность препарата связана с особенностями его метаболизма в организме человека. В нормальных условиях парацетамол метаболизируется в печени с образованием нетоксичных глюкуроновых и сульфатных конъюгатов, которые выводятся почками. При передозировке препарата, его назначении в высоких терапевтических дозах и при одновременном приеме индукторов микросомальной ферментной системы печени (H_1-блокаторов, глюкокортикостероидов, фенобарбитала) усиливается образование реактивного метаболита *N*-ацетил-*p*-бензохинонимина с участием цитохрома P_{450} (CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4). Активность образовавшегося метаболита может быть угнетена глутатионом. Однако при истощении запасов глутатиона в печени образующийся *N*-ацетил-*p*-бензохинонимин обусловливает развивающуюся гепатотоксичность вследствие его способности ковалентно связываться с печеночными макромолекулами. Знание патогенеза гепатотоксического эффекта парацетамола позволяет идентифицировать специфические популяционные подгруппы, в которых применение парацетамола небезопасно (например, пациенты с хроническим алкоголизмом, гепатитами).

Гематотоксичность. Это очень редкое, но потенциально смертельное осложнение терапии НПВС. Гематотоксичность проявляется тромбоцитопенией, агранулоцитозом, апластической анемией, лейкопенией. Из перечисленных дискразий крови чаще других встречается тромбоцитопения. Агранулоцитоз развивается как острая реакция, проявляющаяся в самом начале лечения, в то время как апластическая анемия развивается исподволь при достаточно продолжительной терапии. Считается, что у женщин пожилого возраста этот вид нарушения кроветворения встречается чаще, чем у других категорий больных.

Частое развитие гематологических нарушений наряду с другими побочными эффектами привело к исключению из клинической практики некоторых пиразолоновых и пиразолидоновых производных (амидопирин) и в значительной мере ограничило широкое применение фенилбутазона. По данным ряда эпидемиологических исследований, агранулоцитоз наблюдается как частое осложнение приема метамизола натрия (анальгина), что привело к отзыву анальгина с фармацевтического рынка более чем в 40 странах мира. Значительно реже тяжелые нарушения кроветворения встречаются при назначении индометацина, отдельные сообщения касались диклофенака, ибупрофена, флурбипрофена, напроксена, фенопрофена, кетопрофена.

Нейротоксичность. Различного рода нарушения со стороны ЦНС отмечаются вторыми по частоте после желудочно-кишечных расстройств при лечении НПВС.

Проявления нейротоксичности разнообразны и включают в себя головную боль, головокружение, сонливость, звон в ушах, нервозность, тревогу, депрессию, возможны нарушения слуха и зрения. Большая часть из них развивается в начале лечения и проходят после его прекращения. Значительно реже, менее чем в 1% случаев, возникают тяжелые психические нарушения и деперсонализация. Такие нарушения могут наблюдаться при приеме больших доз салицилатов и индометацина.

Кожные аллергические реакции. Чаще всего НПВС вызывают различного рода неспецифические кожные высыпания, которые при своевременной отмене препарата, как правило, не требуют лечения. Значительно реже регистрируются зуд и фоточувствительность (пироксикам). Крайне редко встречаются тяжелые иммунологические нарушения, такие как мультиформная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некроз (синдром Лайелла) и эксфолиативный дерматит. Тяжелые кожные проявления развиваются не сразу, а спустя 2–3 нед. лечения обычно на фоне высоких доз препаратов. Они чаще возникают при применении фенилбутазона. Отдельные случаи были зарегистрированы при назначении индометацина и пироксикама. Трудно оценить частоту кожных аллергических реакций, но считается, что они не создают проблемы при назначении НПВС и в целом встречаются приблизительно у 1–2% больных.

Взаимодействие НПВС с другими препаратами. В процессе лечения НПВС необходимо иметь в виду их способность к взаимодействию с другими ЛС, особенно непрямыми антикоагулянтами, диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, солями лития, нередко назначаемыми больным с ревматическими заболеваниями, прежде всего в пожилом возрасте (*табл. 31.5*). При назначении НПВС может наблюдаться как фармакокинетическое, так и фармакодинамическое взаимодействие.

Применение НПВС в клинической практике: общие рекомендации. Использование НПВС (в виде монотерапии или в комбинации с другими анальгетиками) целесообразно при острых или хронических заболеваниях и патологических состояниях, сопровождаемых болями, которые связаны с воспалением, острой травмой и оперативными вмешательствами.

1. *Уменьшение боли* относится к основным направлениям противоревматической терапии, поэтому использование НПВС показано всем лицам с ревматическими заболеваниями, испытывающим боли, которые связаны с воспалительным или дегенеративным поражением органов опорно-двигательного аппарата.
2. *Продолжительность курса лечения НПВС необходимо определять индивидуально* в зависимости от конкретной клинической ситуации (длительность и интенсивность боли). «Индивидуальный» ответ на НПВС может колебаться в широких пределах, поэтому нередко необходим подбор наиболее эффективного препарата. Для достоверного вывода об эффективности или отсутствия такой препарат следует использовать не менее 2–4 нед. в оптимальной терапевтической дозе.
3. Главный фактор, который следует *учитывать при назначении НПВС, — возможный риск развития серьезных нежелательных эффектов.* Нет достоверных данных, свидетельствующих о преимуществах в эффективности отдельных препаратов из группы НПВС при определенных ревматических заболеваниях. Поэтому выбор НПВС нужно осуществлять индивидуально,

Таблица 31.5

Лекарственное взаимодействие НПВС с другими препаратами, имеющее клиническое значение

Препарат	НПВС	Механизм	Эффект
Антациды, блокаторы H_2-рецепторов гистамина Циметидин Алюминия оксид	Пироксикам	↓ Метаболизма	Усиление эффекта
	Дифлунисал	Образование комплекса	↓ Биодоступности 40%
	Кетопрофен	То же	↓ Биодоступности 40%
	Напроксен	»	↓ Абсорбции
Антибиотики Гентамицин	Индометацин	Подавление клиренса	↑ Концентрации на 17–46%
Антикоагулянты Варфарин	Фенилбутазон	↓ Метаболизма варфарина	↑ Протромбинового индекса
	Ибупрофен	Вытеснение из места связывания с белком	↑ Концентрации свободного варфарина
	Дифлунисал	То же	То же
Антиконвульсанты Фенобарбитал Фенитоин	Фенопрофен	↑ Метаболизма	—
	Фенилбутазон	↓ Клиренса фенитоина	↑ Концентрации на 200%
	Ацетилсалициловая кислота (АСК)	↓ Клиренса фенитоина	↑ Концентрации
Эстрогены	Салицилаты	↑ Глюкоронидации салицилатов	↑ Клиренса салицилатов
	Дифлунисал	То же	↑ Клиренса дифлунисала
Толбутамид	АСК	↑ Свободной фракции толбутамида	Гипогликемия
Циклоспорин	Сулиндак	Подавление P_{450}-зависимого метаболизма	↑ Концентрации циклоспорина на 200%
Дигоксин	АСК	Неизвестен	↑ Концентрации дигоксина
	Индометацин	Неизвестен	↑ Концентрации индометацина
Метотрексат	АСК	↓ Клиренса метотрексата	Токсичность
Преднизолон	Салицилаты	↑ Клиренса салицилатов	↓ Концентрации салицилатов

исходя из фармакологических особенностей препарата, клинической ситуации и наличия факторов риска нежелательных эффектов.

4. *Монотерапию НПВС нельзя рассматривать как адекватное лечение каких-либо хронических ревматических заболеваний,* поскольку нет определенных доказательств положительного влияния НПВС на их прогрессирование. Нецелесообразно использовать НПВС при ревматических заболеваниях в отсутствие прямого показания (боль).
5. *Для купирования острых болей в течение короткого времени* (*до 3 сут*) *целесообразно использовать парентеральные формы НПВС* (кеторолак, диклофе-

нак, кетопрофен, мелоксикам и др.) или нимесулид (в растворимой форме), или лорноксикам, *обладающие выраженным анальгетическим эффектом.* Для длительного лечения показано использование НПВС со средним или длительным периодом полувыведения, перорально или в виде ректальных свечей. Локальное использование НПВС в виде мазей имеет вспомогательное значение как дополнение к системному назначению НПВС при комплексной терапии поражения суставов и мягких тканей ревматической природы.

6. *Неселективные НПВС целесообразно назначать* больным, не имеющим основных факторов риска НПВС-гастропатии (к которым относят возраст старше 65 лет, сопутствующую патологию ЖКТ, прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов и глюкокортикоидов) и клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы (в т.ч. неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности, тяжелого поражения коронарных артерий). При наличии факторов риска НПВС-гастропатии и на фоне приема ацетилсалициловой кислоты использование неселективных НПВС допустимо только в сочетании с ИПН. Не следует назначать неселективные НПВС больным, у которых ранее возникали опасные осложнения со стороны ЖКТ (кровотечение и перфорация язвы), страдающим хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы.
7. *Селективные НПВС назначают* больным старше 65 лет, имеющим факторы риска НПВС-гастропатии или принимающим низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. У больных, имеющих в анамнезе тяжелое поражение ЖКТ (желудочно-кишечное кровотечение и/или перфорация язвы, рецидивирующее течение язвенной болезни) или принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, варфарин и глюкокортикоиды, применять селективных НПВС можно только в сочетании с ИПН. При наличии тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, сопровождающейся высоким риском развития сосудистых тромбозов (ИБС, ишемический инсульт, состояния после операций на сердце и крупных сосудах, рецидивирующий тромбофлебит и т.д.), назначение селективных НПВС возможно лишь на фоне адекватной антитромботической терапии.

Таким образом, хорошее знание свойств препаратов, учет факторов, влияющих на частоту побочных эффектов, а также тщательный и своевременный контроль за проводимой терапией помогают свести риск развития нежелательных эффектов НПВС к минимуму и улучшить переносимость этих широко применяемых средств.

Лекция 32

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(*Е.О. Борисова*)

Определение и классификация. Глюкокортикостероиды — это группа гормональных ЛС, включающая как природные глюкокортикостероиды, так и их синтетические аналоги. Синтетические глюкокортикостероиды были получены путем изменения структуры природных соединений с целью усиления противовоспалительных свойств и уменьшения минералокортикоидных.

Практическое применение в качестве ЛС из природных глюкокортикостероидов нашли гидрокортизон и кортизон. Последний в настоящее время имеет ограниченное применение, поскольку чаще, чем другие глюкокортикостероиды, вызывает побочные явления.

Синтетические производные природных глюкокортикостероидов чаще используются с целью получения противоаллергического, противовоспалительного и иммунодепрессивного действия, т.к. эти эффекты у них выражены ярче, чем у природных форм. Включение атома фтора в структуру препарата усиливает эти эффекты и удлиняет продолжительность действия.

Таким образом, синтетические глюкокортикостероиды различают по продолжительности действия, происхождению, наличию атома фтора в молекуле глюкокортикостероида (*табл. 32.1*).

К системным глюкокортикостероидам относят препараты, чьи основные терапевтические эффекты реализуются только после попадания препарата в системный кровоток. Системные глюкокортикостероиды можно вводить парентерально, перорально, а также в виде ректальных суппозиториев.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Основное действие глюкокортикостероидов реализуется на уровне ядерных структур клетки и заключается в регуляции экспрессии генов, определяющих синтез биологически активных веществ, образование и жизнедеятельность клеток, участвующих в воспалении,

Таблица 32.1

Классификация системных глюкокортикостероидов (ГКС)

Препарат	Разделение по		
	продолжительности действия	происхождению	наличию атома фтора в молекуле ГКС
Гидрокортизон Кортизон	Короткодействующие	Природные	Нефторированные
Преднизон Преднизолон Метилпреднизолон	Средней продолжительности	Синтетические	Нефторированные
Дексаметазон Триамцинолон Бетаметазон	Длительно действующие	Синтетические	Фторированные (галогенизированные)

а также все виды обмена. Глюкокортикостероиды взаимодействуют со специфическими белковыми рецепторами, находящимися в цитоплазме клетки. Образовавшийся комплекс «гормон—рецептор» перемещается в ядро, где связывается с коактивирующими молекулами и чувствительным элементом генов. В результате этого в клетках активируются процессы транскрипции генов (геномный эффект) и как следствие повышается скорость образования белков, обладающих противовоспалительным эффектом: липокортина-1 (аннексина-1), интерлейкина-10, антагониста рецепторов интерлейкина-1, ингибитора ядерного фактора каппа В, нейтральной эндопептидазы и некоторых других.

Эффект стероидных гормонов проявляется не сразу, а спустя несколько часов. Это время необходимо для экспрессии генов и последующего синтеза специфических белков. Однако многие эффекты глюкокортикостероидов проявляются достаточно быстро и их трудно объяснить только стимуляцией транскрипции генов. Вероятно, они являются следствием внегеномных эффектов глюкокортикостероидов. Внегеномный эффект (трансрепрессия) заключается в подавлении синтеза провоспалительных медиаторов не путем воздействия на ДНК клетки (что параллельно приводит к торможению митоза, синтеза коллагена и другим неблагоприятным эффектам на обмен веществ), а угнетением факторов транскрипции «провоспалительных и иммуномодулирующих» генов. В результате в клетках снижается продукция таких провоспалительных агентов, как цитокины (интерлейкины-1–6, -9, -11–13), фактор некроза опухоли α, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), хемокины и молекулы адгезии.

Фармакодинамика. Основой эффекторной функцией иммунной системы считается воспалительная реакция, которая реализуется в месте вторжения чужеродного агента или появления собственных клеток, воспринимаемых как чужеродные. В результате формируется очаг воспаления, где скапливаются и активно функционируют все компоненты иммунной системы с целью уничтожения нежелательного агента. Быстрое развитие ответа на внедрение чужеродного агента балансируется торможением этого ответа после ликвидации этого агента. Нарушение скорости нарастания и торможения иммунологических реакций приводит к возникновению соответствующих патологий. Например, замедленное торможение активно идущей

иммунной реакции после уничтожения чужеродного агента обусловливает развитие аллергий и аутоиммунных процессов.

Противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессивное действие. Провести четкую грань между механизмами, обеспечивающими противовоспалительный, иммуносупрессивный и антиаллергический эффекты глюкокортикостероидов, очень сложно, поскольку воспаление является неспецифическим типом комплексной активной реакции иммунной системы на чужеродные агенты, а аллергия представляет собой одну из разновидностей иммунного ответа (гиперреактивность 1-го типа). Основное действие глюкокортикостероидов заключается в торможении иммунных реакций организма, чрезмерная выраженность и патологический характер которых поддерживают состояние воспаления и сопровождаются деструкцией вовлеченных в процесс тканей.

Собственно *противовоспалительное действие* глюкокортикостероидов состоит в подавлении продукции множества факторов, которые являются критическими для запуска и развития воспалительной реакции. Действие глюкокортикостероидов направлено на основных участников воспалительной реакции: медиаторов воспаления, сосудистый и клеточный компоненты воспаления. Препараты уменьшают продукцию медиаторов воспаления (простаноидов и лейкотриенов), подавляя индукцию биосинтеза липокортина, который ингибирует фосфолипазу A_2, а также экспрессию гена ЦОГ-2. За счет влияния на продукцию про- и противовоспалительных медиаторов глюкокортикостероиды стабилизируют лизосомальные мембраны, снижают капиллярную проницаемость, что объясняет их выраженный эффект на *экссудативную фазу* воспаления. Стабилизация лизосомальных мембран приводит к ограничению выхода различных протеолитических ферментов за пределы лизосом и предупреждает деструктивные процессы в тканях. Сокращается накопление лейкоцитов в зоне воспаления, снижается активность макрофагов и фибробластов. Ограничение миграции моноцитов в очаг воспаления, торможение пролиферации фибробластов и их способности к синтезу коллагена и развитию склеротических процессов — все в целом — приводит к подавлению *пролиферативной фазы* воспаления.

Противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов неспецифичен и развивается в ответ на любые повреждающие стимулы: физические, химические, бактериальные, а также патологические иммунные, такие как реакции гиперчувствительности или аутоиммунные реакции.

Иммунодепрессивные свойства глюкокортикостероидов — результат подавления активации и регуляции иммунокомпетентных клеток на разных этапах иммунного ответа. Глюкокортикостероиды угнетают активность клеток лимфоидного ряда, тормозят созревание и дифференцировку как Т-, так и В-субпопуляций лимфоцитов, вызывают апоптоз лимфоидных клеток и тем самым снижают количество лимфоцитов в крови. Также глюкокортикостероиды тормозят выработку антител В-лимфоцитами и плазматическими клетками, уменьшают продукцию лимфокинов и цитокинов разными иммунокомпетентными клетками, угнетают фагоцитарную активность лейкоцитов. Подавление выработки антител В-лимфоцитами и плазматическими клетками развивается при введении только очень высоких доз глюкокортикостероидов. Этот эффект наблюдается лишь спустя неделю после начала терапии.

За счет ингибирования продукции цитокинов, регулирующих различные фазы иммунного ответа, глюкокортикостероиды одинаково эффективно блокируют иммунный ответ на любой стадии его развития.

Иммунные реакции (реакции гиперчувствительности 1-го типа), при которых в организме человека вырабатываются антитела (иммуноглобулины Е) для специфических белков, относятся к аллергиям. Иммуноглобулины Е вызывают активацию тучных клеток и базофилов, что запускает общую воспалительную реакцию с развитием различных симптомов, как безобидных, например насморк, зуд, так и опасных для жизни — анафилактический шок, отек Квинке.

Противоаллергическое действие глюкокортикостероидов развивается в результате снижения синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения гистамина и других биологически активных веществ из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов, уменьшения числа тучных клеток и циркулирующих базофилов, подавления пролиферации лимфоидной и соединительной ткани, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования.

Скорость развития терапевтических эффектов и продолжительность действия глюкокортикостероидов зависит от лекарственной формы, растворимости и скорости метаболизации препарата. Эфиры глюкокортикостероидов (сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты) водорастворимы и оказывают выраженное, но сравнительно кратковременное действие. Их можно вводить внутримышечно и внутривенно. При гипотензии внутривенное введение глюкокортикостероидов во время вводного наркоза и на этапах анестезии позволяет достичь быстрой стабилизации гемодинамики на фоне комплексного лечения в течение 10 мин с момента введения начальной дозы. Подавление фазы экссудации (снижение сосудистой проницаемости и уменьшение отека) может наблюдаться через 2–8 ч.

При приеме глюкокортикостероидов внутрь противовоспалительный эффект развивается через 1–3 дня, нарастает в течение приблизительно 1 мес. и сохраняется еще несколько дней после прекращения приема глюкокортикостероидов.

Влияние на обмен веществ. За счет непосредственного взаимодействия со структурами ДНК стероиды индуцируют или ингибируют синтез ферментов, которые участвуют в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обмена, что становится основной причиной нежелательных эффектов глюкокортикостероидов.

Влияние на *углеводный обмен* проявляется в стимуляции глюконеогенеза в печени, повышении содержания глюкозы в крови, накоплении гликогена в печени, снижении потребления и использования глюкозы жировой тканью.

Влияние на *белковый обмен* выражается в угнетении синтеза и ускорении катаболизма белков, особенно в коже, в мышечной и костной ткани. Они тормозят рост и деление фибробластов, образование коллагена, за счет чего нарушают репаративные процессы в тканях.

Влияние *на жировой обмен* обусловлено двумя метаболическими эффектами. Первый развивается при повышенных концентрациях глюкокортикостероидов и проявляется в том, что в ответ на гипергликемию, вызванную препаратами, повышается уровень инсулина, который способствует накоплению жира в чувствительных к его воздействию адипоцитах туловища и лица. Второй эффект заключается

в способности малых доз глюкокортикостероидов значительно потенцировать липолитическое действие катехоламинов и гормона роста на менее чувствительные к влиянию инсулина адипоциты тканей конечностей. Общим эффектом этих изменений является характерный для гиперкортицизма кушингоидный хабитус.

В результате первого эффекта — накопления избыточного количества жира — повышается синтез жирных кислот (присутствуют в крови в виде липопротеидов и хранятся в жировой ткани в виде триглицеридов) и развивается гиперхолестеринемия.

Глюкокортикостероиды обладают незначительной минералокортикоидной активностью, обусловливающей изменение *минерального обмена*. Препараты задерживают в организме натрий-хлор и воду за счет увеличения их реабсорбции в почечных канальцах, стимулируют выведение ионов калия и кальция. Эти эффекты более характерны для природных глюкокортикостероидов (кортизон, гидрокортизон), в меньшей степени— для синтетических (преднизолон, метилпреднизолон). У фторированных глюкокортикостероидов (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) минералокортикоидная активность практически отсутствует.

Глюкокортикостероиды не только повышают почечную экскрецию кальция, но и снижают его всасывание в кишечнике (подавляя активность витамина D), а также способствуют его выходу из костей. Большинство нежелательных метаболических эффектов проявляются не сразу, а только при длительной терапии глюкокортикостероидов.

Взаимодействия с другими гормонами. Глюкокортикостероиды понижают секрецию печенью инсулиноподобных факторов роста, понижают чувствительность периферических тканей к ним, тем самым тормозя анаболические процессы и линейный рост. Также глюкокортикостероиды подавляют гиперсекрецию АКТГ и андрогенов, понижают чувствительность тканей к половым гормонам и гормонам щитовидной железы. Глюкокортикостероиды понижают чувствительность тканей к инсулину, замедляя его гипогликемическое действие.

Влияние на форменные элементы крови. Глюкокортикостероиды вызывают усиление продукции клеточных эндонуклеаз, активация которых обуславливает развитие поздних этапов апоптоза. В результате происходит гибель большого количества клеток, и в частности лейкоцитов. Индуцированный глюкокортикостероидный апоптоз затрагивает лимфоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы и тучные клетки. Клинически апоптогенный эффект глюкокортикостероидов проявляется как соответствующие виды цитопений. Содержание эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, наоборот, возрастает. Действие глюкокортикостероидов на нейтрофилы имеет особый характер: апоптоз нейтрофилов угнетается, а продолжительность их циркуляции возрастает, что считается одной из причин нейтрофилии. При этом функциональная активность нейтрофилов резко снижается. Они теряют способность покидать кровоток (угнетение миграции) и проникать в очаги воспаления. Большая часть этих изменений отмечаются после приема даже одной дозы глюкокортикостероидов с максимальной выраженностью эффекта через 4–6 ч. Восстановление исходного состояния происходит через 24 ч. При длительном лечении глюкокортикостероидов изменения картины крови сохраняются в течение 1–4 нед.

Влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) систему. По принципу обратной связи глюкокортикостероиды оказывают угнетающее влияние

на ГГН-систему, вследствие чего уменьшается продукция АКТГ. Развивающаяся при этом недостаточность функции коры надпочечников может проявиться при резкой отмене приема глюкокортикостероидов. Риск развития надпочечниковой недостаточности значительно повышается при регулярном приеме глюкокортикостероидов в течение более чем 2 нед.

Противострессовое действие. Глюкокортикостероиды — адаптивные гормоны, повышающие устойчивость организма к стрессу. Их действие направлено на восстановление спровоцированных стрессом катаболических и инволютивных сдвигов обмена веществ.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и иммунная системы обладают двусторонними связями во время стресса. Показано, что функция ГГН-системы регулируется многими цитокинами (интерлейкинами-1, -2, -6, фактором некроза опухоли α). В результате их стимулирующего действия усиливается высвобождение кортикотропинвысвобождающего фактора гипоталамическими нейронами, АКТГ и глюкокортикостероидов. В свою очередь, глюкокортикостероиды способны выражено ингибировать многие звенья иммунной системы, в т.ч. продукцию цитокинов. Эти взаимно уравновешивающие воздействия, вероятно, имеют большое значение в поддержании гомеостаза и защищают организм от потенциально жизнеугрожающих последствий тяжелого стресса.

Пермиссивное действие. Глюкокортикостероиды могут усиливать эффекты симпатомиметиков и некоторых гормонов. Такое действие глюкокортикостероидов называется *пермиссивным* (разрешающим или облегчающим) и, возможно, объясняется действием глюкокортикостероидов на мембранные структуры. Так, минимальные дозы глюкокортикостероидов не вызывают гипергликемии, но усиливают гипергликемическое действие адреналина. Аналогичным образом под влиянием глюкокортикостероидов гормон роста приобретает способность усиливать мобилизацию жира из жировых депо.

Глюкокортикостероиды также повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам и усиливают прессорное действие ангиотензина II. Считается, что благодаря этому глюкокортикостероиды оказывают тонизирующее действие на сердечно-сосудистую систему. В результате происходит нормализация сосудистого тонуса, повышается сократимость миокарда и уменьшается проницаемость капилляров. Напротив, недостаточность выработки естественных глюкокортикостероидов характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол и слабой реакцией на адреналин.

Показано, что глюкокортикостероиды усиливают и бронходилатирующее действие катехоламинов, восстанавливая к ним чувствительность β-адренорецепторов, что связано с повышением биосинтеза адренергических рецепторов сосудистой стенки.

Фармакокинетика. Глюкокортикостероиды представляют собой липофильные молекулы небольшого размера, хорошо проходящие через клеточные барьеры путем простой диффузии. При приеме внутрь глюкокортикостероиды хорошо и полно *всасываются* из верхних отделов тощей кишки. Максимальная концентрация в крови создается через 0,5–1,5 ч. Глюкокортикостероиды хорошо всасываются в системный кровоток и из других мест введения: синовиальных пространств, конъюнктивальных мешков, с поверхности кожи и через дыхательные пути.

Системные глюкокортикостероиды характеризуются высокой биодоступностью и при внутримышечном введении, и при приеме внутрь (72–82%).

В крови глюкокортикостероиды образуют комплексы с белками плазмы — специфическим кортикостероидсвязывающим α_1-глобулином — транскортином и альбуминами. Если природные глюкокортикостероиды связываются с транскортином на 80–90%, а с альбуминами — на 10%, то синтетические глюкокортикостероиды связываются преимущественно с альбуминами (около 60%), а около 40% циркулируют в свободном виде. Часть свободных глюкокортикостероидов (25–35%) способна депонироваться на эритроцитах и лейкоцитах.

Синтетические глюкокортикостероиды быстро *распределяются* по организму, легко проходя через слизистые оболочки и гистогематические барьеры, в т.ч. гематоэнцефалический и плацентарный. Преднизолон и гидрокортизон разрушаются ферментами плаценты и не проникают через гематоплацентарный барьер.

Метаболизм глюкокортикостероидов происходит преимущественно в печени, частично в почках, тонкой кишке, бронхах. Кортизон и преднизон в отличие от других глюкокортикостероидов приобретают фармакологическую активность только после превращения в печени в активные метаболиты — гидрокортизон и преднизолон соответственно. Синтетические глюкокортикостероиды подвергаются в печени гидроксилированию и конъюгации с глюкуронидом или сульфатом, что придает им большую гидрофильность, а следовательно, облегчает почечную экскрецию. Метаболизация синтетических глюкокортикостероидов в печени происходит медленнее, чем природных соединений. Введение в структуру стероидов иона фтора замедляет метаболизм препаратов и удлиняет их период полувыведения (*табл. 32.2*). Благодаря этому фторированные глюкокортикостероиды оказывают более выраженное и длительное действие, но одновременно они больше угнетают функцию коры надпочечников.

Таблица 32.2

Фармакокинетические характеристики системных глюкокортикостероидов

Препарат	Биодоступность (F) п/о, %	Связь с белками	*T½* из плазмы, ч	*T½* полужизни*, ч	Экскреция почками**, %
Преднизолон	82	90–95	2,2	12–36	26,0
Метилпреднизолон	82	78	2,3	12–36	4,9
Триамцинолон	23	40	2,0–5,0	28–48	1,0
Дексаметазон	78	68	3,0–5,0	36–54	2,9
Бетаметазон	72	64	5,6	36–72	4,8

* Период биологической полужизни или полупериод активности глюкокортикостероидов (примерно соответствует времени действия препаратов).

** В неизмененном виде.

Глюкокортикостероиды *выводятся* из организма с желчью, а также с почками путем клубочковой фильтрации в форме неактивных метаболитов. В неизмененном виде глюкокортикостероиды экскретируются почками лишь на 3–15%, поэтому при почечной недостаточности в коррекции дозы нет необходимости.

Показания. Неспецифический характер противовоспалительного эффекта глюкокортикостероидов делает его пригодным для воздействия на многочисленные патологические процессы. Хотя действие глюкокортикостероидов не затрагивает причин, лежащих в основе воспалительного заболевания, и никогда его не излечивает, подавление клинических проявлений воспаления имеет огромное значение.

Системные глюкокортикостероиды широко применяют для лечения воспалительных, аллергических и аутоиммунных заболеваний в самых разных областях медицины. Так, к показаниям назначения данных препаратов относятся:

- *в ревматологии*: системная склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, дерматомиозит, васкулиты, ревматическая полимиалгия, острый подагрический артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия и др.;
- *в пульмонологии*: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких в фазе обострения, интерстициальные болезни легких, пневмонии тяжелого течения, острый респираторный дистресс-синдром;
- *в эндокринологии*: первичная и вторичная хроническая надпочечниковая недостаточность, острая надпочечниковая недостаточность, врожденная дисфункция коры надпочечников, подострый тиреоидит;
- *в дерматологии*: экзема, псориаз, нейродермит; дерматиты; красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка, эритродермия, пузырчатка;
- *в гематологии*: острый лимфобластный и миелобластный лейкоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, лимфогранулематоз, апластическая анемия, острая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, миеломная болезнь.

Также глюкокортикостероиды применяют при аллергических заболеваниях, гломерулонефрите, неспецифическом язвенном колите, инфекционном мононуклеозе, при вазогенном отеке мозга, вызванном опухолью или абсцессом мозга, саркоидозе II–III степени, при бактериальном менингите, для профилактики синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей, при реакциях отторжения трансплантата, для профилактики и лечения шока или гипотонии и некоторых других состояниях.

Несмотря на традиционное применение глюкокортикостероидов при различных видах шока, их эффективность при этих состояниях остается недоказанной. Это связано со сложностью учета всего многообразия факторов, который лежит в основе развития шокового состояния и оказывает влияние на эффективность терапии.

Применение. ***Виды глюкокортикостероидной терапии.*** В зависимости от суточной дозы и длительности применения различают три вида данной терапии: заместительная, супрессивная (блокирующая) и фармакодинамическая.

Заместительная терапия глюкокортикостероидами необходима для лечения надпочечниковой недостаточности. При этом используют дозы, близкие к суточной секреции гормона (5–10 мг/сут.), которые обеспечивают хорошее самочувствие и работоспособность, нормальный уровень АД и электролитов крови. Наиболее часто в педиатрической практике используется гидрокортизон (15–30 мг/с), поскольку он дополнительно обладает минералокортикоидными свойствами и в отличие от синтетических глюкокортикостероидов не вызывает задержки роста у детей. У взрослых возможно использование преднизолона (5–7,5 мг/с).

Назначают глюкокортикостероиды в режиме, имитирующем суточный ритм эндогенной секреции глюкокортикостероидов: в 6–8 ч утра — бóльшую часть дозы (или всю), оставшуюся часть — в середине дня. При возникновении стрессовых ситуаций (хирургическая операция, травма, острое заболевание) дозы увеличивают в 2–5 раз.

Супрессивная терапия глюкокортикостероидами применяется при адреногенитальном синдроме. При этом используется эффект глюкокортикостероидов, чаще всего рассматриваемый как побочный, — блокада ГГН-системы. Вводимые извне глюкокортикостероиды кроме заместительной выполняют и блокирующую функцию в отношении гиперсекреции АКТГ и андрогенов. Глюкокортикостероиды подавляют и секрецию тиреотропного гормона, что наряду со снижением уровня тиреоидсвязывающего глобулина и торможением конверсии тироксина в трийодтиронин уменьшает тиреоидную активность и используется при лечении тиреотоксических кризов. В зависимости от исходного состояния применяют как физиологические, так и фармакодинамические дозы. Меньшую часть препарата назначают в 18 ч, а бóльшую ($^2/_3$) — на ночь, чтобы по принципу отрицательной обратной связи предотвратить пик выброса АКТГ.

Фармакодинамическая терапия используется при лечении воспалительных и иммунных заболеваний. Для фармакодинамической терапии (в отличие от заместительной) предпочтительно использовать препараты с минимальной минералокортикоидной активностью.

В зависимости от применяемых доз и продолжительности лечения выделяют интенсивную, лимитированную и долговременную фармакодинамическую терапию.

Интенсивную фармакодинамическую терапию применяют при острых, угрожающих жизни состояниях, таких как острая надпочечниковая недостаточность, тиреотоксический криз, сывороточная болезнь, анафилактический шок, бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, печеночно-клеточная недостаточность, туберкулезный и бактериальный менингит, некоторые формы отека мозга, различные виды шока. Глюкокортикостероиды вводят однократно или повторно в высоких дозах внутривенно (до 500–4000 мг) или в средневысоких дозах внутрь (25–150 мг). Такая терапия может проводиться несколько дней и не требует постепенной отмены, поскольку за столь короткий срок синдром отмены развиться не успевает.

Лимитированную фармакодинамическую терапию назначают при тяжелых обострениях или при хроническом течении тяжелых заболеваний (лейкозы, некоторые коллагенозы, гемолитическая анемия, тромбоцитопении). Длительность терапии составляет, как правило, от нескольких недель при применении высоких доз (80–200 мг) и до несколько месяцев при применении средних (25–60 мг). Глюкокортикостероиды назначают с учетом циркадного ритма. Снижение дозы или отмену глюкокортикостероидов при этом виде терапии следует проводить медленно.

Долговременную (длительную) фармакодинамическую терапию применяют при лечении заболеваний с хроническим течением. Лечение проводят в течение многих месяцев и лет в минимальных дозах. Отмена глюкокортикостероидов при этом виде терапии проводится очень медленно.

Режимы дозирования и схемы прерывистого лечения. При лечении обострений длительно протекающих заболеваний глюкокортикостероиды назначают перорально длительно. В большинстве случаев гормоны принимают в виде одной утрен-

ней дозы (прежде всего препараты длительного действия) либо $^{2}/_{3}$–$^{3}/_{4}$ суточной дозы принимается утром, а оставшаяся часть — около полудня. Это связано с тем, что в утренние часы и первую половину дня чувствительность ГГН-системы к угнетающим влияниям экзогенных глюкокортикостероидов наименьшая, а в вечерние часы наибольшая. Прием даже 5 мг преднизолона вечером оказывает больший угнетающий эффект на ГГН-систему, чем 20 мг утром.

Наибольший риск нежелательных явлений при системном применении гормонов возникает, когда глюкокортикостероиды принимают равными дозами в течение всего дня. Равномерное распределение суточной дозы имеет смысл в ранних стадиях лечения наиболее агрессивных заболеваний. Для профилактики тяжелого подавления функции надпочечников нужно стремиться перевести больного в течение 1–2 нед. на однократный утренний прием всей суточной дозы.

Для уменьшения угнетающего влияния глюкокортикостероидов на ГГН-систему используют разные схемы прерывистого назначения препаратов: альтернирующий режим, интермиттирующий режим, пульс-терапия.

Альтернирующий режим. Удвоенную суточную дозу глюкокортикостероидов короткого или среднего действия назначают однократно утром (около 8 ч), каждые 48 ч (*табл. 32.3*).

Таблица 32.3

Схема перехода с ежедневного режима назначения глюкокортикостероидов на альтернирующий

Ежедневный режим, мг			Переходная терапия, дни (доза в пересчете на преднизолон, мг)										Альтернирующий режим, мг				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10					
50	50	50	60	40	70	30	80	20	90	10	95	5	100	0	100	0	100

Альтернирующий режим не используют в начальной стадии лечения или в период обострения заболевания. Прерывистое лечение не всегда позволяет надежно контролировать заболевание. Из-за недостаточной эффективности его не следует использовать для лечения гематологических заболеваний, язвенного колита, злокачественных опухолей, а также тяжелых или нестабильных состояний.

Интермиттирующий режим. Глюкокортикостероиды назначают короткими курсами (по 3–4 дня) с 4-дневными перерывами между курсами.

Пульс-терапия. Быстрое внутривенное введение большой дозы препарата (0,5–1,0 г) однократно в сутки применяется для терапии неотложных состояний, заболеваний тяжелого течения, если они не контролируются среднетерапевтическими дозами глюкокортикостероидов, а также при невозможности снизить поддерживающую дозу или при наличии рефрактерности к предшествующей терапии. Препаратом выбора для пульс-терапии становится метилпреднизолон, т.к. он лучше других поступает в воспаленные ткани и реже вызывает побочные эффекты. Применяется также преднизолон и реже дексаметазон. Для предотвращения развития побочных эффектов, наиболее тяжелым из которых считается недостаточность надпочечников, назначение больших доз глюкокортикостероидов возможно лишь в течение 1–3 дней подряд. Такие курсы пульс-терапии обычно повторяют 1–3 раза с интервалом 1–1,5 мес.

Пульс-терапия может приводить к снижению уровня кортизола, что отражает супрессию надпочечников. На восстановление функции надпочечников необходимо примерно 1–2 нед., а клинический эффект пульс-терапии сохраняется в течение 4–12 нед. и более. Таким образом, преимущество пульс-терапии состоит в быстром достижении эффекта, возможности быстрого перевода больного на поддерживающую дозу глюкокортикостероидов, повышении эффективности базисных противовоспалительных препаратов, достижении более продолжительной ремиссии при относительной низкой частоте тяжелых побочных эффектов.

Снижение дозы и отмена глюкокортикостероидов. Эффективность глюкокортикостероидов обычно оценивается по динамике стандартизированных клинико-лабораторных показателей активности воспалительного или иммунного процесса, а также инструментальных методов оценки функционального состояния пораженных органов. После достижения клинического эффекта и стабилизации состояния дозу глюкокортикостероидов постепенно снижают до минимально эффективной или, если возможно, полностью отменяют. Отмена препарата производится тем медленнее, чем длительнее проводилась глюкокортикостероидная терапия.

При назначении глюкокортикостероидов в дозах более 40 мг уменьшение дозы может проходить относительно быстро: по 5 мг и даже в ряде случаев 10 мг/нед. до уровня 40 мг. В этих случаях темпы снижения дозы глюкокортикостероидов определяются длительностью их применения. Чем меньше продолжительность проводимого курса лечения, тем более быстрыми темпами возможна отмена глюкокортикостероидов. Если суточная доза проводимого курса лечения находится в пределах 15–40 мг/сут в пересчете на преднизолон, то отмена должна осуществляться по 2,5–5 мг каждые 5–7 дней до достижения физиологической дозы (5–7 мг/сут). По мере уменьшения дозы глюкокортикостероидов периоды между очередными снижениями дозы препарата должны быть продолжительнее. В случае обострения необходимо увеличивать дозу до нормализации клинических и лабораторных показателей. В целом в зависимости от заболевания и исходной дозы период снижения может занимать от 1–2 нед. до 6 мес.

Противопоказания. *Абсолютное противопоказание* для назначения глюкокортикостероидов: индивидуальная непереносимость препаратов. Во всех других случаях, когда ожидаемая польза от лечения глюкокортикостероидами превосходит повышенный риск осложнений, назначение считается оправданным. Это относится прежде всего к неотложным ситуациям и краткосрочному применению глюкокортикостероидов.

Относительными противопоказаниями считаются состояния, которые входят в спектр побочных эффектов самой глюкокортикостероидной терапии и принимаются во внимание только при планировании длительной терапии. Они включают тяжелую артериальную гипертензию, болезнь Иценко—Кушинга, беременность (возможно угнетение развития надпочечников у плода), недостаточность кровообращения III стадии, острый эндокардит, психоз, нефрит, остеопороз, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, состояния после недавно перенесенных операций, сифилис, активные формы туберкулеза (при отсутствии специфического лечения), сахарный диабет, первичную глаукому, острые вирусные инфекции, тяжелые бактериальные и грибковые заболевания.

С осторожностью назначают глюкокортикостероиды больным гипотиреоидизмом, циррозом печени, гипоальбуминемией, а также больным пожилого и старческого возраста, у которых действие глюкокортикостероидов может усиливаться.

Следует избегать назначения фторированных глюкокортикостероидов женщинам в I триместре беременности (риск развития дисморфогенеза плода), а также длительного применения других системных глюкокортикостероидов (риск задержки внутриутробного развития плода и развития у новорожденного гипогликемии и надпочечниковых кризов).

Из-за риска задержки роста применение системных глюкокортикостероидов у *детей* возможно только по абсолютным показаниям.

Побочные эффекты. Поскольку почти каждый ген контролирует развитие нескольких, а иногда и очень многих реакций в организме, в т.ч. и метаболических (плейотропные эффекты генов), влияние глюкокортикостероидов на экспрессию про- и противовоспалительных генов практически неминуемо приводит к развитию побочных эффектов.

В среднем при лечении глюкокортикостероидами нежелательные эффекты возникают у 50% больных. Вероятность их развития во многом зависит от продолжительности лечения и назначаемой дозы. Они более ожидаемы при длительном назначении глюкокортикостероидов, особенно в больших дозах. Однако даже очень высокие дозы глюкокортикостероидов при назначении их в течение 1–5 дней оказываются безопасны. Это связано с тем, что бóльшая часть побочных эффектов глюкокортикостероидов обусловлена метаболическими нарушениями и требует большее время для своего развития. Проведение заместительной терапии также считается безопасным, поскольку лечение проводится в очень низких (физиологических) дозах, не вызывающих подавления функции надпочечников и развития других нежелательных эффектов, связанных с избытком экзогенных глюкокортикостероидов.

Гипергликемия обусловлена снижением чувствительности тканей к инсулину и контринсулярным действием стероидных гормонов. Несмотря на то что лечение глюкокортикостероидами может осложнить контроль уровня глюкозы в крови у больных с имеющимся диабетом и спровоцировать гипергликемию у предрасположенных к этому больных, появление глюкозурии не препятствует продолжению лечения глюкокортикостероидами, так же как и наличие диабета не считается противопоказанием для начала глюкокортикостероидной терапии. При появлении глюкозурии обычно ограничиваются соблюдением диеты и лишь при необходимости назначают пероральные противодиабетические препараты и инсулин. Наиболее часто стероидный диабет развивается при использовании дексаметазона и бетаметазона.

Нарушения водно-электролитного обмена проявляются гипокалиемией, гипокальциемией, задержкой натрия и воды. Возможно повышение АД. Задержка жидкости и гипохлоремический алкалоз иногда выявляются при назначении преднизолона и метилпреднизолона и очень редко при приеме дексаметазона и бетаметазона. Риск развития гипокалиемии возрастает при сопутствующем применении диуретиков.

Повышение АД может наблюдаться у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды длительное время или в больших дозах.

Механизм гипертензивного действия глюкокортикостероидов изучен недостаточно. В отличие от гипертензии, сопровождающей болезнь Иценко—Кушинга, гипертензия, развивающаяся при приеме глюкокортикостероидов, в основном резистентна к ограничению натрия и может развиваться у больных, принимающих препараты, практически лишенные минералокортикоидной активности. Гипертен-

зивный эффект, вероятно, обусловлен способностью глюкокортикостероидов повышать экспрессию генов, определяющих синтез адренергических рецепторов сосудистой стенки.

Угрожающая гипертензия возможна при проведении пульс-терапии. Для ее лечения используют антагонисты кальция, калийсберегающие диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Ульцерогенный эффект. Язва желудка или двенадцатиперстной кишки наблюдается не частым, но серьезным побочным эффектом стероидной терапии. Образование язв может проявляться болями в эпигастральной области и диспепсией, но нередко протекает малосимптомно или бессимптомно, манифестируя кровотечением и перфорацией.

Механизм ульцерогенного действия глюкокортикостероидов заключается в повышении секреции соляной кислоты, снижении синтеза слизи и торможении регенерации эпителия.

В литературе до сих пор нет однозначного представления о частоте развития этих побочных эффектов. Поэтому больные, получающие системные глюкокортикостероиды, должны обязательно обследоваться для исключения стероидных язв (фиброгастроскопия, рентгеноскопия желудка). Это осложнение чаще вызывается преднизолоном, особенно при сочетанном применении с НПВС, известными своим ульцерогенным действием. Профилактика язвообразования у пациентов с язвенным анамнезом или предрасположенных к этому заболеванию заключается в назначении антисекреторных средств.

Остеопороз и компрессионный перелом позвоночника — частые тяжелые осложнения глюкокортикостероидной терапии у больных всех возрастов. Также эти осложнения могут быть следствием как назначения высоких доз глюкокортикостероидов, так и продолжительной терапии.

Глюкокортикостероидиндуцированный остеопороз обусловлен молекулярными механизмами взаимодействия глюкокортикостероидных рецепторов с остеокластами и остеобластами. С одной стороны, глюкокортикостероиды оказывают прямое ингибирующее действие на активность остеобластов, с другой — благодаря своей способности снижать всасываемость кальция в кишечнике глюкокортикостероиды стимулируют секрецию паратиреоидного гормона, который, в свою очередь, оказывает стимулирующее действие на остеокласты. Таким образом лечение глюкокортикостероидами приводит и к снижению образования кости, и к усилению ее резорбции. К тому же глюкокортикостероиды повышают почечную экскрецию кальция. Общим эффектом этих изменений является снижение плотности костной ткани.

По имеющимся оценкам, у 30–50% всех больных, которым необходимо длительное лечение, в конечном счете развивается остеопороз. Потеря костной массы особенно выражена в первые 6–12 мес. лечения, однако в последующем темпы потери костной ткани замедляются и сохраняются на относительно низком уровне, несмотря на продолжающуюся глюкокортикостероидную терапию.

Считается, что риск развития остеопороза повышен у детей, прежде всего у девочек, у женщин в пре- и постменопаузальном периодах, у мужчин и женщин старше 50 лет. Тем не менее наиболее важным фактором, определяющим выраженность остеопении, все же является доза глюкокортикостероидов.

Как правило, остеопороз поражает центральные отделы скелета (позвоночник, кости таза, шейка бедра, ребра) и постепенно распространяется на периферические кости (кисти, стопы и др.). Его клинические проявлениями — боли в позвоночнике и тазобедренных суставах, снижение роста и переломы позвоночника (нижнегрудного и поясничного отделов), ребер, несколько реже шейки бедра, возникающие при небольших травмах или спонтанно. Однако по неясным причинам некоторые больные сравнительно устойчивы к развитию глюкокортикостероидиндуцированного остеопороза. Предполагается, что это связано с генетическим полиморфизмом клеточных рецепторов для витамина D или глюкокортикостероидных рецепторов, а также с недостаточно изученными особенностями фармакокинетики глюкокортикостероидов.

При продолжении глюкокортикостероидной терапии больше, чем несколько месяцев, больные должны проходить регулярный радиографический контроль позвоночника. Остеопороз считается показанием к прекращению терапии. К сожалению, значительные потери костной массы могут возникать еще до того, как это становится заметно при радиографии.

В связи с высоким риском развития остеопороза многие эксперты рекомендуют рутинное профилактическое назначение препаратов кальция, которые бы обеспечивали поступление приблизительно 1,5 г/сут кальция. Одновременно можно назначать витамин D (400 МЕ/д) или его активные метаболиты, которые усиливают всасывание кальция в кишечнике и снижают секрецию паратиреоидного гормона.

Следует иметь в виду, что снижение плотности костной ткани и потеря ее массы, вызванные назначением глюкокортикостероидов, обратимы. Об этом свидетельствует нормализация костной массы у успешно леченых больных с эндогенным синдромом Кушинга и у пациентов с ревматоидным артритом, прекративших прием глюкокортикостероидов.

Для лечения остеопороза используют препараты кальция, витамин D_3, кальцитонин, бисфосфонаты. Важно, что кальций служит обязательным компонентом любой схемы лечения остеопороза. Продолжительность такой терапии составляет несколько лет.

Асептические некрозы кости могут осложнять длительную терапию глюкокортикостероидами, но при назначении высоких доз могут развиваться и за короткое время. Чаще других поражается головка бедренной кости. Первыми симптомами могут быть боль в суставе и скованность. Часто процесс прогрессирует и может потребовать замены сустава. Это осложнение необратимо. Механизм его развития неизвестен. Необходимо предупреждать больных о возможности его развития. При появлении любых «новых» болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости.

Миопатия, характеризующаяся слабостью и атрофией скелетных мышц верхнего плечевого пояса, ног и тазовых мышц, изредка диагностируется у больных, принимающих высокие дозы глюкокортикостероидов. Миопатия развивается вскоре после начала терапии и бывает достаточно тяжелой, чтобы ограничивать передвижение больных. Процесс может распространяться и на дыхательную мускулатуру (межреберные мышцы, диафрагму), что способствует развитию дыхательной недостаточности.

Механизм развития миопатий связывают с отрицательным действием стероидов на белковый и минеральный обмен.

Развитие миопатии считается показанием к прекращению глюкокортикостероидной терапии. Восстановление происходит медленно и может быть неполным. Наиболее часто это осложнение вызывают фторированные производные кортикостероидов — триамцинолон (чаще, чем другие), дексаметазон и бетаметазон, имеющие длительный период полувыведения. Для лечения миопатии используют препараты калия и анаболические стероиды.

Задержка роста. Назначение относительно небольших доз глюкокортикостероидов может приводить к задержке линейного роста у детей. Этот побочный эффект наиболее выражен у мальчиков. Хотя точный механизм развития этого осложнения неизвестен, считается, что он может быть обусловлен торможением развития костей у детей за счет подавления продукции половых гормонов и уменьшения образования костной ткани. В литературе имеются сообщения о том, что синтез коллагена и линейный рост могут быть восстановлены назначением гормона роста. Однако для уточнения этих результатов требуются дополнительные исследования. Задержка роста может сохраняться и после отмены глюкокортикостероидов.

Инфекционные осложнения. Развитие этих осложнений вызвано иммуносупрессивным действием глюкокортикостероидов — подавлением активности нейтрофилов и моноцитов, способностью вызывать лимфопению и депрессию клеточных иммунологических реакций. В связи с этим назначение глюкокортикостероидов приводит к повышенной восприимчивости к инфекции и риску реактивизации латентно протекающих заболеваний, таких как оспа, опоясывающий лишай, микозы, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулез.

Инфекционным осложнениям особенно подвержены больные с исходными нарушениями иммунитета. Так как глюкокортикостероиды обладают противовоспалительным действием, инфекции, как правило, протекают малосимптомно, но имеют склонность к генерализации и развитию осложнений. Наиболее часто у больных развиваются бактериальные инфекции. Они проявляются, как правило, в форме пневмонии или септицемии. Основными возбудителями служат стафилококки и грамотрицательные бактерии кишечной группы. Больные с положительными туберкулиновыми реакциями подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, поэтому при длительной терапии глюкокортикостероидами должны с профилактической целью получать изониазид. Применение глюкокортикостероидов повышает риск диссеминации вирусных инфекций. На фоне терапии глюкокортикостероидами описано тяжелое течение ветряной оспы.

Для профилактики вирусных инфекций применяют специфические иммуноглубулины, которые назначают в первые 48 ч после контакта с инфицированным больным.

При наличии инфекционного процесса глюкокортикостероидная терапия может проводиться только в случае абсолютной необходимости под прикрытием адекватных и эффективных антибактериальных или антигрибковых препаратов. Такая профилактическая мера приводит к тому, что в настоящее время инфекционные осложнения гормональной терапии встречаются нечасто.

Вторичный гипогонадизм. Лечение глюкокортикостероидами сопровождается снижением синтеза эстрадиола, тестостерона, лютеонизирующего и фолликулостимулирующего гормона, что связано с подавлением синтеза кортикотропина и гонадотропного гормона. У женщин нарушается менструальный цикл в виде опсомено-

реи и аменореи. У мужчин снижается потенция и часто развивается гинекомастия. В свою очередь, дефицит половых гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки и для развития остеопороза.

Заболевания глаз. При длительном лечении глюкокортикостероидами возможно развитие задней субкапсулярной катаракты и вторичной открытоугольной глаукомы.

К а т а р а к т а относится к числу поздних, вместе с тем хорошо известных осложнений глюкокортикостероидной терапии и способна приводить к снижению остроты зрения пациентов.

Развитию этого осложнения, возможно, способствует определенная предрасположенность больных. Помутнение хрусталика обусловлено как применением высоких доз, так и длительностью лечения. Осложнению особенно подвержены дети, у которых офтальмологические нарушения встречаются в 28,5–44,4% случаев. Прекращение терапии не всегда ведет к восстановлению прозрачности хрусталика. Более того, возможно прогрессирование катаракты. Больные, длительно получающие преднизолон в дозах 10–15 мг/день или выше, должны проходить периодическое обследование у окулиста.

Г л а у к о м а — редкое и непредсказуемое осложнение длительной терапии глюкокортикостероидами и может развиваться как при системном введении, так и при ретробульбарных инъекциях. Наибольший риск развития этого осложнения связан с наличием открытоугольной глаукомы в семейном анамнезе больного. У больных с отягощенной наследственностью почти в 90% случаях наблюдается умеренное или выраженное повышение внутриглазного давления, в то время как при отсутствии наследственной отягощенности не более 5% имеют выраженное повышение внутриглазного давления. Патофизиологические механизмы «стероидной» глаукомы до конца не выяснены. Хотя заболевание может протекать по-разному, в типичных случаях внутриглазное давление нормализуется после прекращения стероидной терапии.

Нарушения психики. Легкие нарушения психики часто наблюдаются уже в начале лечения глюкокортикостероидами и проявляются развитием нервозности, беспокойства, легкой эйфории и других изменений настроения, а также нарушением сна. Их частота составляет 4–36%. Тяжелые «стероидные» психозы маниакально-депрессивного или шизофренического типа встречаются редко. При этом возможны суицидальные тенденции. Показано, что предрасположенность к психическим нарушениям не повышает риск развития поведенческих нарушений и, наоборот, отсутствие психических нарушений в анамнезе не гарантирует от возникновения психозов во время гормональной терапии.

Стероидные васкулиты. Чаще вызываются фторированными препаратами (дексаметазоном и триамцинолоном). Состояние характеризуется повышенной проницаемостью сосудов, геморрагиями в области кожи предплечий и слизистых оболочек полости рта, конъюнктивы глаз, эпителия ЖКТ.

Тромбоэмболические нарушения. Обусловлены способностью глюкокортикостероидов подавлять образование тучными клетками гепарина и как следствие повышать свертываемость крови. Образование тромбов в глубоких венах возможно при назначении высоких доз глюкокортикостероидов больным гиповолемией и гиперкоагуляцией. Поэтому для тяжелых больных, например с нефротическим синдромом, необходимая мера профилактики тромбоэмболии легочной артерии заключается

в постоянном контроле объема циркулирующей крови, коррекции гиповолемии, а также назначении антикоагулянтов и антитромботических средств.

Панкреатит, жировая дистрофия печени, ожирение, гиперлипидемия обусловлены влиянием глюкокортикостероидов на жировой обмен.

Синдром Иценко–Кушинга развивается вследствие длительного воздействия фармакологических доз экзогенных глюкокортикостероидов, приводящих к нарушению углеводного, белкового, жирового обмена и водно-электролитного баланса. Типичными проявлениями синдрома гиперкортицизма считаются диспластическое ожирение, трофические изменения кожи, стероидный диабет, гирсутизм, нарушение менструального цикла, импотенция, артериальная гипертензия, миопатия, вторичный иммунодефицит, стероидный остеопороз, замедление роста детей и некоторые другие.

Угнетение функции коры надпочечников. Особым и труднопреодолимым побочным действием глюкокортикостероидной терапии считается надпочечниковая недостаточность, обусловленная вмешательством в эндокринный регуляторный круг. Угнетение функции коры надпочечников вызывается подавлением секреции АКТГ гипофизом в ответ на циркуляцию фармакологических доз экзогенно введенных глюкокортикостероидов. При всяком длительном лечении высокими дозами глюкокортикостероидов приходится считаться с возможностью замедления реактивности ГГН-системы, хотя выраженность супрессии подвержена большим индивидуальным колебаниям, что затрудняет определение относительного риска у каждого конкретного пациента. Вначале нарушения носят функциональный характер, позднее могут наступить морфологические изменения коры надпочечников, вплоть до ее атрофии. К общим факторам риска угнетения ГГН-системы относят высокие дозы ГКС, длительное лечение, неправильный режим назначения препаратов и применение длительно действующих глюкокортикостероидов.

При приеме глюкокортикостероидов в физиологических дозах (2,5–5 мг/с преднизолона для взрослого) угнетения продукции кортизола не происходит. Однако более высокие дозы (5–7,5 мг и более), применяемые в течение 1–2 нед., уже в состоянии вызвать функциональное угнетение коры надпочечников.

Большое значение имеет *продолжительность* лечения. Очевидно, что чем продолжительнее лечение, тем выше вероятность подавления функции надпочечников. Лечение даже очень высокими дозами в течение короткого срока (1–3 дня) может не иметь серьезных последствий, что допускает резкое прекращение лечения без нежелательных последствий при проведении пульс-терапии. Восстановление функции надпочечников, подавление которой наблюдается при этом, происходит в течение примерно 2–4 нед. Назначение даже умеренных доз на протяжении 7, 10 и даже 14 дней (для детей 5–7 дней) считается также достаточно безопасным. Поэтому коротким курсом лечения с резкой отменой глюкокортикостероидов часто пользуются, например, для достижения контроля состояния при обострении бронхиальной астмы. При длительной, например 4–5-месячной, терапии развитие атрофии коры надпочечников следует ожидать у 40% больных.

При назначении глюкокортикостероидов более чем 10–14 дней отмену препаратов следует проводить постепенно под контролем состояния больного. Общее правило состоит в следующем: чем выше были дозы и длиннее курс лечения, тем медленнее должна проводиться отмена препарата. У многих больных восстановление

функции коры надпочечников происходит уже через несколько месяцев, у других для этого необходимо более длительное время: год и даже больше.

В наибольшей степени угнетение ГГН-системы отмечается при приеме фторированных глюкокортикостероидов — триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона. Длительный подавляющий эффект вызывают и депо-препараты, например триамцинолона ацетонид (кеналог).

Синдрома отмены развивается при быстрой отмене высоких доз глюкокортикостероидов и чаще всего проявляется обострением заболевания, по поводу которого они были назначены. Тяжесть синдрома отмены зависит от степени сохранности функции коры надпочечников. В легких случаях возможны слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, тошнота, мышечные и головные боли, бессонница, повышение температуры.

В тяжелых случаях при значительном подавлении функции надпочечников может развиться клиника острой надпочечниковой недостаточности, сопровождающейся рвотой, коллапсом, судорогами. Такое состояние угрожает жизни больного, особенно при стрессовых нагрузках. В редких случаях при отмене глюкокортикостероидов наблюдается повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва, что указывает на симптомы доброкачественной псевдоопухоли мозга (*табл. 32.4*).

Таблица 32.4

Побочные эффекты системных глюкокортикостероидов (факторы риска и сроки развития)

Побочные эффекты	Характерные проявления
Характерные (для начальных этапов лечения; по существу, неизбежные)	Бессонница, эмоциональная лабильность, повышенный аппетит и/или прибавка в массе тела
Типичные (у больных при наличии факторов риска или токсических эффектов других лекарств)	Артериальная гипертензия, гипергликемия (вплоть до развития сахарного диабета), язвообразование в желудке и двенадцатиперстной кишке, угри
Ожидаемые (при применении высоких доз в течение длительного времени)	«Кушингоидный» внешний вид, подавление ГГН-системы, наклонность к инфекционным заболеваниям, остеонекроз, миопатия, плохое заживление ран
Поздние и развивающиеся постепенно (вероятно, обусловлены кумуляцией дозы)	Остеопороз, катаракта, атеросклероз, задержка роста, жировое перерождение печени
Редкие и непредсказуемые	Психоз, доброкачественная внутричерепная гипертензия (*pseudotumor cerebri*), глаукома, эпидуральный липоматоз, панкреатит

Большинство осложнений при лечении глюкокортикостероидами поддаются лечению и проходят после отмены препаратов. К необратимым побочным эффектам глюкокортикостероидов относят задержку роста у детей (возникает при лечении глюкокортикостероидами более 1,5 года), субкапсулярную катаракту (развивается при наличии семейной предрасположенности), стероидный диабет и асептические некрозы кости.

Методы повышения безопасности глюкокортикостероидной терапии. К данным методам относят следующие.

1. Назначение глюкокортикостероидов только при наличии *четких показаний*.
2. Соблюдение *режима дозирования и назначения* глюкокортикостероидов:
   - подбор минимально эффективной дозы глюкокортикостероидов;
   - назначение препарата с учетом циркадного ритма эндогенной секреции глюкокортикостероидов;
   - назначение длительно действующих глюкокортикостероидов в течение короткого времени;
   - постепенная отмена глюкокортикостероидов при назначении более 10–14 дней;
   - использование прерывистых схем назначения глюкокортикостероидов (альтернирующая, интермиттирующая, пульс-терапия);
   - прекращение глюкокортикостероидной терапии при достижении ремиссии, когда это возможно.
3. Проведение *регулярного контроля* за клиническими и лабораторными признаками побочных эффектов глюкокортикостероидов в характерные для них сроки, т.е. за:
   - динамикой роста и развития детей;
   - изменением массы тела;
   - АД, ЭКГ, электролитами крови;
   - содержанием глюкозы в плазме крови и в моче;
   - появлением или течением изъязвления слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки (клинический и эзофагогастродуоденоскопический контроль);
   - плотностью костной ткани при терапии больше, чем несколько месяцев (регулярные радиографические исследования позвоночника);
   - повышением внутриглазного давления, развитием катаракты;
   - появлением «новых» болей (особенно в крупных суставах);
   - инфекционными осложнениями (пневмонии, герпес, туберкулез).

Лекарственные взаимодействия. Глюкокортикостероиды вступают как в фармакодинамические, так и фармакокинетические взаимодействия со многими лекарственными препаратами (*табл. 32.5*).

Таблица 32.5

Лекарственные взаимодействия системных глюкокортикостероидов (ГКС)

Препарат	Результат взаимодействия, рекомендации
Антациды	Всасывание ГКС из ЖКТ
Барбитураты, примидон, фенитоин, карбамазепин, дифенгидрамин, рифампицин	Эффекты ГКС из-за скорости метаболизма ГКС в печени. Может понадобиться повышение дозы ГКС
Кетоконазол, итраконазол, изониазид, эритромицин	Эффект ГКС из-за скорости метаболизма ГКС в печени

Продолжение ⇩

Окончание табл. 32.5

Препарат	Результат взаимодействия, рекомендации
Диуретики тиазидные и петлевые, амфотерицин В	Гипокалиемии, мочегонный эффект диуретиков, редко задержка натрия. Необходим контроль уровня калия в крови, при необходимости — назначение калия хлорида. Риск внезапной смерти при проведении пульс-терапии ГКС в сочетании с диуретиками. Необходимо избегать такого сочетания препаратов
Слабительные	Возможно возникновение гипокалиемии на фоне длительного применения ГКС, обладающих минералокортикоидной активностью
НПВП	Противовоспалительное действие. Риск НПВП-гастропатии, риск кровотечений из ЖКТ из-за ульцерогенного действия ГКС и НПВП. Требуется динамическое наблюдение за побочными эффектами НПВП
Непрямые антикоагулянты, фибринолитики	Ослабление действия антикоагулянтов. Может потребоваться коррекция их дозы. Риск кровотечений из ЖКТ из-за ульцерогенного действия ГКС
Салицилаты	Эффект салицилатов из-за их элиминации ГКС. При отмене ГКС возможна интоксикация салицилатами, если пациент получает высокие дозы салицилатов. Необходима коррекция их дозы. Возможно противовоспалительное действие ГКС, т.к. салицилаты вытесняют их из связи с белками и свободная фракция ГКС повышается
Парацетамол	Гепатотоксичность парацетамола
Трициклические антидепрессанты	Внутриглазное давление у больных глаукомой
Антихолинэстеразные	Противоглаукомный эффект при длительном применении ГКС
Адреномиметики	Эффект адреномиметиков, т.к. ГКС чувствительность адренорецепторов при длительном применении
Сахароснижающие препараты	Гипогликемизирующий эффект из-за замедления скорости снижения уровня глюкозы в крови
Эстрогены (в т.ч. препараты для заместительной терапии)	Значительный эффект ГКС (в т.ч. задержка натрия, нарушение менструального цикла, ускорение свертывания крови) за счет общего клиренса ГКС. Возможно, потребуется снижение дозы ГКС
Минералокортикостероиды	Риск гипокалиемии и гипернатриемии
Изониазид	Риск развития нарушения психики
Резерпин	Риск развития депрессивных состояний
Винкристин	Возможна гипофибриногенемия
Теофиллин	Риск кардиотоксических эффектов за счет стимуляции высвобождения катехоламинов ГКС
Эфедрин	У больных бронхиальной астмой возможен эффект дексаметазона из-за повышения его внепочечного клиренса
Ретинол (местное применение)	Улучшение заживления ран
Ретинол (системное действие)	Противовоспалительный эффект ГКС
Азатиоприн	Риск миопатии, катаракты и других побочных эффектов ГКС
Меркаптопурин	Риск мочевой кислоты в крови

Препарат	Результат взаимодействия, рекомендации
Циклофосфан	Эффект циклофосфана за счет его метаболизма в печени и образования его активных метаболитов
Гидроксихлорохин	Риск побочных эффектов гидроксихлорохина (дерматит, миопатия, помутнение роговицы)
Анаболические стероиды	Терапевтические эффекты ГКС; риск задержки натрия, нарушения менструального цикла, стимуляция эритропоэза, гепатотоксического действия; риск развития остеопороза, отрицательного азотистого баланса и др.
Андрогены, препараты железа	Усиление эритропоэза за счет выработки эритропоэтина
Витамин B_{12}	Усиление эритропоэза за счет образования внутреннего фактора Кастла, всасывания кобаламинов
Фентанил	Удлинение начальной стадии наркоза и сокращение его продолжительности. В связи с этим фентанил вводят в меньших дозах
Этиловый спирт	Повышение толерантности к этиловому спирту
Вакцины живые	Эффект вакцин, риск активации вирусов и развития инфекций

Выраженность взаимодействий зависит от доз назначаемых препаратов и продолжительности лечения.

Тема 7

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Лекция 33

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

(*И.Л. Асецкая*)

33.1. Гормональная контрацепция: актуальность проблемы, история развития

Статистические данные показывают, что каждый год около 600 тыс. женщин в мире умирают по причинам, связанным с беременностью, родами и послеродовым периодом. Сегодня каждая вторая беременность в большинстве случаев для женщины несвоевременна и поэтому нежелательна. В итоге наиболее частым ее следствием оказывается аборт. В России ежегодно производится около 1,5 млн абортов, из них повторными насчитываются около 1 млн. Искусственный аборт отмечается как наиболее неудачный метод планирования семьи, особенно для молодых женщин в начале их репродуктивного периода. Аборт остается одной из основных причин материнской смертности в России, особенно произведенный вне лечебного учреждения.

Отдаленные последствия аборта наносят существенный вред здоровью женщины. К примеру, по многим данным, могут развиться воспалительные осложнения (8% случаев), нарушиться менструальный цикл (20–25%), произойти формирование нейроэндокринного (метаболического) синдрома, повыситься риск развития эндометриоза, вторичного поликистоза, бесплодия.

Проблема регулирования рождаемости и предотвращения нежелательной беременности была актуальна во все времена. Создание, производство и внедрение в широкую практику методов гормональной контрацепции стало важным достижением медицины XX в. Первый гормональный контрацептив появился на рынке США в 1960 г. За последующие 55 лет гормональные препараты прошли значительный эволюционный путь, их усовершенствование в XX в. было по двум основным направлениям: 1) уменьшение дозы эстрогенного компонента; 2) разработка новых гестагенов, отличающихся большей селективностью, лучшей безопасностью и дополнительны-

ми эффектами. Современные гормональные контрацептивы при правильном применении отличаются высокой, практически 100% надежностью и относительно безопасны. Они позволяют не только адекватно решать вопросы планирования семьи, но и снижают частоту гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, в т.ч. за счет уменьшения отрицательных последствий абортов.

История развития. Коротко представим основные этапы:

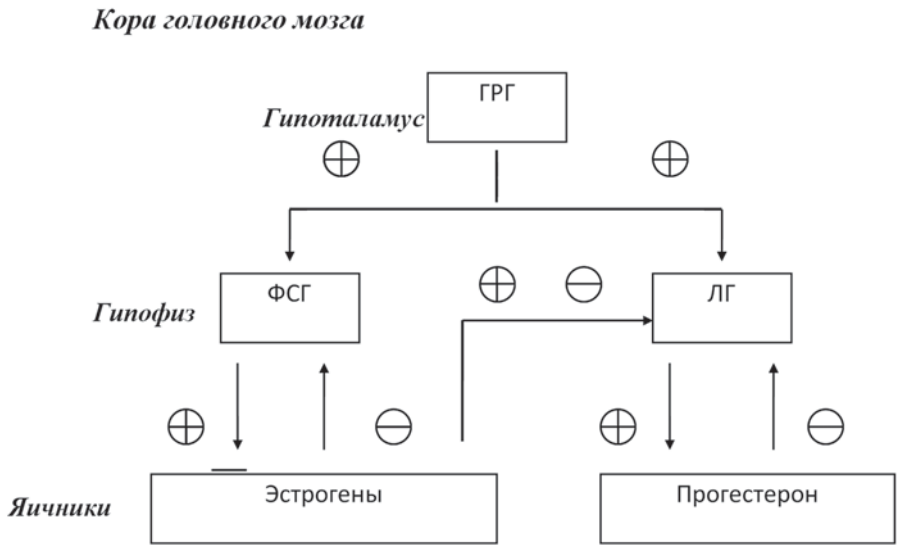
- конец XIX в. — впервые высказано предположение, что желтое тело подавляет овуляцию;
- 1921 г. — физиолог Л. Хаберландт осуществил торможение овуляции в эксперименте, ввел понятие «гормональная стерилизация»;
- конец 20-х – середина 30-х годов — выделяют первые эстрогены (1929) и прогестерон (1934) из экстрактов тканей животных, мочи беременных женщин; выясняют молекулярную структуру половых гормонов;
- 1939 г. — А. Бутенандт получает Нобелевскую премию за работы в области половых гормонов;
- 50-е годы — появляются синтетические гестагены; 1950 г. — норэтистерон (К. Дьерасси), 1952 г. — норэтинодрел (Ф.Б. Колтон), что позволяет наладить их выпуск в производственном масштабе;
- середина 50-х годов — американский биолог Грегори Пинкус впервые использовал комбинацию эстрогена и гестагена в гормональных контрацептивах, принимал участие в КИ на животных и первых крупномасштабных исследованиях на женщинах в Пуэрто-Рико (1958);
- 1960 г. — в США появляется первый гормональный контрацептив — эновид, содержащий 150 мкг местранола и 10 мг норэтинодрела;
- 60-е годы — широкое использование гормональных контрацептивов (200 млн женщин в год); накопление сведений о нежелательных эффектах, в частности повышенный риск развития тромбоэмболий, инфаркта миокарда и заболеваний печени;
- 70-е годы — значительно уменьшается доза эстрогенного компонента в таблетках;
- 1974–1979 гг. — появляются первые двухфазные и трехфазные препараты, применение которых позволяет снизить курсовую дозу гестагенного компонента;
- 80-е годы — однофазные препараты с гестагенами III поколения;
- XXI в. — разрабатываются микродозированные комбинированные пероральные контрацептивы (КПК), препараты, содержащие гестагены IV–V поколений, натуральные эстрогены, новые лекарственные формы (пластыри, кольца). В настоящее время идет активный поиск контрацептивных средств для мужчин и контрацептивных вакцин.

33.2. Общая характеристика нормального менструального цикла и женских половых гормонов

Регуляция менструального цикла. Особенность женского организма в течение репродуктивного периода заключается в циклических изменениях в яичниках и эндометрии, обусловленных циклическим характером выделения гонадотропинов.

Регуляция менструально-овариального цикла осуществляется на нескольких уровнях (*схема 33.1*).

Схема 33.1. **Регуляция нормального менструального цикла***



* Стрелки и кружочки — регуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы по механизмам прямой и обратной связи.

У человека влияние на характер менструального цикла оказывает кора головного мозга, о чем свидетельствуют нарушения овуляции при различных острых и хронических стрессах, психических травмах, перемене климатических условий и др. Кора головного мозга реализует свое влияние через изменение синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров и в конечном счете через гипоталамус.

В нейросекреторных нейронах гипоталамуса синтезируется *гонадотропин-релизинг-гормон* (ГРГ, гонадолиберин, люлиберин). Синтез и секреция ГРГ имеет пульсирующий характер и находится под контролем вышележащих отделов мозга, дофамина и гормонов яичника. ГРГ играет роль ключевого нейрорегулятора репродуктивной функции, он стимулирует синтез гонадотропных гормонов передней долей гипофиза — фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинезирующего (ЛГ).

Гонадотропные гормоны, в свою очередь, стимулируют функцию яичников. Овариальный цикл в соответствии с гипофизарным состоит из двух фаз: фолликулярной (длится от 1-го дня менструации до овуляции) и лютеиновой (продолжается от овуляции до начала менструации).

Функции *фолликулостимулирующего гормона:*

- определяет рост, развитие и созревание фолликула;
- стимулирует образование рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы;
- индуцирует синтез ароматозы (эстрогенсинтетазы).

Функции *лютеинезирующего гормона*:

- совместно с ФСГ способствует овуляции (предовуляторный пик ЛГ);
- стимулирует выработку андрогенов в клетках тека;
- вызывает лютеинизацию фолликула и образование желтого тела.

В зреющем фолликуле идет активный синтез эстрогенов, желтое тело служит основным источником прогестерона. Гормоны яичника по механизму обратной связи (см. *схему 33.1*) вовлечены в регуляцию синтеза и секреции ГРГ и гонадотропных гормонов гипофиза, что обеспечивает саморегуляцию всей системы.

Изменения гормонального фона (эстрогенов и прогестерона) в разные дни овариального цикла прямо влияют на состояние слизистой матки, вызывая в ней соответствующие циклические изменения, которые подразделяются на три фазы: пролиферативную, секреторную и менструальную.

Характеристика женских половых гормонов. В женском организме вырабатываются следующие виды половых гормонов (*табл. 33.1*).

Таблица 33.1

Женские половые гормоны и их активность в организме

Гормон	Характеристика
Эстрогены:	
◆ эстрадиол (17-β-эстрадиол, E_2)	Основной гормон женщины репродуктивного возраста Обладает выраженной эстрогенной активностью; 95% синтезируется в зреющем фолликуле, 10% образуется внегонадно
◆ эстрон (E_1)	Основной гормон женщин в постменопаузе Метаболит эстрадиола, имеет небольшую эстрогенную активность; 50% образуется внегонадно из андрогенов
◆ эстриол (E_3)	Малоактивный метаболит эстрадиола и эстрона, в 200 раз менее активен, чем эстрадиол
Гестагены:	
◆ прогестерон	Синтезируется в основном в лютеиновую фазу цикла желтым телом яичника, во время беременности — плацентой
Андрогены:	
◆ андростендион	Предшественник тестостерона, частично превращается с эстрон
◆ тестостерон	Предшественник эстрадиола: 50% образуется в тека-клетках яичников, 50% — в надпочечниках, 15% метаболизируется в дегидротестостерон
◆ дегидротестостерон	Наиболее активный андроген

Эффекты натуральных эстрогенов:

- стимулируют развитие половых органов и вторичных половых признаков;
- по механизму обратной связи участвуют в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;
- вызывают регенерацию и пролиферацию эндометрия в 1-й фазе менструального цикла, подготавливают слизистую матки к действию прогестерона;
- повышают либидо в середине цикла;
- способствуют образованию цервикальной слизи низкой вязкости;
- повышают активность гладкой мускулатуры матки и половых путей;
- подавляют лактацию;
- влияют на обменные процессы в организме женщины (преобладают анаболические эффекты);

- влияют на развитие и структуру костей;
- стимулируют функцию поджелудочной и щитовидной желез.

Эффекты прогестерона:

- вызывает секреторную трансформацию пролиферирующего эндометрия, подготавливает его к возможной имплантации оплодотворенной яйцеклетки во второй фазе менструального цикла;
- по механизму обратной связи участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;
- способствует образованию густой и вязкой цервикальной слизи;
- снижает активность гладкой мускулатуры матки и половых путей;
- определяет подъем базальной температуры во 2-й фазе цикла;
- стимулирует рост молочных желез, подготавливает их к секреции;
- влияет на обменные процессы в организме женщины (преобладают катаболические эффекты);
- обладает свойствами антагониста альдостерона;
- имеет антиэстрогенный эффект.

33.3. Фармакодинамика гормональных контрацептивов

Характеристика гормонов, применяемых в гормональных контрацептивах. Гормональная контрацепция считается примером подавляющей формы гормонотерапии. Основная цель в этом случае — подавить собственную активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, подавить овуляцию. Для достижения этой цели используются, как правило, синтетические гормоны, которые биологически более активны, чем натуральные.

Этрогенный компонент гормональных контрацептивов. В первом гормональном контрацептиве (эновид) использовался синтетический эстроген со стероидной структурой — местранол. В последующем было установлено, что в организме местранол в печени превращается в этинилэстрадиол, и, таким образом, на его эффект дополнительное влияние оказывают индивидуальные особенности печеночного метаболизма. В связи с этим долгое время единственным эстрогенным компонентом, который входил в состав КПК, оставался синтетический этинилэстрадиол. При пероральном введении этинилэстрадиол практически в 100 раз активнее, чем природный эстрадиол. В последние годы на рынке появились препараты, в которых используются натуральные эстрогены.

Гестагенный компонент гормональных контрацептивов. В настоящее время синтезировано большое количество синтетических гестагенов. По химической структуре их разделяют на три группы (*табл. 33.2*).

Именно разнообразие синтетических гестагенов открывает широкие возможности индивидуального выбора гормонального препарата для контрацепции.

Для клиницистов химическая классификация гестагенов имеет небольшое практическое значение, более важно разделение гестагенов по силе гестагенного эффекта, на метаболически нейтральные и не нейтральные, на андрогенные и антиандрогенные.

Высокая гестагенная активность характерна для производных 19-нортестерона (максимальная у левоноргестрела), производные прогестерона по гестагенной ак-

Таблица 33.2

Химическая классификация синтетических гестагенов

Группа	Препарат
Производные нортестостерона (С-19 стероиды)	
С этинильным радикалом у С17:	
◆ производные эстрана	норэтистерон (норэтиндрон), норэтинодрел линестренол, этинодиола диацетат
◆ производные гонана	норгестрел, левоноргестрел норгестимат, дезогестрел, гестоден
Без этинильного радикала у С17	диеногест
Производные прогестерона (С-21 стероиды)	дидрогестерон медроксипрогестерон (ацетат) хлормадинон (ацетат) ципротерон (ацетат) номегэстрола ацетат
Производные спиронолактона	дроспиренон

тивности равны или незначительно превосходят эффект натурального прогестерона. Андрогенная активность имеет клиническое значение только для производных гонана (особенно левоноргестрел). Наличие андрогенной активности имеет свои отрицательные (неблагоприятное действие на метаболизм, прежде всего липидов и углеводов, возможность повышения массы тела, нежелательное влияние на кожу и волосы) и положительные (лечебное действие таких гестагенов при слабости, астенизации, гипотонии, снижении либидо) стороны.

Антиандрогенная активность — это редкое, но в некоторых случаях ценное качество гестагена. Данный вид активности проявляется у четырех гестагенов, и по ее силе их можно расположить в следующем порядке, условно приняв активность ципротерона за 100%: ципротерон (100%) > диеногест (40%) > дроспиренон (30%) > > хлормадинон (15%). Новый гестаген — дроспиренон, обладает дополнительной антиминералокортикоидной активностью.

Механизмы контрацептивного действия гормональных препаратов, оценка эффективности. Контрацептивное действие гормональных препаратов обусловлено в основном эффектами гестагенов.

- *Подавление овуляции* (*на уровне гипоталамо-гипофизарной системы*). Механизм подавления овуляции обусловлен торможением синтеза ФСГ и ЛГ, блокадой овуляторного пика ЛГ. Выраженность и время наступления эффекта зависят от исходного состояния данной системы у женщины, от состава таблеток, от дозы входящих компонентов. В среднем подавление овуляции на этом уровне наступает через 2–3 мес. постоянного приема.
- *Ингибирующее действие на яичники.* Влияние гормональных контрацептивов непосредственно на яичники доказывается отсутствием адекватного ответа последних на экзогенно введенные гонадотропные гормоны.
- *Замедление перистальтики маточных труб.* Затрудняется прохождение яйцеклетки в полость матки.

- *Антиимплантационный эффект.* За счет ранней секреторной трансформации эндометрий неспособен имплантировать оплодотворенную яйцеклетку.
- *Повышение вязкости цервикальной слизи.* Затрудняется прохождение сперматозоидов в полость матки.

Эстрогены в развитии контрацептивного эффекта имеют второстепенное значение, они потенциируют подавляющий эффект гестагенов на овуляцию. Более важна их способность улучшать контроль менструального цикла, именно поэтому сегодня чаще используют комбинированные (эстроген-гестагенные) препараты.

Каждый из перечисленных выше механизмов в отдельности обеспечивает контрацептивный эффект, сочетание же их в гормональных препаратах предоставляет высокую надежность метода, которая теоретически приближается к 100% и уступает лишь стерилизации, выгодно отличаясь от нее обратимостью изменений.

Эффективность любого метода гормональной контрацепции оценивается по «доле неудач», т.е. количеству беременностей, у 100 женщин, использующих данный метод в течение года (индекс Перла). Принято различать теоретическую эффективность (эффективность самого метода) и клиническую эффективность, которую рассчитывают с учетом погрешностей, допускаемых женщинами при использовании метода (пропуск таблеток, прием взаимодействующих препаратов и т.д.). В *табл. 33.3* приведена оценка разных методов контрацепции.

Таблица 33.3

Сравнительная эффективность различных методов контрацепции

Надежность	Метод	Pearl Index
Высокая	Стерилизация	0
	КПК	0,2–0,5
	Инъекционные пролонгированные	—
Средняя	«Мини-пили»	2–3
	Внутриматочная спираль	—
	Презервативы	3–5
	Внутривлагалищные диафрагмы	5–10
	Спермициды	—
Ненадежные	Прерванный половой акт	15–20
	Календарный метод	—

Неконтрацептивные эффекты гормональных препаратов. Как известно, гормональными контрацептивами в основном пользуются практически здоровые женщины, поэтому кроме высокой надежности препараты должны отвечать повышенным требованиям безопасности. При этом важно учитывать, что препараты, имеющие стероидную структуру, влияют на многие органы и ткани, активно вмешиваются в метаболические процессы организма. Обеспечить необходимую безопасность гормональной контрацептивов и правильное их использование позволяет знание неконтрацептивных эффектов синтетических эстрогенов и гестагенов.

Влияние на уровень артериального давления. Прием гормональных контрацептивов (даже низкодозированных) у большинства женщин приводит к незначительному повышению систолического (примерно на 4–7 мм рт. ст.) и диастолического

(примерно на 1–5 мм рт. ст.) АД. Артериальная гипертензия (для нее характерен рост давления — систолическое АД > 160 мм рт. ст. и диастолическое АД > 90 мм рт. ст.) развивается у 4–5% женщин с исходно нормальным уровнем АД без факторов риска и у 9–16% женщин, имеющих факторы риска.

Факторы риска развития артериальной гипертензии: возраст, наследственная предрасположенность, заболевания почек, повышение массы тела (более 50% от нормы), гипертензия во время беременности.

В настоящее время обсуждаются следующие возможные механизмы повышения АД при приеме гормональных препаратов.

1. Влияние на активность РААС:
   - эстрогены увеличивают образования ангиотензиногена (субстрата ренина) в печени в 1,5–3 раза;
   - эстрогены и гестагены опосредованно повышают синтез ренина;
   - при нарушении процессов саморегуляции РААС происходит повышение концентрация ангиотензина II и альдостерона.
2. Увеличение сердечного выброса.
3. Изменение метаболизма катехоламинов.

Развитие артериальной гипертензии на фоне приема гормональных контрацептивов требует отмены препарата, что приводит к нормализации АД без дополнительного назначения гипотензивных средств.

Влияние на свертывающую систему крови. Первые сообщения о неблагоприятном действии эстрогенов на коагуляцию крови относятся к началу 1960-х годов, когда было выявлено увеличение частоты тромбоэмболических осложнений у мужчин, применявших эстрогены с лечебной целью при ИБС и раке предстательной железы. В последующем десятилетии многочисленные исследования, проведенные в США, Англии, Дании и Швеции, убедительно доказали взаимосвязь между приемом гормональных контрацептивов и повышенным риском венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий; была установлена зависимость этого риска от дозы эстрогенов и в меньшей степени от продолжительности приема. Практическое использование результатов этих исследований привело к созданию современных низко- и микродозированных препаратов, в которых значительно снижена доза эстрогенного компонента.

Механизмы влияния эстрогенов на коагуляцию крови:

- увеличивают образование в печени факторов свертывания (VII, IX);
- ускоряют образование фибриногена;
- подавляют образование простациклина;
- увеличивают агрегацию тромбоцитов;
- снижают уровень АТ III;
- замедляют активность активатора фибринолиза.

При использовании низкодозированных препаратов сохраняется более высокий по сравнению с контролем риск развития венозных тромбозов и тромбоэмболий. Известно, что базовый уровень венозных тромбоэмболий для *nonusers* составляет 1–3 случая на 10 тыс. женщин-лет. В последние годы установлено, что при приеме КПК этот риск максимально высок в первый год (повышается, как правило, в 8 раз), затем он снижается. Более высокий риск выявлен при назначении препаратов, содержащих гестагены III–V поколений. Так, сегодня под особым контролем FDA и EMA

находятся препараты, содержащие дроспиренон (V поколение). В целом специалисты считают, что абсолютный риск развития венозных тромбоэмболий (особенно тромбоэмболии легочной артерии) при приеме КПК небольшой (соответствует такому риску при беременности), но его не следует игнорировать.

Повышенный риск артериальных и венозных тромбозов остается у женщин, имеющих факторы риска, такие как курение, возраст старше 35 лет, повышенная масса тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия.

Влияние на метаболические процессы. Влияние гормональных контрацептивов на различные виды обмена представлены в *табл. 33.4*.

Таблица 33.4

Метаболические эффекты гормональных контрацептивов

Вид обмена	Вызывается (компонент)		
	эстрогеном	гестагеном	эстрогеном + гестагеном
Углеводный	—	Нарушение толерантности к глюкозе	—
Липидный	↑ Триглицеридов ~ Холестерина общего ↓ Холестерина ЛПНП ↑ Холестерина ЛПВП	↑ Холестерина общего ↑ Холестерина ЛПНП ↑ Холестерина ЛПОПН	—
Витамины	—	—	↓ Всасываемости, за исключением витамина А
Минеральный обмен	Благоприятное действие на кальциевый обмен	—	↑ Уровень Fe
Масса тела	Задержка жидкости	Анаболический эффект	↑ Аппетита

Необходимо отметить, что неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен в основном оказывают препараты, содержащие «метаболически не нейтральные» гестагены, к которым относятся производные 19-нортестестерона I–II поколений (прежде всего левоноргестрел).

Углеводный обмен. Гормональные контрацептивы могут снизить толерантность к глюкозе у женщин, исходно уже имеющих нарушения углеводного обмена и/или наследственную предрасположенность к ним. Гормональная контрацепция противопоказана при тяжелом течении сахарного диабета и при его декомпенсации, в остальных случаях нарушения углеводного обмена назначение гормональных контрацептивов проводится под тщательным наблюдением врача и контролем уровней сахара крови и гликированного гемоглобина. Препаратами выбора в данной ситуации становятся монотаблетки, содержащие невысокие дозы гестагенов («мини-пили»).

Липидный обмен. Эффект эстрогенов и гестагенов на липидный обмен часто противоположен. Эстрогены незначительно влияют на уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП, повышают холестерин ЛПВП (антиатерогенная фракция) и аполипопротеин A_1 (апо-A_1, основной белок в составе ЛПВП), при приеме внутрь увеличивают уровень триглицеридов. Таким образом, при отсутствии гипертриглицеридемии эффект эстрогенов не только благоприятно влияет на липиды плазмы крови, но и обеспечивает профилактику атеросклеротических изменений. «Метабо-

лически не нейтральные» гестагены повышают холестерин в атерогенных фракциях липопротеидов — ЛПНП и ЛПОНП — и препятствуют положительному действию эстрогенов. Показано, что новые, более селективные производные 19-нортестостерона (дезогестрел, гестоден, диеногест) не влияют на липидный обмен.

Витамины. При приеме гормональных контрацептивов возможно незначительное снижение уровня большинства витаминов, в основном за счет уменьшения их абсорбции, однако, клинически это не проявляется и не требует дополнительного назначения витаминных препаратов. Дефицит витаминов может возникнуть у женщин, исходно имеющих заболевания кишечника, мегалобластную анемию или на фоне неполноценной диеты.

Минеральный обмен. Эстрогены повышают концентрацию Ca^{2+} в плазме крови и способствуют отложению его в костях. Женщины, принимающие гормональные контрацептивы, имеют большую, чем в контрольной группе, пиковую массу костей, что можно рассматривать как профилактику постменопаузального остеопороза.

Комбинированные оральные контрацептивы могут вызвать более раннее закрытие центров роста эпифизов костей, это следует учитывать при назначении их молодым женщинам до 18 лет.

Влияние гормональных контрацептивов на уровень железа в организме опосредованное и обусловлено уменьшением потери крови за время менструально-подобных реакций, которые короче и менее обильны, чем истинные менструации. Повышение концентрации железа снижает риск развития железодефицитной анемии.

Масса тела. Повышение массы тела может происходить в результате задержки жидкости (эффект эстрогенов), анаболического эффекта гестагенов, повышения аппетита. Изменение массы тела отмечается обычно в первые 3 мес. приема (период адаптации), затем масса тела стабилизируется. Низкодозированные препараты не влияют или незначительно увеличивают массу тела, в этом случае основное значение имеет повышение аппетита, особенно на фоне длительных стрессовых ситуаций.

Влияние на желудочно-кишечный тракт. *Печень.* Как известно, печень испытывает влияние наиболее высоких доз эстрогенов, которые вызывают в ней три вида нарушений.

1. Умеренное токсическое действие, проявляющееся в транзиторном повышении трансаминаз. Тяжелые токсические повреждения печени при приеме пероральных контрацептивов не встречаются.
2. Внутрипеченочный холестаз с развитием клинической картины холестатического гепатита и желтухи. Частота данного побочного эффекта составляет в среднем 1:10 000. Печеночные симптомы (слабость, анорексия, зуд и желтуха) появляются обычно в течение 1-го месяца приема, предрасполагающими факторами служат зуд и желтуха во время беременности. При отмене препарата все симптомы и морфологические изменения самостоятельно проходят, не оставляя никаких последствий.
3. Высокие дозы эстрогенов способствуют образованию камней в желчном пузыре, увеличивая концентрацию холестерина в желчи (этот эффект может усиливаться за счет гестагенного компонента) и изменяя соотношение холевой и дезоксихолевой кислот. По статистике женщины, принимающие гормональные контрацептивы, в 2 раза чаще, чем в контрольной группе, подвергаются оперативному вмешательству по поводу желчекаменной болезни.

Диспептические расстройства. Тошнота и абдоминальная боль были наиболее частой жалобой женщин (10–30%) при приеме высокодозированных препаратов; низкодозированные контрацептивы вызывают эти симптомы редко, частота не превышает 0,5–1%.

Слизистая десен. Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы при длительном приеме могут вызывать гипертрофию слизистой десен и повышенную их кровоточивость, что следует учитывать при выполнении стоматологических процедур.

Влияние на нервную систему и органы чувств. Основные нежелательные эффекты гормональных контрацептивов на нервную систему и органы чувств представлены в *табл. 33.5.*

Таблица 33.5

Механизмы нежелательных эффектов гормональных контрацептивов на нервную систему и органы чувств

Характер влияния	Возможный механизм	Чем вызывается (компонент)
Мигрень и головная боль	Влияние на триггерную зону головного мозга	Эстроген + гестаген
Депрессия	Изменение метаболизма триптофана ↓ Уровня витамина B_6	Гестаген
Отосклероз	Локальный остеодистрофический процесс в ушных лабиринтах	Эстроген + гестаген
Резкое ухудшение зрения	Тромбоэмболия сосудов сетчатки	Эстроген
Дискомфорт при использовании контактных линз	Отек роговицы	Эстроген

Мигрень и головная боль. Относятся к частым нежелательным реакциям при приеме комбинированных оральных контрацептивов, они встречаются примерно у 5% женщин. Показано, что мигрень и головная боль могут появляться впервые или, если женщина исходно имела эти симптомы, может увеличиться их частота и выраженность. Во всех случаях рекомендуется назначение гормональных контрацептивов в постоянном режиме и/или переход на препарат с другим гестагенным компонентом.

Депрессия. В изменении настроения «повинен» гестаген, который изменяет метаболизм триптофана. Показан дополнительный прием витамина B_6 и/или переход на препарат с другим гестагенным компонентом.

Изменение либидо. Возможно, как снижение либидо (отсутствует овуляция и связанное с ней пре- и овуляторное повышение полового влечения), так и его повышение за счет эмоционального раскрепощения женщины (исчезает страх нежелательной беременности).

Слух. Описаны единичные случаи развития отосклероза на фоне приема гормональных контрацептивов, механизм данного эффекта не изучен. Клинически локальный остеодистрофический процесс в ушных лабиринтах проявляется возникновением шума в ушах и снижением слуха. Следует помнить, что отосклероз

в отличие от большинства других нежелательных реакций у части женщин имеет необратимый характер и после отмены препарата слух не восстанавливается.

Зрение. Гормональные контрацептивы не обладают специфическим влиянием на органы зрения. Резкое ухудшение зрения, как правило, связано с тромбоэмболией сосудов сетчатки. В первые 3 мес. приема возможно ощущение дискомфорта при использовании контактных линз. Низкодозированные препараты вызывают данные симптомы крайне редко.

Влияние на кожу и ее придатки. Общая частота нежелательных реакций в этой группе составляет 5%. Наиболее часто отмечаются фотосенсибилизация и хлоазмы — гиперпигментация кожи лица, преимущественно в области лба и щек. Хлоазмы чаще развиваются у светлокожих женщин, блондинок, особенно при воздействии солнечных лучей.

Акне, себорея, гирсутизм могут появиться при использовании препаратов, содержащих гестагены с андрогенной активностью. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие гестагены с антиандрогенной активностью, обладают лечебным эффектом в отношении этих нежелательных для женщин симптомов.

Аллергические реакции могут давать все компоненты таблетки: эстрогены, гестагены, а также наполнители. Как правило, аллергические реакции легкие (крапивница). Крайне редко встречаются узловатая эритема и синдром красной волчанки.

Влияние на половую систему. *Напряжение и боли в молочных железах.* Данные симптомы развиваются по типу предменструального синдрома и связаны с эстрогенным компонентом. Часто они возникают в период адаптации к новому гормональному циклу таблеток (первые 3 мес.). В то же время у женщин, исходно имеющих предменструальный синдром, гормональные контрацептивы часто оказывают выраженный лечебный эффект.

Выделения из влагалища. Гормональные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов увеличивают слизистые выделения из влагалища, а с высоким содержанием гестагенов — уменьшают.

Маточные кровотечения. При приеме комбинированных и гестагенных оральных контрацептивов могут возникать «прорывные» и мажущие маточные кровотечения. Непосредственной причиной кровотечений служит дефицит гормонов: как правило, межменструальные кровянистые выделения в начале и середине цикла обусловлены недостатком эстрогенов, а возникающие в конце цикла — недостатком гестагена.

При использовании «старых» высокодозированных препаратов вероятность возникновения дефицита гормонов была мала, они отлично контролировали цикл, но имели много нежелательных реакций. При невысоких дозах гормонов в таблетке нежелательные эффекты будут минимальными, но возрастает риск ациклических маточных кровотечений. Таким образом, низкодозированные и особенно современные микродозированные препараты требуют более тщательного выполнения всех правил их приема (регулярного, без пропуска таблеток), сознательной дисциплинированности пользователя.

Аменорея. Аменорея диагностируется, если после прекращения приема гормональных контрацептивов менструация отсутствует в течение 6 мес. и более.

К факторам риска развития аменореи относятся:

- предшествующие приему нерегулярные менструации;
- состояния хронического стресса;

- психические заболевания;
- значительная потеря массы тела, особенно обусловленная сознательными ограничениями в диете и приемом аноректиков.

Женщин со вторичной аменореей после приема гормональных контрацептивов необходимо дополнительно обследовать для исключения опухоли гипофиза и раннего климакса. В литературе имеются сообщения, что у $^1/_3$ женщин с диагностированной вторичной аменореей происходит спонтанное восстановление менструального цикла через 12 мес. с полной нормализацией репродуктивной функции, что подтверждается наступлением беременности и родами; в этих случаях речь идет о задержке восстановления фертильности. Существует точка зрения, что гормональные контрацептивы не относятся к причине возникновения аменореи, а лишь скрывают развивающуюся у женщин аменорею регулярными ментруально-подобными реакциями.

Влияние на риск развития опухолей. Известно, что половые гормоны обладают потенциальной возможностью влиять на опухолевые процессы в организме, поэтому вопросы взаимосвязи между приемом гормональных контрацептивов и риском развития опухолей были и остаются центральными во всей проблеме гормональной контрацепции.

Наши знания о канцерогенных эффектах стероидных гормонов базируются в основном на эпидемиологических данных. При этом необходимо помнить, что многие опухоли относятся к редким заболеваниям, большинство опухолей имеют множественные факторы риска — все это ограничивает значимость результатов эпидемиологических исследований и часто не позволяет окончательно решить вопрос о наличии или отсутствии причинно-следственной связи между двумя событиями. Не обсуждая спорных моментов, остановимся на известных вещах (*табл. 33.6*).

Таблица 33.6

Гормональные контрацептивы и риск развития опухолей

Вид опухоли	Группа опухоли	
	доброкачественные	злокачественные
Опухоли печени	Аденома, очаговая узловая гиперплазия, ↑ риск	Первичная карцинома (?)
Опухоли молочной железы	Фиброзно-кистозная мастопатия, ↓ риск на 50% за счет гестагена	Рак молочной железы (?), скорее ↓ риск за счет снижения частоты мастопатий
Опухоли матки	Миома матки, ↓ риск на 17% в течение каждых 5 лет приема	Рак эндометрия, эстроген ↑ риск, гестаген ↓ риск Эстроген + гестаген ↓ риск (на 60%)
Опухоли шейки матки	Профилактический и лечебный эффект при эктопии (эрозии)	↑ Частоту перехода дисплазии в рак при длительном приеме
Опухоли яичников	↓ Частоту функциональных кист	↓ Риск развития рака в 2 раза

Опухоли печени. Риск развития доброкачественных опухолей печени (аденома печени и очаговая узловая гиперплазия) на фоне длительного (более 3 лет) приема эстрогенов или комбинированных гормональных препаратов увеличивается

в 10–20 раз, но абсолютное количество случаев остается низким, т.к. эти опухоли встречаются крайне редко. Клинически аденома печени и очаговая узловая гиперплазия обычно не проявляются, диагноз ставится на основании инструментальных методов обследования (УЗИ печени, КТ, ангиография). Опасным осложнением считается спонтанный разрыв аденомы, приводящий к внутрибрюшинному кровотечению, смертельному для 25% больных. Прекращение приема оральных контрацептивов часто приводит к полному регрессу опухоли, но в дальнейшем этим женщинам гормональная контрацепция противопоказана.

Вопрос о возможной связи между приемом стероидных гормонов и развитием первичной гепатоцеллюлярной карциномы остается открытым. Анализ, проведенный после 35 лет широкого использования гормональных контрацептивов в США, не выявил увеличения частоты этого грозного заболевания в стране.

Опухоли молочной железы. На основании многочисленных рандомизированных многоцентровых исследований установлено, что применение комбинированных оральных контрацептивов снижает частоту фиброзно-кистозной мастопатии в среднем на 50%. Достоверный защитный эффект (большинство авторов связывают его с гестагенным компонентом) проявляется через 2 года постоянного приема.

Необходимо отметить, что уменьшение заболеваемости мастопатией — реальный путь к уменьшению частоты рака молочной железы. Что же касается непосредственного влияния гормональных контрацептивов на частоту развития рака молочной железы, то данные литературы по этому вопросу противоречивы. При назначении стероидных гормонов следует учитывать общие факторы риска: отягощенная наследственность, раннее менархе, поздние первые роды, фиброкистоз с участками атипической гиперплазии в молочной железе.

Опухоли матки. Развитие доброкачественной опухоли — миомы матки, тесно связано с гормональным дисбалансом, в т.ч. с гиперэстрогенией. Комбинированные оральные контрацептивы с усиленным гестагенным компонентом оказывают профилактический эффект, уменьшая риск развития миомы на 17% в течение каждых 5 лет приема.

В середине 1970-х годов было показано, что монотерапия эстрогенами с заместительной целью у женщин в постменопаузальном периоде увеличивает риск развития рака эндометрия в 4–9 раз. Комбинированные гормональные препараты, в т.ч. комбинированные оральные контрацептивы, снижают этот риск в среднем в 2 раза. Защитный эффект гормональных контрацептивов проявляется только после года постоянного применения, увеличивается при более продолжительном приеме и сохраняется в течение 10 лет после отмены препарата. По статистике США 2 тыс. случаев рака эндометрия каждый год удается избежать у женщин, принимающих гормональные контрацептивы.

Рак шейки матки. В настоящее время большое значение в этиологии рака шейки матки придается наличию вируса человеческой папилломы и ВПГ-2. К факторам риска относятся: раннее начало половой жизни, большое количество сексуальных партнеров, первые роды в очень раннем возрасте, венерические заболевания в анамнезе, курение. Применение гормональных контрацептивов рассматривается как самостоятельный фактор риска. Существует точка зрения, что экзогенные стероидные гормоны не индуцируют возникновения рака шейки матки, а способствуют трансформации дисплазии шейки матки в инвазивный рак. Рекомендуется всем женщи-

нам, особенно длительно принимающим гормональные контрацептивы, проводить регулярные цитологические исследования цервикальных мазков. При выявлении дисплазии любой степени гормональная контрацепция не показана.

Опухоли яичников. Комбинированные оральные контрацептивы, вызывая состояние ановуляции, обеспечивают долгосрочный «отдых» яичников и уменьшают развитие как доброкачественных овариальных кист, так и рака яичников. Использование гормональных контрацептивов позволяет избежать 28 операций по поводу функциональных кист на каждые 100 тыс. женщин в год; постоянный их прием в течение 4 лет уменьшает на 40% риск развития карциномы, а при более длительном применении риск снижается в 2–3 раза.

Показания и противопоказания к назначению гормональных контрацептивов. ***Области защитного и лечебного действия гормональных контрацептивов.*** Знание фармакодинамики синтетических стероидных половых гормонов позволяет правильно оценить соотношение польза/риск при использовании методов гормональной контрацепции в каждом конкретном случае.

В настоящее время показания к гормональным контрацептивам расширяются за счет исследования областей их защитного и лечебного действия. К ним относятся:

- *нарушения менструального цикла* (дисменорея, овуляторные боли, нерегулярные или обильные менструальные кровотечения);
- *предменструальный синдром;*
- *эктопия* (*эрозия*) *шейки матки;*
- внематочная беременность (гормональные контрацептивы снижают риск развития);
- оперативные гинекологические вмешательств (снижают частоту операций, в частности диагностических выскабливаний эндометрия в 2 раза);
- воспалительные заболевания органов малого таза (гормональные контрацептивы снижают частоту развития в 2–3 раза);
- в целом уменьшают частоту новообразований половых органов (особенно яичников);
- некоторые формы эндокринного бесплодия;
- железодефицитная анемия (гормональные контрацептивы снижают частоту возникновения на 40%);
- эффективная профилактика постменопаузального остеопороза;
- лечебный эффект при акне, себорее, гирсутизме (при использовании КПК с антиандрогенным действием);
- лечебный эффект при эндометриозе;
- обсуждается благоприятное влияние на функцию щитовидной железы, на течение ревматоидного артрита и язвенной болезни;
- есть данные о снижении риска колоректального рака на 20%.

Следует иметь в виду, что в инструкциях по медицинскому применению данной группы препаратов, как правило, указывается только одно показание — контрацепция. В связи с этим рекомендуют использовать дополнительные защитные и лечебные действия гормональных контрацептивов у женщин, которые нуждаются в контрацепции, иначе подобное использование КПК может рассматриваться как *off-label*-назначение.

Основные нежелательные реакции гормональных контрацептивов. Обсуждая фармакодинамику контрацептивных препаратов, механизмы влияния на раз-

личные органы и системы, мы, естественно, затрагивали проблемы, связанные с их неблагоприятным действием на организм. Подведем общие итоги.

Современные гормональные контрацептивы характеризуются высоким профилем безопасности. Нежелательные реакции КПК хорошо изучены, большинство из них развиваются в первые 3 мес. приема (период адаптации), дозозависимы и обратимы.

Основные неблагоприятные эффекты отмечаются со стороны ЖКТ (тошнота, абдоминальные боли, крайне редко рвота) и органов репродуктивной системы (межменструальные кровянистые выделения, нагрубание и болезненность молочных желез, реже аменорея).

С эстрогенами связывают умеренное повышение АД, увеличенный риск тромбозов и тромбоэмболий, желчекаменной болезни. Эстрогенсодержащие контрацептивы в первые месяцы приема за счет незначительного отека роговицы могут вызывать ощущение дискомфорта при использовании контактных линз, а при длительном использовании отмечены случаи гипертрофии слизистой десен, что сопровождается повышенной кровоточивостью при проведении стоматологических процедур. Метаболически не нейтральные гестагены (прежде всего левоноргестрел) могут оказывать неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен.

Более редкими нежелательными реакциями гестагенов являются галакторея (увеличивают уровень пролактина), депрессия. На фоне приема контрацептивов могут беспокоить головные боли, отеки и увеличение массы тела, появляться хлоазмы.

Как уже отмечалось, большинство нежелательных реакций гормональных контрацептивов дозозависимы, поэтому микродозированные КПК и «мини-пили», содержащие самые низкие дозы гормонов, имеют существенно меньший риск развития нежелательных реакций, за исключением тех, которые связаны с дефицитом гормонов, — межменструальных «прорывных» и мажущих кровотечений.

Три категории женщин по степени риска применения гормональных контрацептивов.

1. Женщины, имеющие заболевания или состояния, считающиеся *противопоказанием* для назначения гормональных контрацептивов. К ним относят:
   - гормонально-зависимые опухоли (злокачественные опухоли молочной железы, половых органов);
   - тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, сосудов головного мозга (ИБС, инсульт, в т.ч. в анамнезе, тяжелая артериальная гипертензия);
   - холестатический гепатит в анамнезе, острые заболевания печени (вирусный гепатит), тяжелые нарушения функции печени (цирроз);
   - доброкачественные и злокачественные опухоли печени или указание на них в анамнезе;
   - острый тромбофлебит, тромбоз или тромбоэмболия либо указание на них в анамнезе, связанное с приемом эстрогенов;
   - сахарный диабет с микро- и макроангиопатиями;
   - кровотечения из половых путей неясного генеза;
   - активное курение (более 15 сигарет в день) в возрасте после 35 лет;
   - индивидуальная повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

   Данной категории женщин следует предложить другие методы контрацепции.

2. Женщины, *имеющие заболевания или состояния, которые создают особые проблемы* при использовании гормональных контрацептивов. К ним относят артериальную гипертензию легкой и умеренной степени, мигрень, эпилепсию, депрессию, неосложненный компенсированный сахарный диабет, желчекаменную болезнь, хронические заболевания печени, зуд и желтуху во время беременности, олигоменорею или нерегулярные менструации у нерожавших женщин, миому матки, хронические заболевания (бронхиальная астма, сердечная и почечная недостаточность), гиперлипидемию, гиперкальциемию (обусловленную опухолевым процессом, метаболическими заболеваниями костей, почечной недостаточностью), порфирию, туберкулез, предстоящую хирургическую операцию или длительную иммобилизацию, ожирение III степени, отдельно курение или возраст старше 35 лет.
   В данном случае оценить соотношение пользы и возможного риска от применения гормональных контрацептивов и решить вопрос о целесообразности использования этого вида контрацепции должен врач женской консультации совместно с соответствующим специалистом. Как правило, при сочетании двух и более перечисленных заболеваний или состояний рекомендуется использовать другие методы контрацепции. Если вопрос решается в пользу выбора гормональных контрацептивов, то тогда женщины должны находиться под тщательным наблюдением (осмотр не реже 1 р./3 мес.) с контролем необходимых показателей, а при появлении нежелательных реакций немедленно обращаться к врачу.
3. Практически здоровые женщины, *не имеющие проблемных состояний* для назначения гормональных контрацептивов. Этим женщинам рекомендуются осмотр врача 1 раз в полгода или год и проведение стандартного обследования (измерение АД, исследование функции печени, цитологического исследования цервикальных мазков) в общепринятые сроки.

При назначении гормональных препаратов все женщины должны быть проинформированы о симптомах, требующих немедленного прекращения приема таблеток и обращения к врачу. К ним относят следующее.

- Симптомы возможного развития тромбоза:
  - сильная или внезапная головная боль;
  - внезапное нарушение координации, речи;
  - внезапное нарушение зрения;
  - острая боль в груди, необъяснимая одышка;
  - кровохарканье, кашель неясного генеза;
  - острая боль в животе, особенно продолжительная;
  - внезапная боль в ногах, особенно икроножных мышцах;
  - чувство онемения в руках или ногах;
  - внезапная необъяснимая слабость.
- Нарушение слуха.
- Значительное повышение АД.
- Появление желтухи, зуда.
- Учащение эпилептических припадков.
- Появление кожной сыпи.
- Установленная или подозреваемая беременность.

33.4. Фармакокинетика. Лекарственные взаимодействия гормональных контрацептивов

Фармакокинетика. Основные фармакокинетические параметры этинилэстрадиола и левоноргестрела (считается эталонным препаратом для гестагенов) представлены в *табл. 33.7*.

Таблица 33.7

Фармакокинетика этинилэстрадиола и левоноргестрела

Параметр	Этинилэстрадиол	Левоноргестрел
Всасываемость	> 90%	> 95%
Пресистемный метаболизм	+	–
Биодоступность	40–60%	> 95%
Энтерогепатическая циркуляция	+	–
Связь с белками (глобулины)	Высокая	Высокая
$T½_{а}$	1–3 ч	2 ч
$T½_{ß}$	24 ч	24 ч
Элиминация почками	40%	50–60%
Элиминация печенью	60%	40–50%

Этинилэстрадиол и левоноргестрел быстро и полно всасываются в верхних отделах тонкого кишечника. При первичном прохождении через печень 40% этинилэстрадиола подвергается быстрому метаболизму, что снижает его биодоступность. После воздействия на мишени этинилэстрадиол повторно проходит через печень, подвергается конъюгации и в виде сульфатов и глюкоронидов с желчью вновь поступает в просвет кишечника. В кишечнике под воздействием нормальной микрофлоры происходит отщепление связывающих групп, высвобождается свободный этинилэстрадиол, который вновь всасывается. Этот процесс описывается как энтерогепатическая циркуляция и за счет него эффект гормонального препарата становится более продолжительным.

Этинилэстрадиол и левоноргестрел имеют высокую связь с белками крови — специфическими глобулинами, связывающими половые гормоны, и в небольшом количестве с альбуминами (свободная, биологически активная фракция составляет 2–5%). Максимальная концентрация обоих компонентов в плазме крови достигается через 0,5–1 ч; они хорошо распределяются по органам и тканям, этинилэстрадиол накапливается в жировой ткани. Также этинилэстрадиол элиминируется на 40% почками в виде метаболитов, на 60% — печенью; левоноргестрел — на 50–60% через почки и на 40–50% — через печень (см. *табл. 33.7*).

Фармакокинетика других гестагенов изучена недостаточно, особенно это касается производных прогестерона. Следует иметь в виду, что основные фармакокинетические показатели производных 19-нортестостерона получены при их совместном применении с этинилэстрадиолом. Высокой биодоступностью отличаются производные 19-нортестостерона.

Гестагены метаболизируются в печени. Ряд производных 19-нортестостерона, по существу, пролекарства. Так, линестренол, этинодиола диацетат и норэтинодрел в результате печеночного метаболизма в организме превращаются в норэтистерон,

дезогестрел — в активный 3-кето-дезогестрел, а норгестимат — частично в левоноргестрел. У некоторых гестагенов выражен пресистемный метаболизм (норэтистерон).

Время достижения максимальной концентрации для большинства гестагенов составляет 1–2 ч, при этом наиболее высокая максимальная концентрация отмечается у диеногеста (23,4 нг/мл), она в 1,5 раза выше, чем у норэтистерона, и практически в 10 раз выше, чем у других производных 19-нортестостерона.

Все гестагены имеют высокое сродство к белкам плазмы (в связанном состоянии находится более 90%). При этом они могут соединяться со специфическим глобулином, связывающим половые гормоны, с кортикостероидсвязывающим глобулином и с альбумином. Многие производные 19-нортестостерона в той или иной мере связываются с глобулином, связывающим половые гормоны, могут вытеснять тестостерон из связи с транспортным белком, чем отчасти обусловлена их андрогенная активность. Диеногест, дроспиренон не связываются с этим типом глобулинов, не вытесняет тестостерон, что, безусловно, усиливает его антиандрогенные свойства. Данные новые гестагены связываются в основном с альбумином.

Гестагены выводятся из организма преимущественно с мочой. Производные прогестерона выводятся медленнее, чем производные 19-нортестостерона.

Лекарственные взаимодействия гормональных контрацептивов. Для пероральных контрацептивов известен ряд клинически значимых лекарственных взаимодействий. Наибольшее значение имеет взаимодействие с препаратами, способными уменьшить эффект гормональных контрацептивов (прежде всего эстрогенного компонента), в результате чего снижается их эффект: повышается частота межменструальных кровотечений, в т.ч. «прорывных», возможно наступление нежелательной беременности. К таким препаратам относятся индукторы печеночного метаболизма, антибиотики широкого спектра действия, лекарства, вызывающие рвоту или диарею.

Индукторы печеночного метаболизма, активируя микросомальное окисление, увеличивают метаболизм половых гормонов. При необходимости назначения рифампицина, барбитуратов, некоторых противосудорожных препаратов (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), бутадиона, успокаивающих травяных сборов, содержащих зверобой, целесообразнее перейти на другой метод контрацепции. Из противосудорожных препаратов не взаимодействуют с гормональными контрацептивами вальпроат натрия и клоназепам.

Антибиотики широкого спектра действия при длительности приема более 10–14 дней подавляют нормальную микрофлору кишечника, в результате чего нарушается энтерогепатическая циркуляция синтетического эстрогена и снижается эффективность контрацепции. Клиническое значение имеет взаимодействие с тетрациклинами, ампициллином, хлорамфениколом (левомицетином), неомицином. Чтобы избежать нежелательной беременности на время приема антибиотиков и еще в течение 10–14 дней после их отмены, женщины должны использовать дополнительные методы контрацепции (например, презервативы) или воздержаться от половой жизни на этот период.

Препараты, вызывающие рвоту или диарею, нарушают всасывание пероральных контрацептивов. При однократной рвоте требуется дополнительный прием таблетки, при значительной выраженности и длительности данных симптомов показаны другие методы контрацепции.

В настоящее время активно изучаются лекарственные взаимодействия новых препаратов для лечения хронического вирусного гепатита С (боцепревир, телапревир в комбинации с рибавирином) и ВИЧ-инфекции (ингибиторы протеаз: ритонавир, лопинавир, индинавир и др.). Показано, что все эти препараты могут клинически значимо изменять концентрацию этинилэстрадиола, поэтому гормональная контрацепция не рекомендуется у данной категории пациенток. Учитывая, что используемые в терапии вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции препараты противопоказаны при беременности, женщины репродуктивного возраста при их приеме должны использовать два эффективных негормональных метода контрацепции: внутриматочная спираль + барьерный.

Лекарственные взаимодействия с усилением эффекта эстрогенов имеют меньшее практическое значение. Метронидазол (трихопол) ингибирует печеночный метаболизм этинилэстрадиола, витамин С в дозе более 1000 мг/сут увеличивает его всасывание.

В свою очередь, гормональные контрацептивы могут влиять на эффект других препаратов. КПК уменьшают эффект непрямых антикоагулянтов, антигипертензивных и гипогликемических препаратов, клофибрата (примеры фармакодинамического антагонизма). Эстрогены увеличивают концентрацию глобулинов, связывающих тиреоидные гормоны, что служит причиной снижения эффекта тироксина. Высокие дозы эстрогенов могут ингибировать печеночный метаболизм ряда ЛС, усиливая их терапевтические и в ряде случаев токсические эффекты (преднизолон, эуфиллин, метопролол). КПК могут повысить риск нежелательных реакций одновременно принимаемых трициклических антидепрессантов (акатизии — стремления больного к постоянному движению), нейролептиков (галактореи), макролидов (значительно увеличивается частота холестатической желтухи). На фоне приема гормональных контрацептивов повышается эффект кофе и спиртных напитков, о чем следует предупреждать женщин.

33.5. Классификация гормональных контрацептивов. Плановая и экстренная контрацепции

Классификация. Современные принципы плановой контрацепции. Сегодня гормональные контрацептивы можно на три группы.

1. ***Пероральные контрацептивы:***
   - *комбинированные эстроген-гестагенные препараты:*
     - монофазные (низко- или микродозированные, содержащие аналоги натуральных эстрогенов);
     - трехфазные (низкодозированные);
     - четырехфазные (содержащие аналоги натуральных эстрогенов);
   - *чистые гестагены:* «мини-пили», посткоитальные.
2. ***Новые лекарственные формы комбинированных эстроген-гестагенных препаратов:***
   - контрацептивный пластырь «Евра»;
   - вагинальное кольцо «Ново-Ринг» (этоногестрел + этинилэстрадиол; индекс Перля 0,765–0,9).

3. ***Контрацептивы пролонгированного действия:***
   - внутриматочная система «Мирена» (продолжительность действия до 5 лет);
   - инъекционные (депо-провера, международное непатентованное название — медроксипрогестерон, действие до 3 мес.);
   - подкожные имплантаты (норплант, продолжительность действия до 5 лет).

В данной лекции не рассматриваются контрацептивы пролонгированного действия.

Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) по количеству эстрагенного компонента (этинилэстрадиола) подразделяют на высокодозированные (содержат 50 мкг этинилэстрадиола; в настоящее время отсутствуют на отечественном рынке), низкодозированные (содержат 30–35 мкг этинилэстрадиола) и микродозированные (20 мкг этинилэстрадиола).

Также выделяют монофазные и многофазные препараты. В монофазных КПК все таблетки одного цикла имеют одинаковый состав, постоянную ежедневную дозу гормонов. В многофазных КПК доза эстрогенов и гестагенов изменяется, имитируя колебания гормонов в течение нормального менструального цикла. Так, для трехфазных препаратов характерно, что в одном цикле используются таблетки трех видов (каждый имеет свой цвет) с разным гормональным составом.

Коротко рассмотрим современные принципы плановой гормональной контрацепции:

1) основой считаются *комбинированные пероральные эстроген-гестагенные препараты;*
2) используются *минимальные эффективные дозы:* менее 35 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела;
3) *циклическое назначение* (по схеме: 21 день прием, 7 дней перерыв);
4) *длительный прием без перерывов* (при необходимости — годы).

Широкое использование именно комбинированных гормональных препаратов обусловлено тем, что хотя основной контрацептивный эффект обеспечивается гестагеном, добавление эстрогенов потенцирует этот эффект и улучшает контроль цикла. Препараты, содержащие минимальные эффективные дозы гормональных компонентов, при сохранении высокой надежности и хорошего контроля цикла имеют минимальное количество нежелательных реакций. Циклическое назначение КПК возможно и удобно, т.к. в течение 7-дневного перерыва обеспечивается полный контрацептивный эффект и дополнительных методов предохранения не требуется.

В последние годы все чаще обсуждается прием КПК в постоянном режиме. Постоянный режим — это прием гормонального контрацептива без перерыва минимум в течение трех циклов (63 дня) с последующим 7-дневным отдыхом. Для постоянного режима подходят только монофазные КПК. Такой вариант использования контрацептивов показан женщинам, у которых колебания гормонального фона, характерные для циклического режима, приводят к обострению сопутствующих заболеваний/состояний. Постоянный прием рекомендуется женщинам с эндометриозом, эпилепсией, мигренью, головными болями, ухудшением самочувствия в период отмены. Необходимо отметить, что большое практическое значение для многих женщин имеет и разработанная схема приема монофазных КПК, которая позволяет регулировать время наступления менструальной реакции.

Сегодня считается неправильным использование прерывистых курсов, когда гормональные контрацептивы назначают в циклическом режиме в течение 3, 6 или 12 мес., а затем 2–3 мес. женщина «отдыхает». Доказано, что во время такого «отдыха» из-за характерного для гормональных препаратов синдрома отмены, который проявляется повышением фертильности, каждая 3–4-я женщина получает нежелательную беременность. Прерывистые курсы применения контрацептивов нецелесообразны и по причинам длительного периода адаптации к новому гормональному фону (около 3 мес.), который сопровождается, как правило, более частым развитием нежелательных реакций. Также такие искусственные перерывы сводят на нет многие защитные и лечебные эффекты КПК. Современные гормональные препараты могут приниматься длительно (10–12 лет и более), пока женщина нуждается в собственно контрацептивном эффекте.

Выбор препаратов для плановой контрацепции. В историческом плане подходы к выбору «правильного» контрацептивного препарата менялись. На первом этапе выбор проводился с учетом конституциональных особенностей женщины, при этом выделялись три типа: эстрогенный, гестагенный и с признаками андрогенизации. В последующем считалось более правильным учитывать характер менструаций и размеры матки.

Современный подход основан на следующих положениях:

- препаратами 1-го выбора для плановой контрацепции выступают низко- и микродозированные монофазные КПК;
- критерием правильного выбора служит отсутствие «прорывных» маточных кровотечений.

Таким образом, при выборе гормонального контрацептива предпочтение следует отдавать низко- или микродозированным монофазным КПК. Эти препараты содержат оптимальное количество гормонов, надежны и в большинстве случаев обеспечивают хороший контроль менструального цикла (отсутствие «прорывных» кровотечений). Они могут быть рекомендованы как препараты первого выбора женщинам практически всех возрастных групп. Микродозированные КПК, содержащие минимально возможные дозы эстрогенного компонента (20 мкг этинилэстрадиола), обладают наименьшим количеством нежелательных эффектов, но для исключения ациклических маточных кровотечений требуют регулярного, без пропусков, приема таблеток, желательно в одно и то же время суток.

К последним инновационным разработкам в области гормональных контрацептивов относят новые КПК, в составе которых вместо синтетического этинилэстрадиола используют аналоги, идентичные натуральным эстрогенам: 17β-эстрадиол и эстрадиола валерат. Доказано, что по сравнению с этинилэстрадиолом натуральные эстрогены оказывают меньшее влияние на функцию печени, гемостаз, РААС, сердечно-сосудистую систему. На отечественном рынке данная группа представлена двумя препаратами, один из которых — монофазный (зоэли, зарегистрирован, в 2012 г.), а второй — четырехфазный (клайра, зарегистрирован в 2010 г.).

Препарат зоэли назначается в режиме 24/4, т.е. в течение 24 дней женщина принимает «активные» таблетки, а в последующие 4 дня — «неактивные», после чего сразу начинается новый цикл (прием таблеток из новой упаковки). В случае с препаратом клайра прием «активных» таблеток разных фаз продолжается 26 дней, плацебо — 2 дня, затем сразу — новый цикл. В таких режимах контрацептивы с на-

туральными эстрогенами показали эффективность, сравнимую с традиционными КПК, хороший контроль цикла и благоприятный профиль безопасности.

Безусловно, новая группа КПК перспективна. Однако необходимо дальнейшее изучение для более полного понимания их места и роли в ряду многочисленной группы гормональных контрацептивов.

Трехфазные низкодозированные КПК отличает от монофазных меньшая цикловая доза гестагенов и имитация физиологического гормонального фона. Данные препараты более часто назначают молодым женщинам в период полового созревания, а также женщинам с эктопией шейки матки, гипоплазией матки, наличием гестагензависимых нежелательных реакций.

При выборе гормонального контрацептива необходимо учитывать и гестагенный компонент КПК. Вполне приемлемы метаболически нейтральные гестагены III поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат). Дополнительный антиандрогенный эффект имеется у ципротерона, диеногеста, дроспиренона, хлормандинона. КПК, содержащие подобные гестагены, рекомендуют использовать у женщин с признаками гиперандрогении: акне, жирная себорея, гирсутизм, андрогенная алопеция. Дроспиренон (производное спиронолактона) имеет клинически значимое антиминералокортикоидное действие, что определяет его преимущества при гормонозависимой задержке жидкости, повышенной массе тела, при лечении предменструального синдрома и контроле АД.

Новым продуктом на рынке гормональных контрацептивов является трансдермальная контрацептивная система «Евра». Пластырь «Евра» размером 20 $см^2$ выделяет ежедневно в системный кровоток 150 мкг норэльгестромина (основного метаболита норгестимата) и 20 мкг этинилэстрадиола, т.е. представляет собой микродозированный гормональный контрацептив. Пластырь «Евра» отличает более удобный режим применения (наклеивается на определенный участок тела 1 р./нед.), что уменьшает неудачи, связанные с неправильным использованием метода.

Контрацептивы, содержащие только небольшое количество гестагенов, получили название «мини-пили». Общепризнано, что они менее эффективны, чем КПК, т.к. полностью подавляют овуляцию только у 25–40% женщин. Вместе с тем необходимо помнить, что их контрацептивная эффективность зависит от возраста: низкая — у молодых женщин и сравнима с эффективностью КПК у женщин после 40 лет. «Мини-пили» назначают женщинам, которым противопоказаны эстрогены (с высоким риском тромбоэмболических осложнений, страдающих артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением), женщинам старших возрастных групп, особенно курящим в возрасте после 35 лет. Важным свойством «мини-пили» считается отсутствие влияния на количество и качество грудного молока (по данным некоторых авторов, они даже могут увеличить количество материнского молока и удлинить период лактации). Данный вид контрацепции может применяться в период лактации, уже через 6 нед. после родов.

Тактика коррекции препарата 1-го выбора. Как правило, такая коррекция проводится через 3 мес. (период адаптации к новому гормональному профилю таблеток). В течение этого периода допустимо наличие периодических мажущих и единичных «прорывных» кровотечений, купирующихся самостоятельно. При нормальном контроле менструального цикла продолжается прием выбранного препарата.

Если ациклические «прорывные» кровотечения продолжаются более 3 мес., то сначала следует исключить возможные альтернативные причины недостаточной эффективности: нерегулярный прием/пропуск таблеток, лекарственное взаимодействие, хронические воспалительные заболевания половых органов, злостное курение, вегетарианство. При отсутствии таких причин необходимо провести замену препарата. «Прорывные» кровотечения в начале и середине цикла свидетельствуют о дефиците эстрогенного эффекта, следовательно, нужно выбрать препарат с увеличением дозы/силы эстрогенного компонента. Например, если женщина получала КПК, содержащий натуральный эстроген, его нужно заменить на КПК с этинилэстрадиолом. Соответственно «прорывные» кровотечения в конце цикла требуют корректировки дозы/силы гестагенного компонента.

Отсутствие менструальноподобных реакций при классическом циклическом режиме приема гормонального препарата свидетельствует об избыточном влиянии гестагена на эндометрий или недостаточном эффекте эстрогена; знание этих механизмов позволяет правильно скорректировать препарат. В то же время следует учитывать, что для многих женщин отсутствие кровотечений отмены будет представлять определенное удобство. С точки зрения медицины такая ситуация вполне приемлема, возникает единственная проблема — повышается риск пропустить развитие беременности, о чем следует предупредить пациентку.

Экстренная контрацепция. Известно много синонимов для экстренной контрацепции (ЭК): посткоитальная, постовуляторная, «пожарная», «на следующее утро после…», каникулярные таблетки. Наиболее подходящее определение дал Van Look в 1993 г.: «*Экстренная контрацепция представляет собой частный вид контрацепции, которая применяется как неотложная мера для предотвращения беременности после незащищенного полового контакта, при условии возможного оплодотворения*».

Важно помнить, что ЭК не должна использоваться регулярно, а только в виде исключения как чрезвычайная и одноразовая контрацептивная процедура. Ее следует рекомендовать прежде всего жертвам изнасилования, при разрыве презерватива, при экспульсии внутриматочной спирали, пропуске приема пероральных контрацептивов. Сегодня молодежь более рано начинает сексуальную жизнь, часто первый половой контакт происходит до вступления в брак и является незащищенным; период между первым коитусом и первым опытом применения контрацепции достигает 6 мес., поэтому именно молодые люди наиболее часто нуждаются в методах гормональной ЭК.

Согласно мнению большинства исследователей, использовать препараты для ЭК следует в первые 24, 72 ч и 120 ч после полового контакта, т.к. затем их эффективность резко снижается. Зависимость эффективности ЭК от времени начала терапии была установлена даже для рекомендованного интервала: чем раньше после незащищенного коитуса применялась ЭК, тем выше был ее эффект. При сравнении ЭК с плановой следует отметить, что в ЭК используются высокие дозы гормонов, при этом по эффективности методы ЭК относятся к средней степени надежности (индекс Перля более 1) и риски развития нежелательных реакций существенно выше.

В данной лекции мы рассмотрим только две группы гормональных препаратов, которые наиболее широко применяются для ЭК: чистые посткоитальные гестагены и комбинированные эстроген-гестагенные препараты.

Режим использования чистых гестагенов. Для ЭК применяется гестаген с сильной гестагенной активностью — левоноргестрел в высокой дозе.

В настоящее время рекомендуют две схемы применения левоноргестрела:

- 0,75 мг в течение 48 ч (но не позднее 72 ч) после коитуса и еще 0,75 мг через 12 ч после первой дозы;
- 1,5 мг однократно в течение 72 ч после незащищенного полового контакта.

Проведенные исследования показали, что однократный прием левоноргестрела также эффективен и безопасен, как двукратный, но при этом более прост и удобен. В нашей стране наиболее часто используются два препарата этой группы: постинор, в каждой таблетке которого содержится 0,75 мг левоноргестрела, и эскапел, таблетка которого содержит 1,5 мг левоноргестрела. Препарат эскапел был специально разработан для второй схемы.

Противопоказания для чистых гестагенов ограничены лишь установленной беременностью.

Режим комбинированных препаратов. Комбинирование высоких доз эстрогенов и гестагенов для ЭК впервые предложил канадский врач A. Yuzpe в начале 1970-х годов. С тех пор метод получил широкое распространение не только в Северной Америке, но и во всем мире и известен как метод Юзпе. Наиболее часто используемый режим: принимаются 2 таб., содержащие каждая по 50 мкг этинилэстрадиола и 250 мкг левоноргестрела в течение 72 ч после коитуса, через 12 ч прием 2 таб. повторяется. Общая курсовая доза составляет 200 мкг этинилэстрадиола и 1 мг левоноргестрела. В Западной Европе специально для ЭК зарегистрирован препарат тетрагинон, однако с этой целью можно использовать практически любой имеющийся в продаже комбинированный оральный контрацептив, в т.ч. и низкодозированный, соответствующим образом подбирая необходимое количество таблеток.

Противопоказания для использования метода Юзпе в основном определяются наличием эстрогенного компонента и установленной беременностью. Эстрогенсодержащие препараты нельзя назначать при острых тромбозах и тромбоэмболиях или указании на них в анамнезе, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы и печени, злокачественных опухолях молочной железы и половых органов. Нежелательно назначать эти препараты курящим женщинам старше 35 лет, а также женщинам с мигренью.

Как уже отмечалось выше, применение высоких доз гормонов при ЭК повышает риски развития нежелательных реакций. Проведенные исследования и клиническая практика показали, что при использовании левоноргестрела и КПК для экстренной контрацепции нежелательные реакции развивались более чем у 50% женщин (в основном со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль; а также ациклические маточные кровотечения, головная боль, напряжение в молочных железах). Необходимо отметить, что данные нежелательные реакции предсказуемы, как правило, нетяжелые, редко требуют дополнительных лечебных вмешательств; поэтому в целом профиль безопасности гормональных препаратов для ЭК оценивается как благоприятный.

Таким образом, современные женщины, особенно молодые, должны знать, что существуют методы ЭК, что они эффективны и достаточно безопасны, используются в пределах 72–120 ч после незащищенного полового контакта, но не применя-

ются в качестве регулярного метода. Каждая женщина, нуждающаяся в ЭК, должна быть проконсультирована специалистом до начала лечения и получить ответы на все свои вопросы. На последующем визите врач обязан убедиться в эффективности проведенного лечения и обсудить с женщиной плановую контрацепцию.

Экстренная контрацепция не заменяет плановую, а служит альтернативой аборту. Когда другие методы контрацепции уже неэффективны, все еще остается возможность использовать таблетки для ЭК.

***

В заключение обсуждая проблему гормональной контрацепции в целом, с учетом мнения ее активных противников, автору кажется правильным обратить внимание на следующие положения, сформулированные ведущим российским специалистом в этой области В.Н. Прилепской в 2012 г.:

- применение гормональной контрацепции не снижает рождаемость;
- увеличение использования контрацепции уменьшило количество абортов во всем мире;
- контрацепция — это один из путей сохранения репродуктивного здоровья женщины и средство профилактики и лечения ряда гинекологических заболеваний.

Современные гормональные контрацептивы прошли длительный эволюционный путь, и сегодня во всем мире соотношение польза/риск при их применении оценивается как благоприятное. Выбор любого лекарственного препарата всегда требует оценки четырех параметров: эффективности, безопасности, удобства применения и стоимости. Широкий ассортимент предлагаемых гормональных контрацептивов позволяет врачу подобрать каждой женщине идеальный для нее препарат, что поможет избежать нежелательной беременности, аборта и сохранит ее здоровье.

Лекция 34

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ АНАЛОГИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

(*С.К. Зырянов*)

Биологические ЛС давно и достаточно широко используются при лечении различных заболеваний. В начале XX в. появились первые вакцины, бычий инсулин, стрептокиназа и другие препараты. Первый человеческий белок — гормон роста (соматостатин), произведенный методом генной инженерии с использованием микроорганизмов (*E. coli*), — был получен в 1977 г. и предназначался для детей с его дефицитом. В 1986 г. впервые в клинике для коррекции анемии у больных ХСН применили эритропоэтин; в 1985–1986 гг. на рынок выведен рекомбинантный интерферон — эффективное средство против вирусных инфекций, в частности хронических гепатитов (его также применяют в онкологии в качестве дополнительной терапии).

На сегодняшний день, согласно определению EMA, к биологическим ЛС относят ЛС, активной субстанцией которых является биологическое вещество, полученное или выделенное из биологического источника, в т.ч. при помощи одного или нескольких перечисленных биотехнологических методов: технологии рекомбинантной ДНК; контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков; методов гибридом и моноклональных антител.

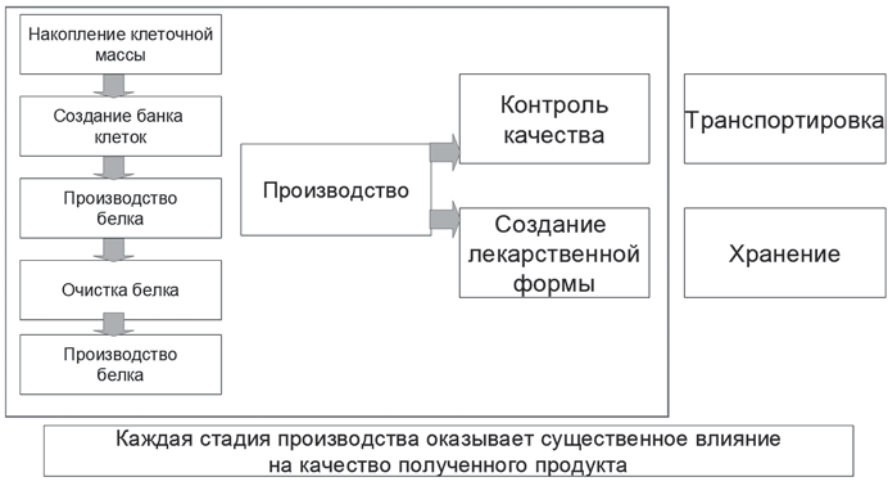
Отнесение ЛС к классу биологических ЛС сразу позволяет врачу понять особенности данного препарата.

Итак, биологические лекарственные препараты (например, эритропоэтин, инсулин, колониестимулирующий фактор) — это вещества чаще всего белковой природы с высокой молекулярной массой (в 100 раз и более превышающей таковую у традиционных химиопрепаратов), вырабатываемые живыми клетками. Несмотря на то что изучены и последовательность аминокислот, и продуцирующие их клеточные линии, точный процесс производства известен лишь компании, создавшей данный препарат. Именно структурные свойства молекулы определяют ее биологическую активность и терапевтический эффект, способность вызывать иммунные реакции

и сохранять стабильность. Вследствие особенностей структуры молекулы и сложности процесса производства практически невозможно создать точную копию оригинального препарата.

Сейчас на некоторые инновационные биологические препараты заканчивается срок действия патентов, в связи с чем многие компании проявляют интерес к этому рынку. Однако важно понимать, что производство биологических ЛС уникально, поэтому практически невозможно создать два абсолютно одинаковых банка клеток и в точности воспроизвести технологию получения, очистки активного вещества при создании биоаналога (*схема 34.1*).

Схема 34.1. **Факторы, определяющие качество биологического ЛС**



Basant G. Sharma, PhD. Manufacturing challenges for biosimilars: the process defines the product. Biopharmaceuticals for Euripean hospital pharmacists, 2008: 16–18

В связи с этим оригинальные и воспроизведенные биологические препараты могут отличаться по биологической активности, эффективности и, что самое важное, иммуногенности (*табл. 34.1*).

Разные белковые препараты с аналогичным молекулярным составом могут поразному «повести себя» в организме человека, и замена одного препарата другим

Таблица 34.1

Иммуногенность рекомбинантных терапевтических белков
(*по H. Schellekens , 2002*)

Рекомбинантный белок	Показание	Иммуногенность
Инсулин	Диабет	~ 44% пациентов
Гормон роста	**Дефицит гормона роста**	3–6% пациентов
ЭПО	Анемия	1:10 000 пациентов
Фактор VIII	Гемофилия	~ 35% пациентов
Интерферон-α	Гепатит и др.	~ 25% пациентов
Интерлейкин-2	Некоторые опухоли	20–100% пациентов

может привести к серьезным последствиям для здоровья, например к генерированию патологического иммунного ответа.

Возможны следующие варианты проявления иммуногенности:

- генерализованная иммунная реакция (аллергия);
- нейтрализация экзогенного протеина (отсутствие или снижение терапевтической эффективности препарата);
- нейтрализация эндогенного (собственного) протеина.

Клинически это может проявляться, например, потерей эффективности интерферона-α-2 при гепатите, тяжелой тромбоцитопенией при образовании антител к мегакариоцитарному фактору роста, парциальной красноклеточной аплазией при образовании антител как к эндогенному, так и экзогенному эритропоэтину.

Иммуногенность биофармацевтических препаратов может возрастать за счет многих факторов, включая вариации последовательности технологических процессов, гликозилирования, наличия загрязняющих веществ и попадания примесей. Имеют значение и приготовление лекарственных форм, хранение и транспортировка. Поэтому даже если физические, химические и биологические свойства тщательно изучены и описаны, это не гарантирует терапевтической эквивалентности и фармакологической взаимозаменяемости двух биологических препаратов, изготовленных в различных условиях (*табл. 34.2*).

Таблица 34.2

Обзор взаимозаменяемости биологических ЛС в разных странах

Страна	Взаимозаменяемость	Комментарий
Франция Испания Германия	Запрещена замена биологических ЛС на аналоги	Запрещена замена при отпуске из аптеки без четкого указания врача
Швеция Италия Бельгия	Не рекомендуется замена биологических ЛС на аналоги	На рассмотрении находится законопроект, запрещающий выписку биологических ЛС по МНН
Великобритания Нидерланды	Замена биологических ЛС на аналоги запрещена, если препарат выписан врачом по торговому наименованию	—
Греция Дания	Запрещена замена любых ЛС в рамках МНН	Инъекционные лекарственные формы

Вот почему EMA, учитывая все особенности производства биологических ЛС, дало следующее определение воспроизведенного биологического ЛС: «*Биоаналог — это биологическое лекарственное средство, схожее с оригинальным биологическим лекарственным средством, но* ***не являющееся его дженериком*** *в связи с различиями в исходном сырье и производстве оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога*».

Ряд исследований, проведенных с целью сравнения биологической активности оригинального биологического ЛС и его биоаналогов, подтвердил существование отличий в терапевтическом эффекте. В частности, в одном из исследований H. Schellekens (2004) сравнили 11 препаратов эритропоэтина (полученных

от 8 производителей и представленных на рынках вне Европейского союза/ *European Union* (EC/EU) и США) по содержанию активного вещества, активности и изоформному составу. Биоактивность *in vitro* колебалась в пределах 71–226%, при этом показатели 5 образцов не соответствовали спецификациям. Среди отклонений в изоформном составе названы присутствие одной или более дополнительных кислых и/или основных изоформ, а также измененное количественное соотношение различных изоформ. Выявлены также межсерийные отличия; некоторые продукты не соответствовали собственным спецификациям, т.е. производители не обеспечивали адекватного контроля производственных процессов. Количество действующего вещества также не всегда соответствовало заявленному. Как заключили авторы, такие отклонения от заявленных параметров могут иметь большое клиническое значение, поскольку могут привести к передозировке или, наоборот, введению более низкой дозы.

Во втором исследовании C. Combe, R.L. Tredree и H. Schellekens (2005) авторы показали, что продукты эритропоэтина производителей вне Европы и США сильно отличались по составу. Хотя это необязательно означало, что данные продукты с клинической точки зрения уступали оригинальным препаратам, некоторые из них не соответствовали прилагаемым к ним спецификациям. Такая ситуация указывает как минимум на то, что некоторые производители недостаточно качественно контролируют производственный процесс. Кроме того, содержимое ампул зачастую превышало допустимые показатели по указанной на этикетке активности. Неправильная маркировка может привести к превышению дозировки и вызвать нежелательные клинические последствия.

Проблемы при применении биоаналогов интерферона были выявлены A. Meager и соавт. (2010) при изучении 4 биоаналогов интерферона β-1α, зарегистрированных в Латинской Америке и Иране. Биологическая активность этих биоаналогов *in vitro* оказалась вариабельной. В двух препаратах было повышено содержание высокомолекулярных агрегатов интерферона и его аддуктов с человеческим сывороточным альбумином. Эти изменения ассоциировались со снижением биологической активности по сравнению с оригинальным препаратом интерферона β-1α.

Не меньшую проблему представляет собой оценка структурных и функциональных характеристик оригинальных и воспроизведенных НМГ. На сегодняшний день убедительно доказана эффективность НМГ в профилактике и лечении венозной тромбоэмболии, острого коронарного синдрома и тромбоэмболии легочной артерии. Необходимость разрешения экономических, научных и этических вопросов, связанных с созданием генерических НМГ, сделала их предметом активного обсуждения крупнейшими организациями, в т.ч. Международным союзом ангиологов и Североамериканским обществом по тромбозам. Непрекращающиеся дискуссии основываются на том факте, что НМГ представляют собой сложные биологические продукты, состоящие из небольших гомогенных молекул. Генерические эквиваленты НМГ должны соответственно содержать те же активные ингредиенты, а также демонстрировать сходные биологическую активность и фаркмакокинетический/ фармакодинамический профиль.

Проблемы в установлении подобия воспроизведенного НМГ начинаются уже на этапе анализа химической структуры. Как НФГ, так и НМГ содержат олигосахарид-

ные цепочки различной длины. Хотя в последнее время и достигнуты большие успехи в характеристике структуры НМГ благодаря магнитно-резонансной томографии, масс-спектрометрии, реакциям энзиматического расщепления, применение этих методов для изучения сложных смесей олигосахаридных цепей остается затруднительным.

В связи с рассмотренным ранее в статье Европейской фармакопеи, характеризующей, например, свойства эноксапарина, прямо указывается, что его состав на сегодняшний день еще окончательно не установлен. Так, в частности, до конца не известны элементы фракции олигосахаридов, включающие более чем 13 сахаров, однако доказано, что в общей структуре содержится 30% данной фракции.

В связи с этим разные препараты НМГ, будучи гетерогенными по своей природе, могут значительно варьировать по получаемым в результате их применения эффектам.

Так, на сегодняшний день установлено, что оригинальный эноксапарин и его биоаналоги проявляют разную активность *in vitro* в отношении ингибирования факторов IIa и Xa, а соответственно и степени выраженности получаемых антитромботических эффектов. Более того, далеко не все биологические функции НМГ объясняются их способностью связываться с антитромбином III и ингибировать факторы IIa и Xa. Гепарины, и в частности НМГ, могут взаимодействовать с различными белками и факторами роста (в т.ч. кофактором II гепарина, фактором тромбоцитов-4 и т.д.). Известно, что микрохимические изменения (к примеру, количество сульфатных групп) становятся критическими для выраженности аффинности к указанным биологическим веществам.

В результате проведенных КИ, в которых сравнивались свойства оригинального эноксапарина и его биоаналогов, показано, что разные дженерики по-иному расщеплялись гепариназой, что свидетельствует о возможных отличиях в структуре некоторых олигосахаридов, из которых состоит продукт. Установлено (при сравнении анти-Xa- и анти-IIa-активности различных НМГ у здоровых добровольцев), что биоаналоги эноксапарина обладали неодинаковой анти-Xa-активностью:

эноксапарин натрия……..3,3
надропарин кальция…….3,0
далтепарин натрия……2,0

Отличия проявлялись и при изучении других параметров, в частности высвобождении ингибитора тканевого фактора, активации тромбииндуцируемого ингибитора фибринолиза.

Итак, существующие в настоящее время на рынке целого ряда стран непатентованные версии НМГ плохо поддаются оценке с позиции эквивалентности их оригиналу. Выявление структурного сходства затрудняется гетерогенностью компонентов олигосахаридов, из которых состоят НМГ. Имеющиеся данные свидетельствуют, что биоаналоги НМГ характеризуются разным составом фракций, что обусловливает различную чувствительность к действию гепариназы, а также оказывает влияние на взаимодействие с другими биологически активными веществами.

В 2006 г. в Европейском союзе были утверждены новые требования к регистрации биоаналогов. Чтобы зарегистрировать биоаналог в ЕС, производитель должен провести доклинические, токсикологические, КИ, а также подготовить план по фар-

маконадзору за ЛС после получения разрешения на маркетинг. При этом доклинические исследования включают исследования *in vitro* (связывание с рецептором, пролиферация клеток) и *in vivo* (исследование активности на биологических моделях). Токсичность препарата должна быть протестирована на животных с применением многократных доз. На этапе КИ изучается сравнительная фармакокинетика и фармакодинамика, в течение полугода-года проводится сравнительное двойное слепое исследование эффективности и сравнительное исследование иммуногенности биоаналога и препарата-оригинатора.

В отношении изучения эффективности и безопасности биоаналогов НМГ EMA утверждено специальное руководство, регулирующее указанные вопросы. Так, в нем установлено, что программа изучения свойств биоаналога должна включать один или два (зависит от пути введения) перекрестных исследования на здоровых добровольцах, в которых будут сравниваться фармакодинамические свойства изучаемых лекарственных препаратов (анти-Ха-активность, анти-IIа-активность и т.д.). Кроме того, должно быть проведено как минимум одно клиническое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, целью которого будет оценка антитромботической активности изучаемых препаратов при больших ортопедических вмешательствах (например, эндопротезирование тазобедренного сустава), особое внимание также должно быть уделено регистрации случаев развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Соответственно вопрос применения воспроизведенных биологических ЛС в российском здравоохранении требует немедленного реагирования со стороны регуляторных органов, поскольку сложившаяся сегодня практика использования биоаналогов в России не позволяет клиницистам быть полностью уверенными в их эффективности и безопасности.

СПИСОК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ И ПОНЯТИЙ

Абсолютная биодоступность (F)	Часть дозы препарата (%), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения. Определяется как отношение площадь под кривой «концентрация—время» (*area under concentration curve*, *AUC*) после введения исследуемым методом (внутрь, в мышцу и др.) к *AUC* после внутривенного введения
Абсолютная толерантность к ЛС	Результат изменения действия ЛС на уровне фармакологической мишени (например, в связи со снижением чувствительности рецепторов — десенситизация рецепторов), в результате чего и снижается эффективность
Аддитивное действие	Эффект комбинации ЛС выраженнее, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы (А или Б < А + Б < АБ)
Антагонизм	Взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или исчезновению части фармакологических эффектов одного или нескольких ЛС (А + Б < А или Б)
Безопасность ЛС	Характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью
Биодоступность	Часть лекарственного вещества, достигшая системного кровотока после внесосудистого введения
Биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность	Сходство скорости и степени всасывания оригинального (инновационного) ЛС и генерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма (биодоступность)

Биологическое лекарственное средство	ЛС, активной субстанцией которого является биологическое вещество, полученное или выделенное из биологического источника, в т.ч. при помощи одного или нескольких перечисленных биотехнологических методов: технология рекомбинантной ДНК; контролируемая экспрессия генов, кодирующих выработку биологически активных белков; методы гибридом и моноклональных антител
Биотрансформация или метаболизм ЛС	Комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственного вещества, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), легче выводящиеся из организма
Взаимодействие ЛС	Изменение фармакологического эффекта одного или нескольких препаратов при одновременном или последовательном их применении, что может привести либо к усилению, либо к ослаблению действия препарата, появлению токсичности одного или обоих препаратов
Взаимозаменяемый препарат	Лекарственный препарат, который терапевтически эквивалентен препарату сравнения
Внепочечный клиренс (C1er)	Объем плазмы, очищающийся от ЛС за единицу времени (мл/мин) путем метаболизма в печени и экскреции с желчью, а также другими (не почечными) путями метаболизма и экскреции
Воспроизведенное биологическое ЛС (биоаналог)	Биологическое ЛС, поступившее в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальное биологическое ЛС
Воспроизведенное ЛС (генерик, дженерик)	ЛС, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального ЛС
Время достижения максимальной концентрации (*Tmax*)	Скорость всасывания лекарственного вещества, определяющая скорость наступления терапевтического эффекта
Всасывание	Процесс поступления лекарственного вещества в системный кровоток из места введения (с кожи, из подкожной ткани, со слизистых полости рта, носа, ЖКТ, бронхов, из мышечной ткани и др.)
Высокий печеночный клиренс	Высокая степень экстракции лекарственного вещества гепатоцитами из крови, метаболизм такого ЛС зависит от скорости кровотока
Генетический полиморфизм	Явление существования в популяции различных наследуемых изменений одного и того же гена (аллельных — функционально дефектных вариантов), контролирующего синтез белков организма, участвующих в метаболизме, распределении лекарственного вещества или «фармакологической мишени»
Заместительная терапия	Проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ (например, гормоны и их аналоги, ферментные препараты, витамины), которые, не устраняя причины заболевания, могут обеспечить

	нормальную жизнедеятельность организма в течение многих лет
Идиосинкразия	Нехарактерные реакции на ЛС, которые не могут быть объяснены фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящими в их состав
Кажущаяся начальная концентрация (Co)	Концентрация лекарственного вещества, которая была бы достигнута в плазме крови при внутривенном его введении и мгновенном распределении по органам и тканям
Канцерогенность	Способность ЛС ускорять или вызывать развитие доброкачественных или злокачественных новообразований
Качество ЛС	Соответствие ЛС требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа
Кинетика элиминации нулевого порядка (кинетика насыщения, дозозависимая кинетика)	Вид элиминации, при котором скорость удаления ЛС из организма постоянна и в единицу времени элиминируется постоянное количество ЛС. Такой вид элиминации описывается дифференциальным уравнением 0-го порядка
Кинетика элиминации первого порядка	Вид элиминации, при котором скорость удаления ЛС из крови пропорциональна его концентрации в организме. Такой вид элиминации описывается дифференциальным уравнением 1-го порядка, поэтому и кинетика такой элиминации получила название кинетики первого порядка
Клиническая эффективность	Совокупность фармакодинамических и плеотропных эффектов, приводящая к терапевтическому действию ЛС
Комплаентность больных	Приверженность больных к лечению и выполнению рекомендаций по применению ЛС
Константа скорости абсорбции (Ka)	Скорость поступления лекарственного вещества в кровоток из места введения
Константа скорости элиминации (Kel)	Характеризует скорость исчезновения лекарственного вещества из организма
Лекарственная аллергия	Явление повышенной чувствительности к некоторым ЛС (в большинстве случаев при повторном применении), основой которого является иммунный механизм
Лекарственная зависимость	Непреодолимое стремление к повторному приему ЛС
Лекарственная непереносимость	Индивидуальная сверхчувствительность, проявляющаяся в развитии токсических явлений при применении терапевтической дозы ЛС
Лекарственный формуляр	Документ, регламентирующий использование ЛС для достижения оптимальной клинической и экономической эффективности
Максимальная концентрация в крови (*Cmax*)	Максимальная концентрация лекарственного вещества в системном кровотоке после парентерального или перорального введения
Метод спонтанных сообщений	Добровольное или в соответствии с законодательными требованиями информирование специалистами здравоохранения о выявляемых нежелательных реакциях соответствующих органов фармаконадзора

Мутагенность	Способность ЛС вызывать изменение генетического набора пациента
Недоброкачественное ЛС	ЛС, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа
Нежелательная реакция (определение EMA)	Непреднамеренная и вредная для человека реакция в ответ на применение ЛС, которая развивается при его использовании в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, а также с нарушением инструкции, включая передозировку, неправильное назначение и использование (*off-label* или не по показаниям), злоупотребление, ошибки
Нежелательная реакция (определение ВОЗ)	Любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая в ответ на прием ЛС в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций
Нежелательное явление	Любое неблагоприятное с точки зрения медицины событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением
Нежелательные реакции типа D (или отсроченные реакции)	Реакции, которые могут возникать через месяцы или годы после прекращения лечения и включают в себя канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и др.
Нежелательные реакции типа A (англ. *augmented* — увеличенный, фр. *attendu* — ожидаемый)	Ожидаемые дозозависимые и обусловленные фармакологическими свойствами препарата
Нежелательные реакции типа B (англ. *bizarre* – странный)	Не зависящие от дозы и, как правило, не связанные с фармакологической активностью ЛС (например, аллергия или генетические ферментопатии)
Нежелательные реакции типа C (англ. *complicated* — осложненный)	Проявляются увеличением частоты ожидаемого события в группе населения или увеличением частоты «спонтанного» заболевания, в т.ч. у второго поколения лиц, получавших ЛС (например, лекарственная зависимость, синдром отмены, эффекты кумуляции, толерантность и др.)
Непредвиденная нежелательная реакция	Нежелательная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о препарате
Низкий печеночный клиренс	Невысокая степень экстракции лекарственного вещества гепатоцитами из крови, метаболизм такого ЛС зависит от емкости ферментных систем печени и степени связи с белками крови
Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)	Кофермент некоторых дегидрогеназ — ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в живых клетках. НАДФ принимает на себя водород и электроны окисляемого соединения и передает их на другие вещества. Восстановленный НАДФ (НАДФ*Н) — один из основных продуктов световых реакций фотосинтеза
Общий клиренс (CLt)	Фармакокинетический показатель скорости элиминации, определяется как объем плазмы, очищающийся от

	ЛС за единицу времени (мл/мин) путем метаболизма и экскреции
Объем распределения (*Vd*)	Гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (*D*) в концентрации, аналогичной кажущейся начальной концентрации в плазме крови (*Co*)
Оригинальное ЛС	ЛС, содержащее впервые полученные фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований и клинических исследований лекарственных препаратов
Основные фармакокинетические процессы	Всасывание, распределение, биотрансформация (метаболизм), выведение (экскреция)
Относительная биодоступность (*f*')	Определяется с целью сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения. Определяется как отношение *AUC* после введения исследуемым методом (внутрь, в мышцу и др.) к *AUC* после другого внесосудистого введения
Относительная толерантность к ЛС	Связана с изменениями в фармакокинетике и фармакодинамике ЛС (уменьшением всасывания, увеличением скорости биотрансформации и выведения и т.д.), вследствие чего уменьшается концентрация препарата в плазме крови и снижается эффективность
Патогенетическая терапия	Направлена на коррекцию или подавление механизмов развития болезни. Большинство ЛС оказывают именно патогенетическое действие — гипотензивное, антиаритмическое, противовоспалительное, антисекреторное, антидепрессивное и т.д.
Период полуабсорбции (*T½a*)	Время, необходимое для поступления в кровеносное русло половины дозы препарата из места введения; обратно пропорционально константе скорости абсорбции (*T½a* = 0,693/Ka)
Период полувыведения (*T½*)	Время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации лекарственного вещества в крови
Период полураспределения (*T½a*)	Характеризует время, необходимое для достижения концентрации лекарственного вещества в крови, равной 50% от равновесной
Печеночный клиренс	Объем плазмы, очищающийся от ЛС за единицу времени (мл/мин) путем метаболизма в печени и экскреции с желчью
Плейотропный эффект	Множественные эффекты ЛС, прямо не связанные с его основным механизмом действия
Площадь под кривой «концентрация—время» (*AUC*)	Площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат
Полнота всасывания	Количество всосавшегося лекарственного вещества (%)
Пострегистрационное клиническое исследование ЛС	Клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной реги-

	страции, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие
Потенцирование	Эффект комбинации ЛС по выраженности больше суммы эффектов каждого компонента (А + Б > АБ)
Почечная экскреция	Способ экскреции лекарственного вещества через почки с помощью клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и канальцевой реабсорбции
Почечный клиренс (C1r)	Объем плазмы, очищающийся от ЛС за единицу времени (мл/мин) путем экскреции с мочой
Пресистемный метаболизм	Активный метаболизм лекарственного вещества на уровне кишечника и эффект первого прохождения через печень
Пролекарства (pro-drugs)	ЛС, которые, подвергаясь пресистемному метаболизму, превращаются в активные вещества, вызывающие фармакологические эффекты
Профилактическая терапия	Проводится для предупреждения развития заболеваний
Псевдоаллергические реакции	Реакции на ЛС, протекающие клинически так же, как и аллергические, но отличающиеся механизмом развития (не имеют иммунологической стадии)
Распределение ЛС	Проникновение лекарственного вещества из системного кровотока в различные ткани, органы и жидкие среды организма
Регистр пациентов	Организованная система сбора данных о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения
Резистентность	Устойчивость человека к воздействию определенного ЛС или устойчивость микроорганизма к воздействию антимикробного или противовирусного препарата
Сенситизация	Один препарат по различным причинам, не вмешиваясь в механизм действия, усиливает фармакодинамический эффект другого препарата
Серьезная нежелательная реакция	Любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы препарата: ◆ приводят к смерти ◆ представляют угрозу для жизни ◆ требуют госпитализации или ее продления ◆ приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности /инвалидности ◆ являются врожденной аномалией/пороком развития
Симптоматическая терапия	Направлена на устранение или уменьшение отдельных клинических проявлений (симптомов) болезни
Синдром отмены	Реакция организма, возникающая при резком прекращении или снижении дозы ЛС и проявляющаяся ухудшением состояния пациента (развитием симптомов или

	состояний, на устранение которых было направлено действие препарата, а порой и возникновением качественно новых симптомов или состояний, отсутствовавших у пациента прежде)
Синергизм	Однонаправленное действие двух ЛС и более, обеспечивающее более выраженный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности. Синергизм включает сенситизацию, аддитивное действие, суммацию, потенцирование
Соотношение «польза/риск»	Соотношение количественной и качественной оценки выявленных факторов положительного влияния ЛС на серьезность и тяжесть течения заболевания у больных и проявлений известных опасных свойств ЛС при его медицинском применении, которые ухудшают течение заболевания или служат причиной развития новых вредных влияний на организм и качество жизни больного
Спонтанное сообщение	Информация, предоставленная врачом или пациентом, которая отвечает следующим требованиям: ◆ описывает одну или несколько подозреваемых нежелательных реакций ◆ в сообщении есть указание на один или несколько подозреваемых ЛС ◆ нежелательная реакция не произошла в ходе клинического исследования
Стационарная равновесная концентрация (Css)	Концентрация препарата, которая установится в плазме крови при поступлении его в организм с постоянной скоростью
Стационарное или равновесное состояние (*steady state*)	Состояние равновесия между концентрацией ЛС в плазме крови и его концентрацией в тканях при введении ЛС в организм с постоянной скоростью (достигается стационарное равновесное состояние). При прерывистом введении (приеме) препарата через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную (*Css max*) и минимальную (*Css min*) равновесные концентрации
Суммация	Эффект комбинации ЛС равен сумме эффектов каждого из компонентов (А + Б = АБ)
Тахифилаксия	Быстроразвивающаяся толерантность при повторном применении ЛС
Терапевтическая эквивалентность	Эквивалентность клинических последствий применения оригинального и воспроизведенного ЛС. Воспроизведенный препарат признается терапевтически эквивалентным оригинальному, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, эффективность и безопасность которого уже установлены
Терапевтический лекарственный мониторинг	Метод, предназначенный для обеспечения оптимального терапевтического эффекта ЛС путем управления его концентрацией в крови

Тератогенность	Способность ЛС при его применении в период беременности нарушать развитие тканей и органов плода и приводить к врожденным уродствам
Токсичность	Способность ЛС вызывать развитие нежелательной реакции, обусловленная фармакологическими свойствами препарата, в дозах больших, чем лечебные
Толерантность	Снижение эффективности ЛС при длительном применении
Фальсифицированное ЛС	ЛС, сопровождаемое ложной информацией о его составе и/или производителе
Фармакогенетика	Раздел клинической фармакологии, который изучает влияние генетических факторов на формирование фармакологического ответа пациента на ЛС
Фармакогенетические нежелательные реакции	Вызваны генетически обусловленными дефектами ферментов, участвующих в метаболизме ЛС (ферментопатиями)
Фармакодинамика	Раздел клинической фармакологии, изучающий совокупность фармакологических и клинических эффектов ЛС (включая желательные и побочные) и молекулярно-клеточные механизмы их развития
Фармакодинамический эффект	Эффект ЛС, непосредственно связанный с его механизмом действия
Фармакодинамическое взаимодействие ЛС	Тип взаимодействия ЛС, происходящего между эффектами препаратов. В зависимости от конечного результата взаимодействия выделяют следующие варианты: синергизм (сенситизация, аддитивное действие, суммация, потенцирование), антагонизм
Фармакокинетика	Раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления ЛС в организм человека, всасывание, распределение, биотрансформацию и выведение ЛС из организма
Фармакокинетическая кривая	Графическое изображение изменения концентрации лекарственного вещества во времени в средах организма
Фармакокинетическое взаимодействие ЛС	Тип взаимодействия ЛС, при котором под влиянием одного лекарственного препарата изменяется концентрация в крови другого медикамента или его активного метаболита. Может происходить на любых этапах (всасывании, распределении, метаболизма или экскреции)
Фармакологическая мишень	Молекулярно-клеточные субстраты, через которые ЛС влияет на функции клеток (фармакологическая мишень) либо конкретный орган или в широком смысле система, в которых под действием ЛС происходят функциональные и структурные изменения, проявляющиеся в конечном фармакодинамическом эффекте
Фармаконадзор	Это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с лекарственным препаратом (определение ВОЗ)
Фармацевтическая эквивалентность	Установление идентичности активных ингредиентов в одинаковой лекарственной форме, предназначенных для одного способа введения и являющихся идентичными по силе действия или концентрации активных веществ

Фармацевтическое взаимодействие ЛС	Тип взаимодействия ЛС, который происходит вне организма (например, на этапах приготовления, хранения комбинированных лекарственных препаратов, при смешивании ЛС в одном шприце или растворе, в результате чего могут возникнуть физические или химические изменения ЛС)
Частота нежелательной реакции	Соотношение количества пациентов (%), у которых в определенное время возникла побочная реакция при применении ЛС, к общему количеству пациентов, которые в определенное время применяли это ЛС
Экскреция	Физическое выведение из препарата организма
Элиминация	Объединяет процессы биотрансформации и экскреции лекарственного вещества
Эмбриотоксичность	Способность ЛС оказывать отрицательное действие на развивающийся эмбрион или вызывать его гибель
Этиотропная терапия	Направлена на устранение причины болезни, например применение противомикробных средств при инфекционных заболеваниях или антидотов при отравлениях токсическими веществами
***O**ff-label*-назначения	Применение ЛС по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, в популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции (FDA)

Подготовили авторы: *И.Л. Асецкая, Е.О. Борисова, Ж.А. Галеева, Н.А. Егорова, С.К. Зырянов, М.В. Леонова.*

Под общей редакцией *Ю.Б. Белоусова.*

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Авксентьева М.В. Международный опыт применения фармакоэкономических исследований в управлении здравоохранением // Пробл. стандартизац. в здравоохр. — 2001. — № 1. — С. 25–31.

Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — М., 2006. — С. 104–124.

Багирова В.Л., Колганова Н.А., Раздобарин К.А. Актуальность фармакоэкономических исследований для оптимизации рынка лекарственных препаратов // Рос. биомед. журн.: Медлайн.ру. — 2005. — Т. 6. — С. 500–507.

Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — 3-е изд. — М.: МИА, 2010.

Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Зырянов С.К. Безопасность применения лекарств у детей: европейская система фармаконадзора в педиатрии // Фарматека. — 2006. — № 2. — С. 71–75.

Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Зырянов С.К. и др. Опыт английской системы оценки безопасности лекарств // Ремедиум. — 2006. — Январь. — С. 24–26.

Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. — М.: Ремедиум, 2006.

Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Фармакокинетика. — М., 2006. — 807 с.

Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.

Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации. http://www.rspor.ru/index.php?mod1=kea/abc-ven&mod2=db1&mod3=db2.

Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. и др. Клинико-экономический анализ. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 403 с.

Вялков А.И., Катлинский А.В., Воробьев П.А. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения // Пробл. стандарт. в здравоохр. — 2000. — № 4. — С. 3–6.

Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения: Справ. — СПб.: Питер, 2001. — 425 с.

Зырянов С.К. Использование нерекомендованных лекарств в педиатрии // Педиатрия. — 2005. — № 5. — С. 19–21.

Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Организация и развитие службы фармаконадзора // Фарматека. — 2005. — № 16. — С. 72–78.

Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации. — СПб., 1998. — 352 с.

Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А.Г. Гилмана. — М.: Практика, 2006. — 1648 с.

Клиническая фармакология: Нац. рук-во / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.

Леонова М.В., Захаревич О.А., Мясоедова Н.В. Фармакоэкономический анализ гипотензивной терапии // Акт. вопр. клин. фармакол.: сб. научн. тр. каф. клин. фармакол. / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. — М.: Реглант, 2004. — Вып. 3. — 192 с.

Лепахин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А. и др. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии // Кач. клин. практика. — 2002. — № 1. — С. 71–77.

Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. — СПб.: Сотис. — 1993.

Овчинникова Е.А. К вопросу о серьезных побочных реакциях лекарств // Кач. клин. практика. — 2004. — № 3. — С. 53–57.

Овчинникова Е.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального применения // Кач. клин. практика. — 2003. — № 4. — С. 88–95.

Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Основные механизмы неблагоприятных побочных реакций / Кач. клин. практика. — 2004. — № 1. — С. 57–66.

Омельяновский В.В., Белоусов Ю.Б., Попова Ю.Н. Что такое фармакоэкономика. Методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение // Инфекц. и антимикробн. тер. — 1999. — № 3. — С. 12–16.

Орлов В.А., Гиляревский С.Р. Экономическая оценка эффективности лечения (обзор литературы) // Здравоохр. Рос. Федерации. — 1997. — № 2. — С. 13–16.

ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002 // Пробл. стандарт. в здравоохр. — 2002. — № 5. — С. 55–67.

Прикладная фармакоэкономика: Уч. пос. для ВУЗов / Под ред. В.И. Петрова. — М., 2005. — 335 с.

Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии // Вопр. совр. пед. — 2013. — № 12 (4). — С. 136–141.

Сорока Н.Д. Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей // Вопр. совр. пед. — 2008. — № 7 (4). — С. 111–114.

Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В. и др. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2011. — Т. 13. — № 1. — С. 67–84.

Танковский В.Э., Шамшурина Н.Г., Котяцкая Е.Е. и др. Методы экономических оценок в практике здравоохранения (опыт фармакоэкономики) // Экономика здравоохр. — 2001. — № 9. — С. 23–26.

Таточенко В.К., Волков И.К., Рачинский С.В. и др. Критерии диагностики и принципы лечения рецидивирующих и хронических заболеваний легких у детей: Пособие для врачей. — М., 2001. — 23 с.

Филипс С., Томсон Г. Что такое затратная эффективность? // Клин. фармакол. и тер. — 1999. — Т. 8 (1). — С. 51–53.

Brown E.G. Using MedRA: implications for the risk management // Drug Safety. — 2004. — V. 27 (8). — P. 593–602.

Cuzzolin L., Zaccaron A., Fanos V. Unlicensed and off label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature // Fundamental. Clinical. Pharmacol. — 2003. — V. 17. — P. 125–131.

Horen B., Montastruc J.-L., Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off label drug use in paediatric outpatients // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 2002. — V. 54. — P. 665–670.

Klepper M.J. PSUR as a pharmacovigilance tool // Drug. Safety. — 2004. — V. 27 (8). — P. 569–579.

Kobelt G. Методы фармакоэкономического анализа // J. Clin. Pharmacol. Ter. — 1999. — V. 8 (2); (3); (4). — С. 50–51; 60–64; 93–94.

Leitner J.M., Graninger W., Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanisms and clinical // Infection. — 2010. — V. 38 (1). — P. 3–11.

Lifshitz M., Gavrilov V., Gorodischer R. Off label and unlicensed use of antidotes in paediatric patients // Europ. J. Clin. Pharmacol. — 2001. — V. 56. — P. 839–841.

Morrison-Griffiths S., Walley T.J., Park B.K. et al. Reporting of adverse drug reactions by nurses // Lancet. — 2003. — V. 361 (9366). — P. 1347–1348.

Pirmohamed M., Park B.K. Adverse drug reaction: back to the future // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — V. 55 (5). — P. 486–492.

Riordan F.A.I. Use of unlabelled and off license drugs in children // Brit. Med. J. — 2000. — V. 320. — P. 1210.

Waller P.C., Evans J.W. A model for the future conduct of pharmacovigilance // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. — 2003. — V. 12. — P. 17–29.

Научное издание

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Под редакцией Ю.Б. Белоусова

Оригинал-макет подготовлен ООО «Медицинское информационное агентство»

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 24.04.2016. Формат 70 × 100/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Minion Pro.
Объем 36,5 печ. л. Тираж 3000 экз. (1-й з-д 2000 экз.). Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6. Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru; http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0270-2